



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0080226
(43) 공개일자 2012년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7011127
(22) 출원일자(국제) 2010년10월01일
심사청구일자 2012년04월30일
(85) 번역문제출일자 2012년04월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/064672
(87) 국제공개번호 WO 2011/039358
국제공개일자 2011년04월07일
(30) 우선권주장
61/247,634 2009년10월01일 미국(US)

(71) 출원인
제논 파마슈티칼스 인크.
캐나다 브이5지 4더블유8 브리티시 컬럼비아 버
나비 길모어 웨이 3650
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
데일즈, 나탈리
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지
스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디
칼 리서치, 인크.
푸, 지안민
캐나다 브이3이 3비6 브리티시 컬럼비아 코퀴틀
램 쿤텟 크레센트 3170
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 스테아로일-CoA 탈포화효소를 조절하는 피라졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 스테아로일-CoA 탈포화효소의 활성을 조절하는 헤테로시클릭 유도체를 제공한다. 이러한 유도체를 사용하여 스테아로일-CoA 탈포화효소의 활성을 조절하는 방법, 및 이러한 유도체를 포함하는 제약 조성물 또한 포함된다.

(72) 발명자

지아, 치

캐나다 브이5제이 5엠6 브리티시 컬롬비아 버나비
불러 애비뉴 7633

포크로브스카이야, 나탈리아

캐나다 브이3엘 1비9 브리티시 컬롬비아 뉴 웨스
트민스터 카나본 스트리트 #202 - 335

선, 샤오이

캐나다 브이3케이 1지3 브리티시 컬롬비아 코퀴틀
램 브루네트 애비뉴 5-1200

장, 자이후이

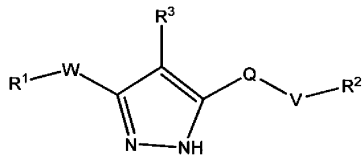
캐나다 브이6엘 2엔9 브리티시 컬롬비아 밴쿠버
맥도날드 스트리트 4038

특허청구의 범위

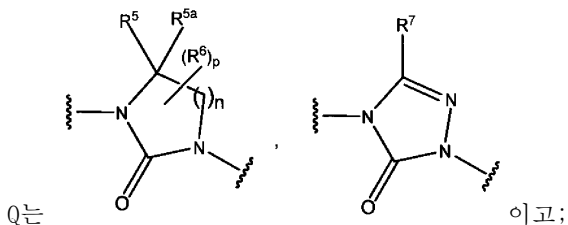
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



식 중,



Q는 이고;

W는 $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌 또는 직접 결합이고;

V는 C_1-C_6 알킬렌으로부터 선택되고;

n은 1, 2 또는 3이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R^1 은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_7 알콕시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_7 알콕시 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 은 C_3-C_7 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_7 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴이되, 단 R^1 이 알킬인 경우에 $V-R^2$ 은 퀴놀린-4-일메틸이 아니고;

R^3 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, 할로, 할로 C_1-C_4 알킬, 트리플루오로메톡시, 시아노, 히드록시 또는 $-N(R^8)_2$ 이고;

R^5 및 R^{5a} 는 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 히드록시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬 및 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{5a} 는 함께 옥소 (=O) 기 또는 C_3-C_7 시클로알킬을 형성하고;

R^6 은 각 경우 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_2-C_{10} 헤테로시클릴,

히드록시C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알킬, C₁-C₆알콕시, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬-N(R⁸)C(O)R¹², -C(O)N(R⁸)R¹², -OC(O)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)N(R⁸)R¹², -OR¹², -SR¹², -N(R⁸)R¹², -S(O)₁R¹², -N(R⁸)S(O)₂R¹², -S(O)₂N(R⁸)R¹², -OS(O)₂N(R⁸)R¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -N(R⁸)C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(=S)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)((R^{8a})N=)CR¹² 및 -C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹²로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

인접한 탄소 상의 R⁵ 및 R⁶은 함께 C₃-C₇시클로알킬 또는 C₆-C₁₀아릴을 형성하고;

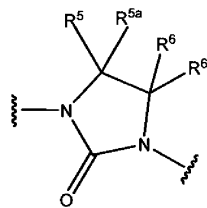
R⁷은 수소, C₁-C₇알킬, 할로C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₃-C₇시클로알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴, C₂-C₁₀헤테로시클릴, 히드록시C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬 또는 아르알킬이고;

R⁸은 각 경우 수소, C₁-C₇알킬, 히드록시C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₁-C₁₀헤테로아릴, C₂-C₁₀헤테로시클릴 및 아르알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{8a}는 각 경우 수소, C₁-C₇알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고;

R¹²는 각 경우 수소, C₃-C₇알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₇알콕시, 히드록시, 히드록시C₁-C₄알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, 할로C₁-C₄알킬, 아르알킬, 아르알킬옥시, C₂-C₁₀헤테로시클릴, C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 및 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬로부터 독립적으로 선택된다.

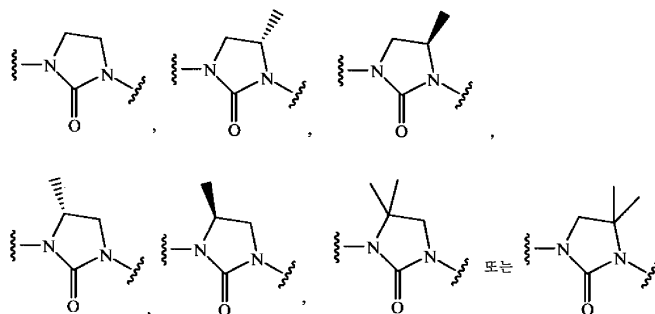
청구항 2



제1항에 있어서, Q가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

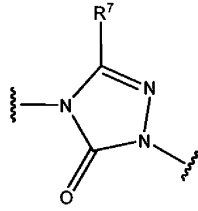
청구항 3

제2항에 있어서, Q가



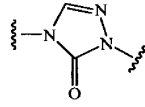
인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4



제1항에 있어서, Q가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5



제4항에 있어서, Q가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고, R^1 이 수소, C_1-C_7 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬의 아릴 또는 헤테로아릴기가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이며, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이며, 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이며, 각각의 t는 1 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, W가 직접 결합이고, R^1 이 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1 의 아릴 또는 헤테로아릴기가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-$

$N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이며, 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이며, 각각의 t 는 1 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

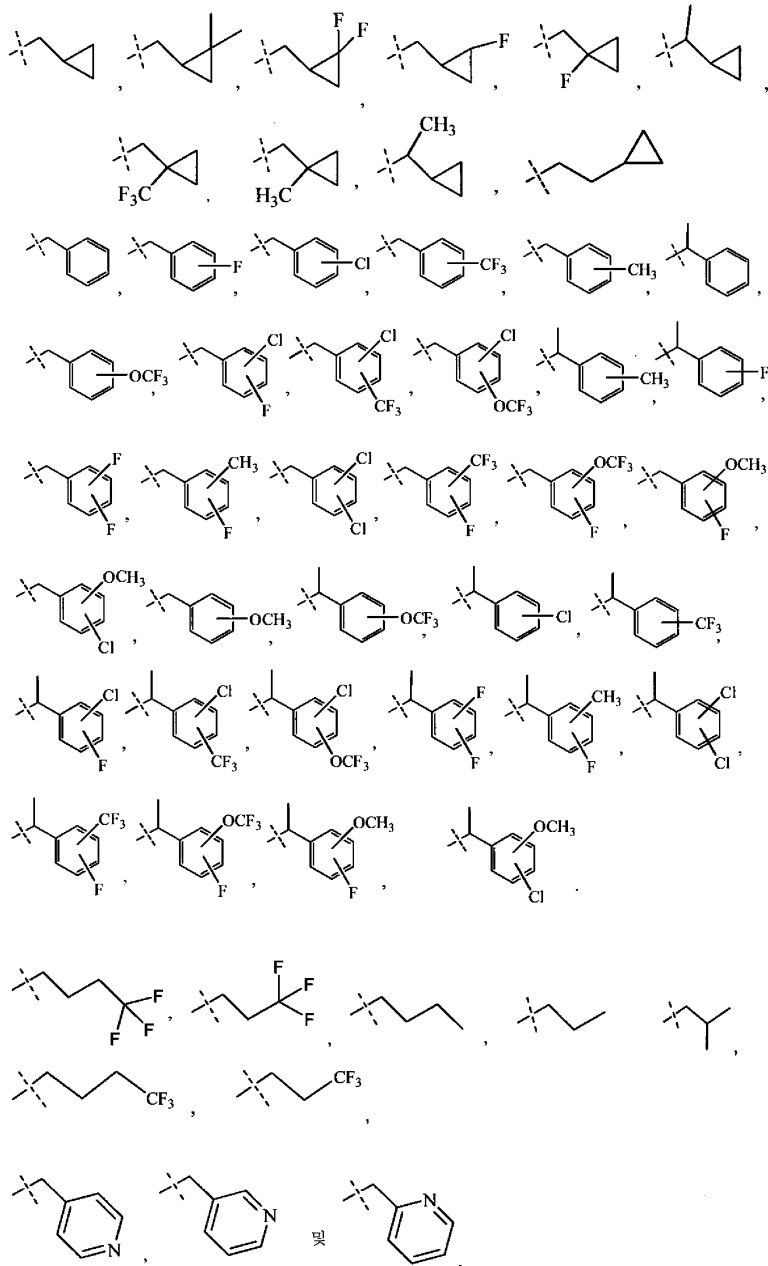
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 히드록시, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬옥시 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 아릴알킬옥시, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 아릴기가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이며, 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이며, 각각의 t 는 1 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, $V-R^2$ 가



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고;

V가 C_1-C_6 알킬렌이고;

R^1 이 수소, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고;

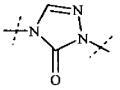
R^2 가 C_3-C_7 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴이고;

R^3 이 수소이고;

R^8 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

Q가  이고;

W가 $-N(R^8)C(O)-$ 또는 직접 결합이고;

V가 C_1-C_6 알킬렌이고;

R^1 이 수소, C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 가 C_3-C_7 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴이고;

R^3 이 수소이고;

R^8 이 수소 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

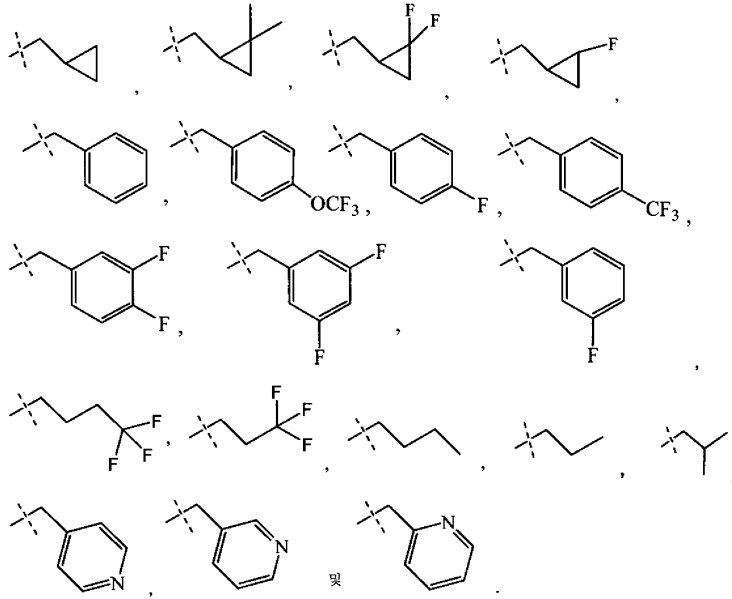
청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 또는 R^2 기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이며, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이며, 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴,

C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴알킬이며, 각각의 t는 1 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, -V-R²가



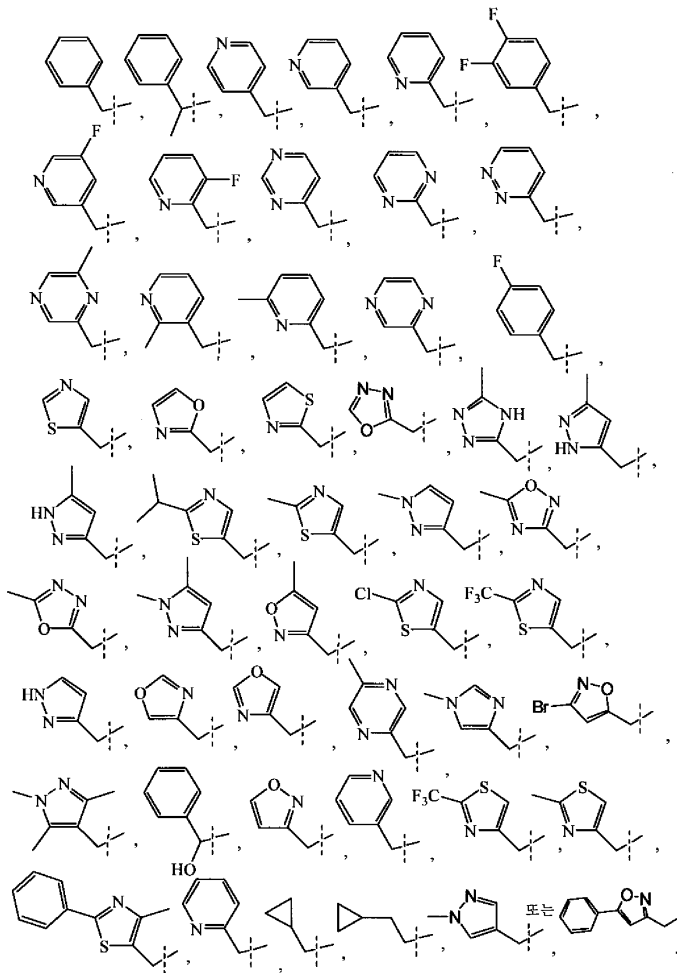
로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제6항에 있어서,

W가 -N(R⁸)C(O)-이고;

R¹이 수소, C₁-C₄알킬,

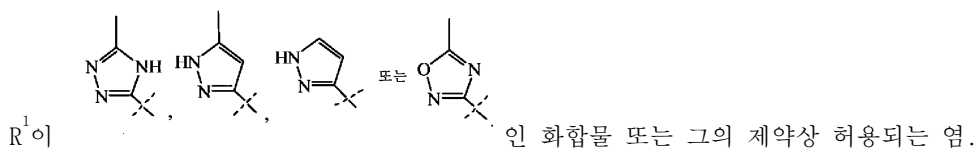


인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

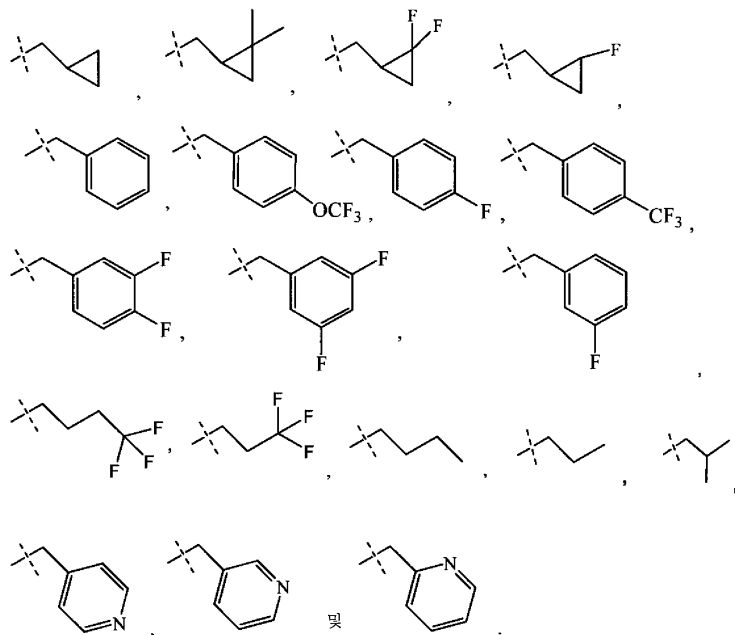
제8항에 있어서,

W가 직접 결합이고;



청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, $-V-R^2$ 가



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서,

N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스
아미드.

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드.

N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(옥사졸-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드.

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복사
미드.

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(티아졸-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드.

N-벤질-3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,
 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,
 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,
 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,
 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드, 및
 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드
 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

인간 스테아로일-CoA 탈포화효소 (hSCD)의 공급원을 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 접촉시키는 단계를 포함하는, hSCD 활성을 억제하는 방법.

청구항 25

치료 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD)에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD)에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 질환 또는 병태가 대사성 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 제관류 손상, 혈관성형 재협착 (angioplastic restenosis), 혈전증, 글루코스 내성 감소, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨 합병증, 체중 장애, 체중 손실, 체질량 지수 또는 렙틴 관련 질환인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 대사성 증후군이 이상지혈증, 비만, 인슐린 내성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 체중 장애가 비만, 과체중, 악액질 또는 식욕감퇴인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 질환 또는 병태가 피부 장애인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 피부 장애가 습진, 여드름, 건선 또는 켈로이드 반흔 형성 또는 방지인 방법.

청구항 31

치료 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 인슐린, 인슐린 유도체 또는 모방체; 인슐린 분비촉진제; 인슐린분비성 술폰닐우레아 수용체 리간드; PPAR 리간

드; 인슐린 감작제; 비구아니드; 알파-글루코시다제 억제제; GLP-1, GLP-1 유사체 또는 모방체; DPPIV 억제제; HMG-CoA 환원효소 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR 또는 LXR 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산; 또는 아스피린과 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 32

대상체에서 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료용 제약 조성물의 제조를 위한, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 33

제32항에 있어서, 질환 또는 병태가 대사성 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 췌관류 손상, 혈관성형 재협착, 혈전증, 글루코스 내성 감소, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨 합병증, 체중 장애, 체중 손실, 체질량 지수 또는 랩틴 관련 질환인 용도.

청구항 34

제33항에 있어서, 대사성 증후군이 이상지혈증, 비만, 인슐린 내성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 용도.

청구항 35

제33항에 있어서, 체중 장애가 비만, 과체중, 약액질 또는 식욕감퇴인 용도.

청구항 36

제32항에 있어서, 질환 또는 병태가 피부 장애인 용도.

청구항 37

제36항에 있어서, 피부 장애가 습진, 여드름, 건선 또는 켈로이드 반흔 형성 또는 방지인 용도.

청구항 38

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제23항 또는 제31항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 40

대상체에서 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한, 제23항 또는 제31항에 따른 제약 조성물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제제, 예컨대 헤테로시클릭 유도체 분야, 및 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD), 바람직하게는 SCD1에 의해 매개되는 질환을 비롯한 다양한 인간 질환, 특히 증가된 지질 수준과 관련된 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만, 대사성 증후군, 피부과 장애 등의 치료 및/또는 예방에 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 아실 탈포화효소는 식이 공급원으로부터 유래하거나 간에서의 드 노보 (de novo) 합성으로부터 유래한 지방산 중의 이중 결합 형성을 촉매화한다. 포유동물에는 각각 9-10, 6-7 및 5-6 위치에 이중 결합을 도입하는 델타-9, 델타-6 및 델타-5의 구별되는 특이성을 가진 적어도 3종의 지방산 탈포화효소가 존재한다.

[0003] 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD)는 보조효소 A (CoA)에 결합된 경우에 NADPH, 시토크롬 b5, 시토크롬 b5 환원효소, Fe 및 O₂ 분자와 같은 보조인자 (다른 작용제)와 함께 작용하여 포화 지방산의 C9-C10 위치 (델타 9)에 이중 결합을 도입한다. 바람직한 기질은 팔미토일-CoA (16:0) 및 스테아로일-CoA (18:0)이며, 이들은 각각 팔미톨레오일-CoA (16:1) 및 올레일-CoA (18:1)로 전환된다. 생성된 모노-불포화 지방산은 지방산 연장 효소에 의한 추가 대사, 또는 인지질, 트리글리세리드 및 콜레스테롤 에스테르로의 혼입을 위한 기질이다. 다수의 포유동물 SCD 유전자가 클로닝되었다. 예를 들어, 인간에서는 2종의 유전자 (hSCD1 및 hSCD5)가 동정되었고, 4종의 SCD 유전자 (SCD1, SCD2, SCD3 및 SCD4)가 마우스로부터 단리되었다. 1970년대 이후 래트 및 마우스에서의 SCD의 기본적인 생화학적 역할이 알려져 왔지만 (문헌 [Jeffcoat, R. et al., Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445]; [de Antueno, R. et al., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290]), 최근에서야 비로소 인간 질환 과정과 직접적으로 관련지어졌다.

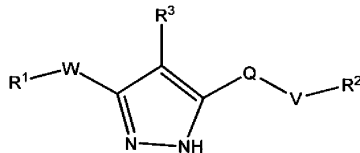
[0004] 2종의 인간 SCD 유전자가 앞선 문헌에 기재되어 있다: hSCD1이 브라운리 (Brownlie) 등에 의한 PCT 특허 출원 공보 WO 01/62954에 기재되어 있고, hSCD5가 브라운리에 의한 PCT 특허 출원 공보 WO 02/26944에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은, 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD) 활성을 조절하고, 지질 수준, 특히 혈장 지질 수준을 조절하는데 유용하고, SCD-매개 질환, 예컨대 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애, 특히 증가된 지질 수준과 관련된 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만, 대사성 증후군, 피부과 장애 등을 치료하는데 유용한 헥테로시클릭 유도제, 및 상기 유도제를 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

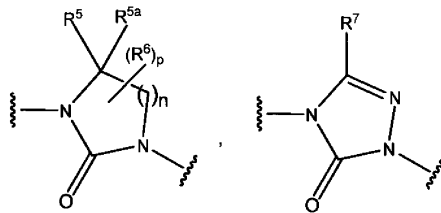
[0006] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0007] <화학식 I>



[0008]

[0009] 식 중,



[0010] Q는 이고;

[0011] W는 -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, C₁-C₆알킬렌, C₂-C₆알케닐렌, C₂-C₆알키닐렌 또는 직접 결합이고;

[0012] V는 C₁-C₆알킬렌으로부터 선택되고;

[0013] n은 1, 2 또는 3이고;

[0014] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0015] R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₇알콕시, 히드록시C₁-C₄알킬, C₁-C₇알콕시 C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헥테로시클릴, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헥테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₀헥테로아릴, 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헥테로아릴C₁-C₄알킬이고;

- [0016] R^2 는 C_3 - C_7 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_7 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 C_1 - C_{10} 헤테로아릴이되, 단 R^1 이 알킬인 경우에 $V-R^2$ 는 퀴놀린-4-일메틸이 아니고;
- [0017] R^3 은 수소, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 알콕시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, 할로, 할로 C_1 - C_4 알킬, 트리플루오로메톡시, 시아노, 히드록시 또는 $-N(R^8)_2$ 이고;
- [0018] R^5 및 R^{5a} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬 및 C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0019] R^5 및 R^{5a} 는 함께 옥소 (=O) 기 또는 C_3 - C_7 시클로알킬을 형성하고;
- [0020] R^6 은 각 경우 C_1 - C_6 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬- $N(R^8)C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OC(O)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^8)R^{12}$, $-S(O)_tR^{12}$, $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$ 및 $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0021] 인접한 탄소 상의 R^5 및 R^6 은 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 C_6 - C_{10} 아릴을 형성하고;
- [0022] R^7 은 수소, C_1 - C_7 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬 또는 아르알킬이고;
- [0023] R^8 은 각 경우 수소, C_1 - C_7 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴 및 아르알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0024] R^{8a} 는 각 경우 수소, C_1 - C_7 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고;
- [0025] R^{12} 는 각 경우 수소, C_3 - C_7 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_7 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 할로 C_1 - C_4 알킬, 아르알킬, 아르알킬옥시, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴 및 C_1 - C_{10} 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 SCD-매개 질환 또는 병태의 치료가 필요한 포유동물, 바람직하게는 인간에게 치료 유효량의 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 SCD-매개 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 SCD 생물학적 활성과 관련된 질환 또는 병태, 예컨대 심혈관 장애 및/또는 대사성 증후군을 포함하는 질환 (이상지혈증, 인슐린 내성 및 비만 포함)의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 화합물 또는 제약 조성물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 SCD 생물학적 활성과 관련된 질환 또는 병태, 예컨대 여드름을 비롯한 피부과 장애를 포함하는 질환의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 화합물 또는 제약 조성물을 제공한다.

- [0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 증가된 지질 수준, 예컨대 혈장 지질 수준, 특히 증가된 트리글리세리드 또는 콜레스테롤 수준으로 고통받는 환자에게 치료 유효량 또는 예방 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 증가된 수준과 관련된 질환 또는 병태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 동물에서 지질 수준, 특히 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준을 낮추는 치료 능력을 갖는 신규 화합물에 관한 것이다.
- [0030] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여하는 경우, 트리글리세리드 수준을 조절하거나 또는 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애를 치료하는데 유효한 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 동물, 예컨대 인간은 상기 조성물의 투여 전에 증가된 지질 수준, 예컨대 증가된 혈장 트리글리세리드 또는 콜레스테롤을 가지며, 상기 화합물은 상기 지질 수준을 낮추는데 유효한 양으로 존재한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 발명은 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD)에 의해 매개되는 질환 또는 병태로 고통받거나 그러한 질환 또는 병태가 발병할 위험이 있는 환자에게, 투여시에 환자에서 SCD의 활성을 억제하는 치료 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 병태에 대해 환자를 치료하거나, 그러한 질환 또는 병태의 발병으로부터 환자를 보호하는 방법을 제공한다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 방법으로 동정된 화합물을 이용하여 지질 대사 및/또는 지질 항상성에 관련한 광범위한 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이에 따라, 상기 SCD의 생물학적 활성을 조절하고, 지질, 예컨대 트리글리세리드, VLDL, HDL, LDL 및/또는 총 콜레스테롤의 혈청 수준과 관련이 있는 인간 장애 또는 병태를 치료하는데 유용한 치료제를 시험 화합물의 라이브러리로부터 동정하는 스크리닝 검정을 기초로 한, 상기 활성을 갖는 광범위한 화합물이 본원에 개시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 정의
- [0034] 본원에서 명명되는 특정 화학기 앞에는 제시된 화학기에서 발견되는 탄소 원자의 총 개수를 나타내는 약칭 표기가 기재된다. 예를 들어, C₇-C₁₂알킬은 총 7개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타내고, C₄-C₁₂시클로알킬은 총 4개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의된 바와 같은 시클로알킬기를 나타내고, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬은 아릴기가 총 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 것인 하기 정의된 것과 같은 아릴알킬기를 나타낸다. 약칭 표기에서의 탄소의 총 개수는 기재된 기의 치환기에 존재할 수 있는 탄소는 포함하지 않는다.
- [0035] 따라서, 달리 명시되지 않는다면, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 하기 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다.
- [0036] "시아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.
- [0037] "히드록시"는 -OH 라디칼을 지칭한다.
- [0038] "니트로"는 -NO₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0039] "아미노"는 -N(R¹⁴)₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0040] "머캡토"는 -SR¹⁴ 라디칼을 지칭한다.
- [0041] "카르복시"는 -COOH 라디칼을 지칭한다.
- [0042] "트리플루오로메틸"은 -CF₃ 라디칼을 지칭한다.
- [0043] "트리플루오로메톡시"는 -OCF₃ 라디칼을 지칭한다.
- [0044] "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 불포화를 함유하지 않고 1개 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소 원자, 1개 내지 7개의 탄소원자, 1개 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 4개의 탄소

소 원자를 가지며 해당 분자의 나머지 부분에 단일 결합으로 부착된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸) 등이 포함된다. 알킬기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 의 기 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬 (예를 들어, 톨릴), 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0045]

"알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 1개 이상의 이중 결합을 함유하고 2개 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소 원자 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 해당 분자의 나머지 부분에 단일 결합으로 부착된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼 기를 지칭한다. 알케닐기의 예에는 에틸렌, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이 포함된다. 알케닐기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 의 기 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0046]

"알킬닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 1개 이상의 삼중 결합을 함유하고 2개 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소 원자 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 해당 분자의 나머지 부분에 단일 결합으로 부착된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼 기를 지칭한다. 알킬닐기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 의 기 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0047]

"알킬렌"은, 탄소 및 수소 원자로만 구성되고 1개 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 6개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1개 내지 4개 탄소 원자를 가지며 분자의 나머지 부분이 라디칼 기에 연결된 직쇄 또는 분지쇄 2가 포화 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알킬렌기의 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이 포함된다. 알킬렌은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되며, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알케닐렌이 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇄 내에 있는 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 알케닐 기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$ 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ 의 기들 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로, 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클

릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0048] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ (여기서, R_a 는 상기에 개괄적으로 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 라디칼에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0049] "알콕시알킬"은 화학식 $-R_b-O-R_a$ (여기서, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이며, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 산소 원자는 알킬 및 알킬렌 라디칼 중의 임의의 탄소에 결합될 수 있다. 알콕시알킬 라디칼의 알킬 및 알킬렌 부분은 각각 알킬 및 알킬렌에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0050] "아릴"은 수소 및 탄소만으로 구성되고 6개 내지 19개의 탄소 원자, 바람직하게는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는, 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계를 지칭하며, 여기서 고리계는 방향족이다. 아릴기로는 플루오레닐, 페닐 및 나프틸과 같은 기가 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0051] "아릴알킬"은 화학식 $-R_bR_c$ (여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이며, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 아릴알킬기의 예에는 벤질, 페닐에틸, 2-나프틸프로프-1-일 등이 포함된다. 아릴알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 것과 같이 임의로 치환될 수 있다. 아릴알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대하여 상기 정의된 것과 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0052] "아릴옥시"는 화학식 $-OR_c$ (여기서, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 아릴기임)의 라디칼을 지칭한다. 아릴옥시 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0053] "아릴알킬옥시"는 화학식 $-OR_d$ (여기서, R_d 는 상기 정의된 바와 같은 아릴알킬기임)의 라디칼을 지칭한다. 아릴알킬옥시 라디칼의 아릴알킬 부분은 아릴알킬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0054] "시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고 3개 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3개 내지 12개의 탄소 원자 또는 3개 내지 7개의 원자를 가지며 해당 분자의 나머지 부분에 단일 결합으로 부착된, 포화되거나 불포화되되 방향족이 아닌 안정한 비-방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 데칼리닐 등이 포함된다. 시클로알킬 라디칼은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0055] "시클로알킬알킬"은 화학식 $-R_bR_d$ (여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, R_d 는 상기 정의된

바와 같은 시클로알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬알킬 라디칼의 시클로알킬 부분은 시클로알킬 라디칼에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 시클로알킬알킬 라디칼의 알킬렌 부분은 알킬렌 라디칼에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0056] "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0057] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 할로알킬기의 예에는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1-브로모메틸-2-브로모에틸 등이 포함된다. 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 추가로 치환될 수 있다.

[0058] "헤테로시클릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자로 구성된 안정한 3원 내지 18원의 비-방향족 고리 라디칼 (바람직하게는, 2개 내지 10개의 탄소 원자를 가짐)을 지칭한다. 헤테로시클릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합되거나 가교된 고리계를 포함할 수 있으며, 여기서 융합되거나 가교된 고리는 포화되거나, 부분 불포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자를 함유하는 고리계는 또 다른 잔기에의 부착점이 비-방향족 고리 상에 있는 경우에 헤테로시클릴인 것으로 고려된다. 헤테로시클릴 라디칼 중의 질소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 알킬화/치환될 수 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예로는 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-티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 및 퀴누클리디닐이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 헤테로시클릴 라디칼은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 옥소, 티옥소, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t는 1 또는 2이고, 상기 치환기 각각은 치환되지 않는다.

[0059] "헤테로시클릴알킬"은 화학식 $-R_bR_t$ (여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, R_t 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼임)의 라디칼을 지칭하며, 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릴인 경우 상기 헤테로시클릴은 질소 원자 또는 탄소 원자에서 알킬렌 라디칼에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 알킬렌 부분은 알킬렌기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0060] "헤테로아릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자로 구성된 5원 내지 18원의 방향족 고리 라디칼 (바람직하게는 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가짐)을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합되거나 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 여기서 융합되거나 가교된 고리계는 포화되거나, 부분 포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자를 포함하는 고리계는 또 다른 잔기에의 부착점이 방향족 고리인 경우에 헤테로아릴이다. 헤테로아릴 라디칼 중의 질소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 알킬화/치환될 수 있다. 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐, 벤조[b]티오펜릴, 벤조티오펜릴, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 페나지

닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜일이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 각각의 R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 t 는 1 내지 2이다.

[0061] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_bR_t$ (여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌이고, R_t 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 부분은 알킬렌기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0062] "히드록시알킬"은 1개 이상 (바람직하게는 1개, 2개 또는 3개)의 수소 원자가 히드록시기로 대체된 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 히드록시기는 알킬 라디칼 내의 임의의 탄소 상의 알킬 라디칼에 부착될 수 있다. 히드록시알킬기는 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 추가로 치환될 수 있다.

[0063] "다중-고리 구조"는 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 2개 내지 4개의 고리로 구성된 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 각각의 시클로알킬은 시클로알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 각각의 아릴은 아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 각각의 헤테로시클릴은 헤테로시클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 각각의 헤테로아릴은 헤테로아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 고리들은 직접 결합을 통해 서로에 부착될 수 있거나, 또는 고리들 중 일부 또는 전부가 서로 융합될 수 있다.

[0064] "전구약물"은 생리적 조건 하에서 또는 가용매반응에 의해 생물학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 의미이다. 따라서, 용어 "전구약물"은 제약상 허용되는 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 지칭한다. 전구약물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때에는 비활성일 수 있지만, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물로 전환된다. 통상적으로, 전구약물은 예를 들어 혈액 중에서의 가수분해, 또는 장 또는 간에서의 전환에 의해 생체내에서 신속하게 변환되어 본 발명의 모 화합물을 생성한다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조).

[0065] 전구약물에 대한 논의는 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.

[0066] 용어 "전구약물"은 또한, 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 본 발명의 활성 화합물을 생체내에서 방출시키는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 의미이다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물에 존재하는 관능기를 변형시켜 제조할 수 있고, 변형은 통상적인 조작법으로, 또는 생체내에서 분해되어 본 발명의 모 화합물로 된다. 전구약물은, 본 발명의 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 분해되어 각각 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토 또는 산 기를 형성하는 임의의 기에 히드록시, 아미노 또는 머캅토 또는 산 기가 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예로는 본 발명의 화합물의 아민 관능기의 알콜 또는 아미드의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체 등이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다.

[0067] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터의 유용한 순도 등급으로의 단리에 견디고 효능적인

치료제로 제제화되기에 충분히 견고한 화합물을 나타내는 의미이다. 당업자는 치환기의 불안정한 조합을 인지할 것이다.

[0068] "임의의" 또는 "임의로"는 이후에 기재되는 상황의 사건이 일어날 수도 있고 일어나지 않을 수도 있으며, 상기 기재는 그러한 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아틸"은 상기 아틸 라디칼이 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있으며, 상기 기재는 치환된 아틸 라디칼, 및 치환기를 갖지 않는 아틸 라디칼을 둘 다 포함함을 의미한다.

[0069] "제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국 식품의약국에서 인간 또는 가축에서의 사용에 대해 허용되는 것으로 승인된, 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제 (이로 제한되지는 않음)를 포함한다.

[0070] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되는 산 부가염 및 제약상 허용되는 염기 부가염 둘 다를 포함한다.

[0071] "제약상 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 바람직하지 않은 생물학적 활성 또는 다른 바람직하지 않은 활성을 갖지 않으며, 이는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등 (이로 제한되지는 않음)과 같은 무기 산, 및 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠술포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-술포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 2-히드록시에탄술포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술포산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술포산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등 (이로 제한되지는 않음)과 같은 유기 산으로 형성된다.

[0072] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 바람직하지 않은 생물학적 활성 또는 다른 바람직하지 않은 활성을 갖지 않는다. 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조한다. 무기 염기에서 유래된 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기 염기에서 유래된 염으로는 1급, 2급 및 3급 아민, 천연 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 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, 베타타민, 벤자민, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0073] 결정화는 흔히 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 하나 이상의 본 발명의 화합물의 분자를 하나 이상의 용매 분자와 함께 포함하는 응집체를 지칭한다. 용매는 물일 수 있고, 이 경우에 상기 용매화물은 수화물일 수 있다. 별법으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 비롯한 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 순수한 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 외래의 물을 보유할 수 있거나, 또는 물 및 몇몇 외래의 용매의 혼합물일 수 있다.

[0074] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물, 및 생물학적으로 활성인 화합물의 포유동물, 예를 들어 인간에의 전달에 대해 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질의 제제를 지칭한다. 이러한 매질은 모든 그의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0075] "치료 유효량"은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되는 경우, 상기 포유동물, 바람직하게는 인간에서 SCD-매개 질환 또는 병태의 치료 (하기 정의한 바와 같음)를 수행하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"을 이루는 본 발명의 화합물의 양은 해당 화합물, 병태 및 그의 중증도, 및 치료되는

포유동물의 연령 및 체중에 따라 달라질 것이나, 원래 이에 대한 지식을 갖고 있거나 본 개시내용으로부터 알게 된 당업자가 통상적으로 결정할 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 관심 질환 또는 장애를 가진 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 관심 질환 또는 병태의 치료를 포함하며, 이는 (i) 상기 질환 또는 병태가 포유동물에서 발병하는 것을 예방하는 것 (특히, 상기 포유동물이 해당 병태에 걸리기 쉽지만 아직은 그 병태를 가진 것으로 진단받지 않은 경우); (ii) 상기 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 그의 진행을 중지시키는 것; (iii) 상기 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 예를 들어 상기 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것; 또는 (iv) 상기 질환 또는 병태의 발병 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 용어 "질환" 및 "병태"는 상호교환하여 사용될 수 있거나, 또는 특정 병 또는 병태가 공지된 원인 인자를 갖지 않을 수 있어서 (따라서, 발병기전은 아직 밝혀지지 않음) 아직 질환으로서 인지되는 것이 아니라 바람직하지 않은 병태 또는 증후군으로서 인지되며 어느 정도 구체적인 일련의 증상이 임상적 의해 확인되었다는 점에서 상이할 수 있다.

[0078] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로, 또는 아미노산의 경우에는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성질체 형태가 생성될 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 이들의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 의미이다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 합성단위체 (synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술, 예컨대 키랄 칼럼을 사용하는 HPLC를 이용하여 분할될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기타 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는다면, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태 역시 포함되는 것으로 의도된다.

[0079] "입체이성질체"는 동일 결합으로 결합된 동일 원자로 구성되지만 3차원 구조가 상이하여 상호교환될 수 없는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 각종 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 분자들이 서로 포개질 수 없는 거울상의 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0080] 본 발명은 하나 이상의 원자가, 동일한 원자번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 제약상 허용되는 동위원소-표지된 본 발명의 모든 화합물을 포함한다.

[0081] 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl , 플루오린의 동위원소, 예컨대 ^{18}F , 아이오딘의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의 동위원소, 예컨대 ^{31}P 및 ^{32}P , 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다.

[0082] 중수소, 즉 ^2H 와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은 대사 안정성의 증가, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인해 특성의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0083] 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술 또는 하기하는 실시예 및 제조예 섹션에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 기존에 사용된 표지되지 않은 시약을 대신하는 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조할 수 있다.

[0084] 본원에서 이용된 화학적 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 켐드로우 (ChemDraw) 버전 10.0 또는 11.0 (캠브릿지소프트 코퍼레이션 (Cambridgesoft Corp.; 미국 매사추세츠주 캠브릿지 소재)으로부터 입수가가능) 또는 ISIS 드로우 (ISIS draw) 버전 2.5 (MDL 인포메이션 시스템즈 (MDL information systems)로부터 입수가가능)에 의해 이용되는 것과 같은 화학적 명명 특성을 이용하고 그에 따른다.

[0085] 본 발명의 실시양태

[0086] 문맥에서 달리 필요로하지 않는 한, 본 명세서 및 하기 청구항 전반에 걸쳐 용어 "포함하다", 또는 "포함한다", "구성된", "포함하는" 또는 "구성되는"과 같은 어미변화는 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하는 의미이나, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 제외하지는 않

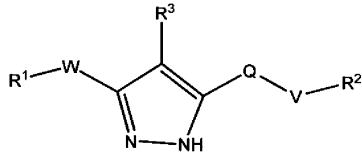
으며, 따라서 그러한 추가적 요소에 있어서 포괄적이고 제한이 없는 것으로 이해될 것이다.

[0087] 본 발명의 다양한 실시양태가 하기 기재된다. 각각의 실시양태에서 명시된 특징이 다른 명시된 특징과 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있음을 인지할 것이다.

[0088] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 I의 화합물이다.

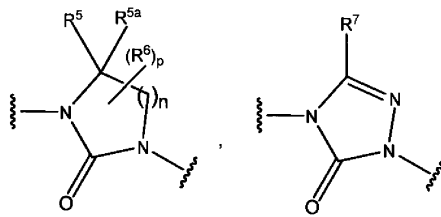
[0089] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0090] <화학식 I>



[0091]

[0092] 식 중,



[0093] Q는 이고;

[0094] W는 $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌 또는 직접 결합이고;

[0095] V는 C_1-C_6 알킬렌으로부터 선택되고;

[0096] n은 1, 2 또는 3이고;

[0097] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0098] R^1 은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_7 알콕시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_7 알콕시 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬 이고;

[0099] R^2 는 C_3-C_7 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_7 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴이되, 단 R^1 이 알킬인 경우에 $V-R^2$ 는 퀴놀린-4-일메틸이 아니고;

[0100] R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, 할로, 할로 C_1-C_4 알킬, 트리플루오로메톡시, 시아노, 히드록시 또는 $-N(R^8)_2$ 이고;

[0101] R^5 및 R^{5a} 는 수소, C_1-C_6 알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 히드록시, 히드록시 C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬 및 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0102] R^5 및 R^{5a} 는 함께 옥소 (=O) 기 또는 C_3-C_7 시클로알킬을 형성하고;

[0103] R^6 은 각 경우 C_1 - C_6 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬- $N(R^8)C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OC(O)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^8)R^{12}$, $-S(O)_tR^{12}$, $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$ 및 $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

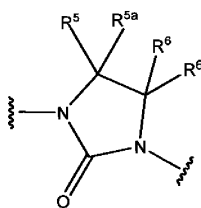
[0104] 인접한 탄소 상의 R^5 및 R^6 은 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 C_6 - C_{10} 아릴을 형성하고;

[0105] R^7 은 수소, C_1 - C_7 알킬, 할로 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬 또는 아르알킬이고;

[0106] R^8 은 각 경우 수소, C_1 - C_7 알킬, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴 및 아르알킬로부터 독립적으로 선택되고;

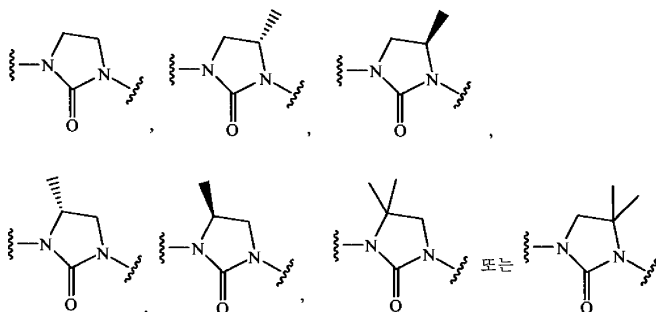
[0107] R^{8a} 는 각 경우 수소, C_1 - C_7 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고;

[0108] R^{12} 는 각 경우 수소, C_3 - C_7 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_7 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 할로 C_1 - C_4 알킬, 아르알킬, 아르알킬옥시, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴, C_2 - C_{10} 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴 및 C_1 - C_{10} 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

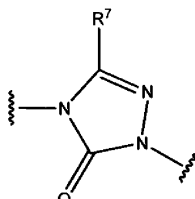


[0109] 한 실시양태에서, 본 발명은 Q가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

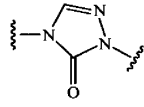
[0110] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가



[0111] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0112] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0113] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

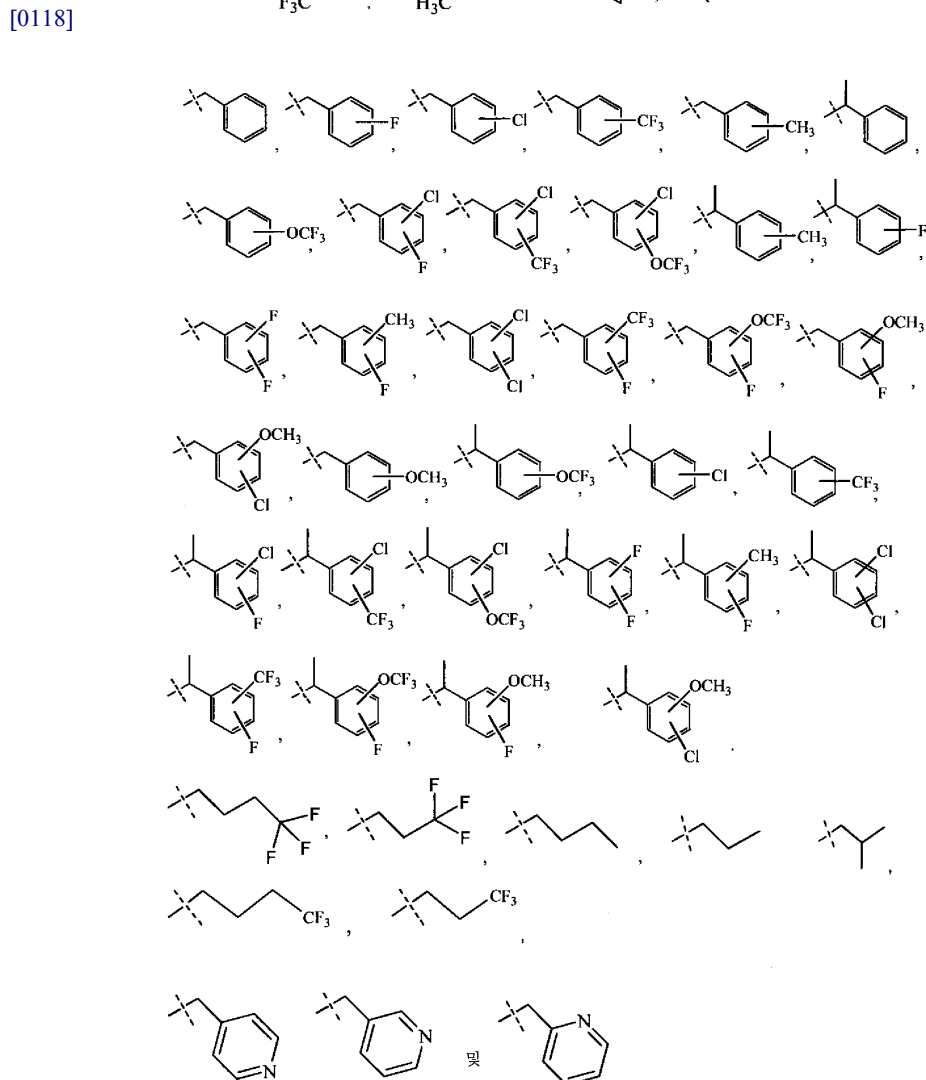
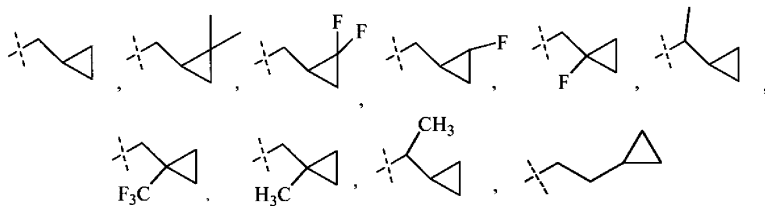
[0114] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고, R^1 이 수소, C_1-C_7 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬의 아릴 또는 헤테로아릴기는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이고; 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이고; 각각의 t 는 1 내지 2이다.

[0115] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 W가 직접 결합이고, R^1 이 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, R^1 의 아릴 또는 헤테로아릴기는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이고; 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이고; 각각의 t 는 1 내지 2이다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 히드록시, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 할로 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬옥시 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, 아릴알킬옥시, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 아릴기는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴,

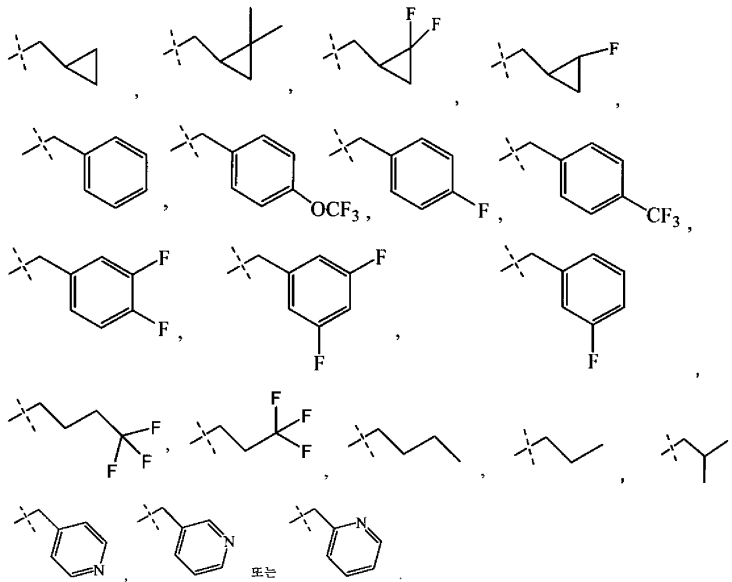
C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₆알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆알킬렌 또는 C₁-C₆알케닐렌이고; 각각의 R¹⁶은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴알킬이고; 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 V-R²가



[0120] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가



[0122]

[0123] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 및 R^{5a} 가 둘 다 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 및 R^{5a} 가 각각 수소 또는 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0126] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 및 R^{5a} 가 각각 C_1 - C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^7 이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 n이 1인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 n이 2인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 p가 0인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

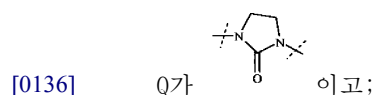
[0131] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 p가 1이고, R^6 이 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 p가 2이고, R^6 이 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

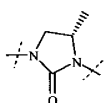
[0133] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^7 이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0134] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^7 이 C_1 - C_4 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

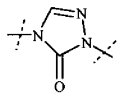


[0137] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고;

- [0138] V가 C₁-C₆알킬렌이고;
- [0139] R¹이 수소, C₁-C₇알킬, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고;
- [0140] R²가 히드록시, C₃-C₇알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴이고;
- [0141] R³이 수소이고;
- [0142] R⁸이 수소 또는 C₁-C₄알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0143] 이 실시양태의 한 측면에서, R¹ 또는 R²기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 할로, C₁-C₆할로알킬, 시아노, 니트로, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴, C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₆알킬, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆알킬렌 또는 C₁-C₆알케닐렌이고; 각각의 R¹⁶은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴알킬이고; 각각의 t는 1 내지 2이다.
- [0144] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0145] Q가  이고;
- [0146] W가 -N(R⁸)C(O)-이고;
- [0147] V가 C₁-C₆알킬렌이고;
- [0148] R¹이 수소, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고;
- [0149] R²가 C₃-C₇알킬, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴이고;
- [0150] R³이 수소이고;
- [0151] R⁸이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0152] 이 실시양태의 한 측면에서, R¹ 또는 R²기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 할로, C₁-C₆할로알킬, 시아노, 니트로, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴

C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴, C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₆알킬, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆알킬렌 또는 C₁-C₆알케닐렌이고; 각각의 R¹⁶은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴알킬이고; 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0153] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은



[0154] Q가 이고;

[0155] W가 -N(R⁸)C(O)- 또는 직접 결합이고;

[0156] V가 C₁-C₆알킬렌이고;

[0157] R¹이 수소, C₃-C₇알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고;


[0158] R²가 C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴이고;

[0159] R³이 수소이고;

[0160] R⁸이 수소 또는 C₁-C₄알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0161] 이 실시양태의 한 측면에서, R¹ 또는 R²기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 할로, C₁-C₆할로알킬, 시아노, 니트로, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴, C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₆알킬, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이며; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆알킬렌 또는 C₁-C₆알케닐렌이고; 각각의 R¹⁶은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헤테로시클릴, C₂-C₆헤테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 C₁-C₁₀헤테로아릴알킬이고; 각각의 t는 1 내지 2이다.

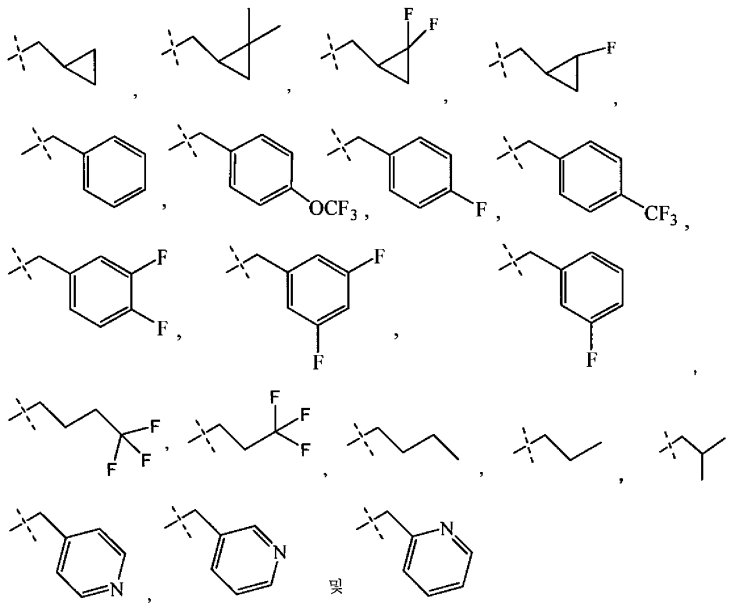
[0162] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0163] Q가  이고;

[0164] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고;

[0165] R^1 이 수소, C_1-C_7 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이고;

[0166] $-V-R^2$ 가



[0167]

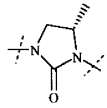
[0168] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] R^3 이 수소이고;

[0170] R^8 이 수소 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0171] 이 실시양태의 한 측면에서, R^1 기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴 C_1-C_4 알킬이며; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 알케닐렌이며; 각각의 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_3-C_7 시클로알킬 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴 C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 헤테로시클릴, C_2-C_6 헤테로시클릴 C_1-C_4 알킬, C_1-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1-C_{10} 헤테로아릴알킬이며; 각각의 t 는 1 내지 2이다.

[0172] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

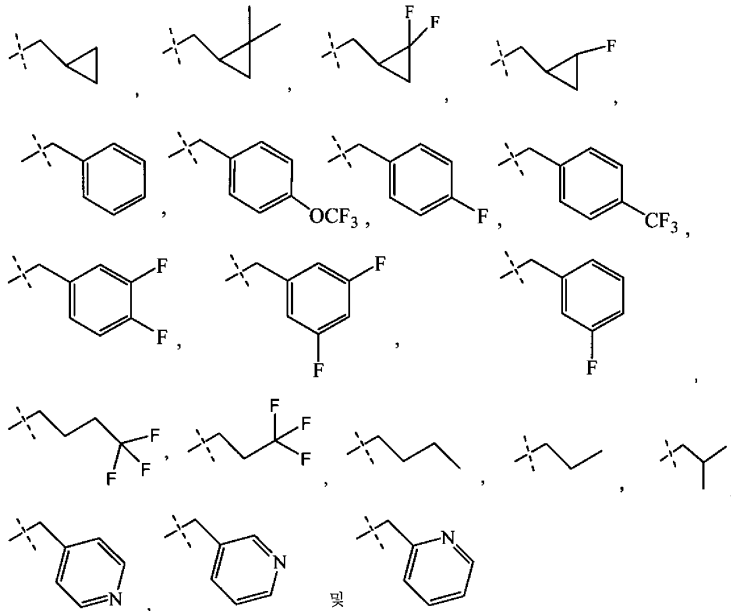


[0173] Q가 이고;

[0174] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고;

[0175] R^1 이 수소, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 C_1 - C_{10} 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬이고;

[0176] $-V-R^2$ 가



[0177]

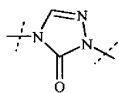
[0178] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] R^3 이 수소이고;

[0180] R^8 이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0181] 이 실시양태의 한 측면에서, R^1 기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 할로, C_1 - C_6 할로알킬, 시아노, 니트로, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_6 헤테로시클릴, C_2 - C_6 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴, C_1 - C_{10} 헤테로아릴 C_1 - C_6 알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_6 헤테로시클릴, C_2 - C_6 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1 - C_{10} 헤테로아릴 C_1 - C_4 알킬이며; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬렌 또는 C_1 - C_6 알케닐렌이며; 각각의 R^{16} 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_6 헤테로시클릴, C_2 - C_6 헤테로시클릴 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_{10} 헤테로아릴 또는 C_1 - C_{10} 헤테로아릴알킬이며; 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

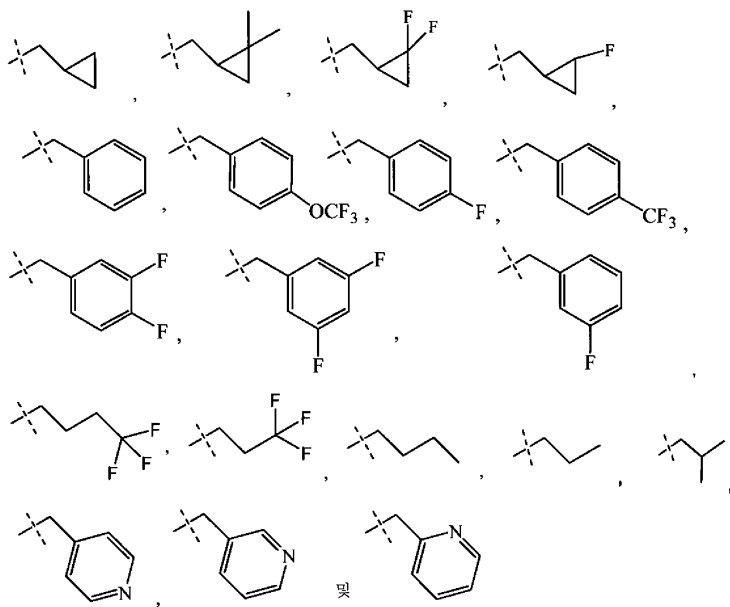


[0183] Q가 0 이고;

[0184] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 또는 직접 결합이고;

[0185] R¹이 수소, C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고;

[0186] $-V-R^2 \nabla^2$



[0187]

[0188] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0189] R³이 수소이고;

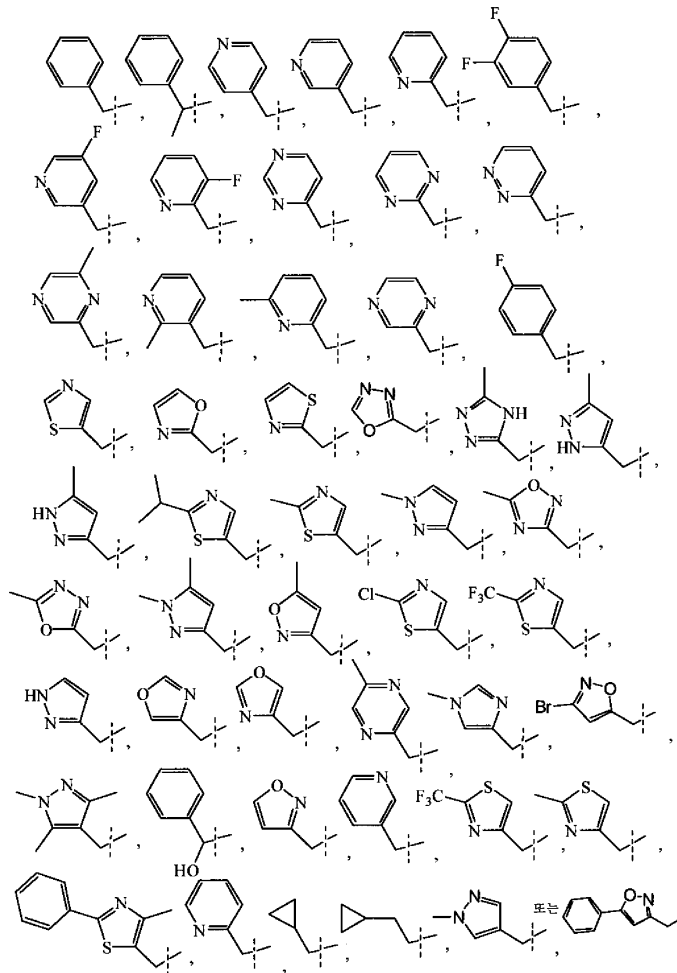
[0190] R⁸이 수소 또는 C₁-C₄알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0191] 이 실시양태의 한 측면에서, R¹기의 각각의 아릴, 시클로알킬, 헥테로시클릴 또는 헥테로아릴 부분은 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 할로, C₁-C₆할로알킬, 시아노, 니트로, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₂-C₆헥테로시클릴, C₂-C₆헥테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헥테로아릴, C₁-C₁₀헥테로아릴C₁-C₆알킬, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ 및 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헥테로시클릴, C₂-C₆헥테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헥테로아릴 또는 C₁-C₁₀헥테로아릴C₁-C₄알킬이며; 각각의 R¹⁵는 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆알킬렌 또는 C₁-C₆알케닐렌이고; 각각의 R¹⁶은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, C₆-C₁₀아릴, C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬, C₂-C₆헥테로시클릴, C₂-C₆헥테로시클릴C₁-C₄알킬, C₁-C₁₀헥테로아릴 또는 C₁-C₁₀헥테로아릴알킬이며; 각각의 t는 1 내지 2이다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0193] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고;

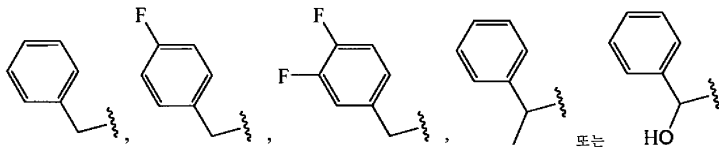
[0194] R^1 이 수소, C_1-C_4 알킬,



[0195]

[0196] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0208] R^1 이 수소, C_1 - C_7 알킬,



[0209] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0210] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0211] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고,

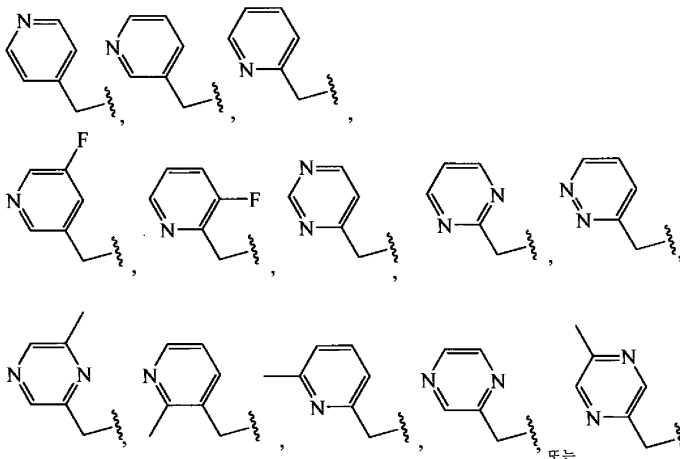


[0212] R^1 이 수소, C_1 - C_7 알킬, 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0214] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고,

[0215] R^1 이 수소, C_1 - C_7 알킬,

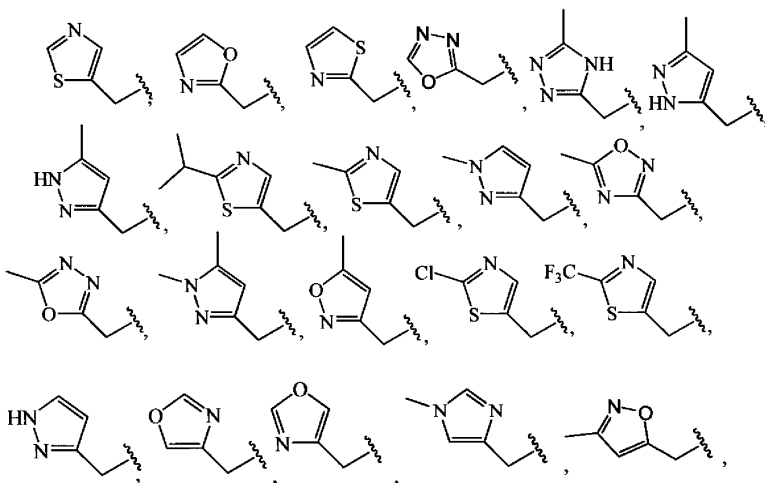


[0216] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

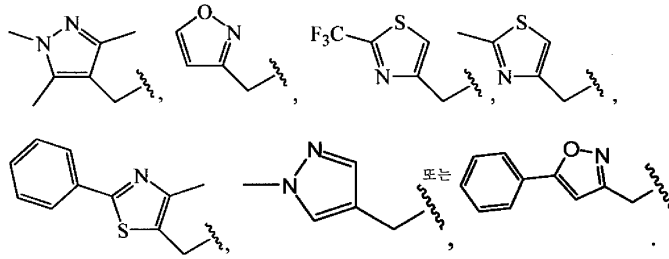
[0217] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0218] W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고,

[0219] R^1 이 수소, C_1 - C_7 알킬,



[0220]



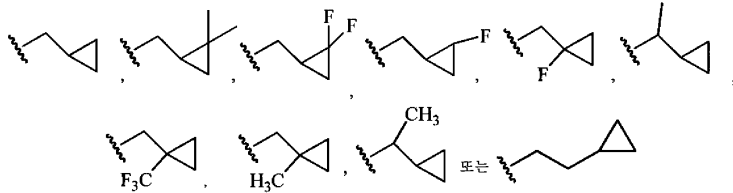
[0221]

인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0222]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가

[0223]

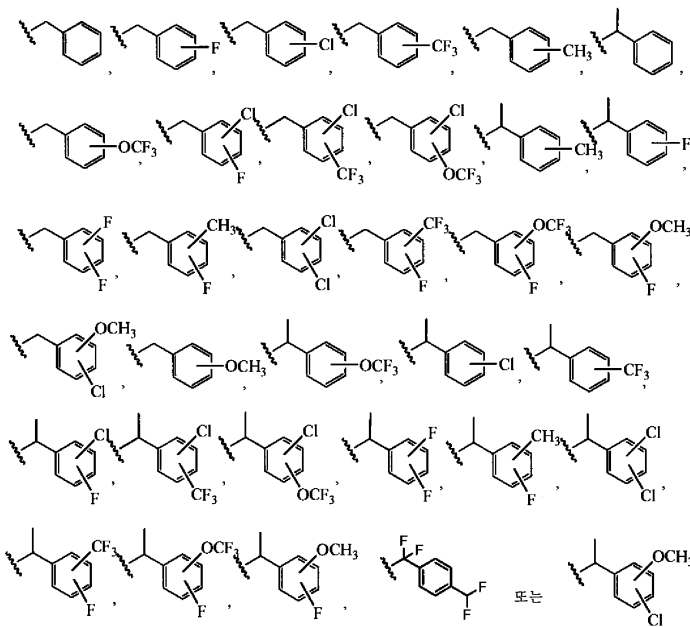


[0224]

인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가

[0225]



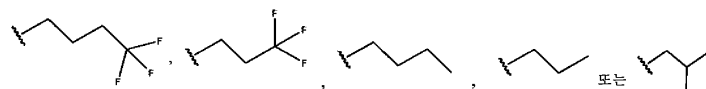
[0226]

인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0227]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가

[0228]

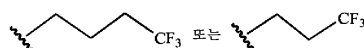


[0229]

인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가

[0230]

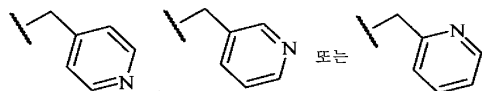


인 화학식 I의 화합물을

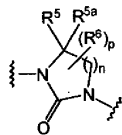
제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 $-V-R^2$ 가

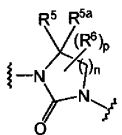
[0231]



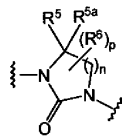
[0232] 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.



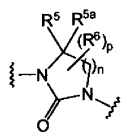
[0233] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고, n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 수소, C₁-C₄ 알킬 또는 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴이고; 각각의 R⁵ 및 R^{5a}가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



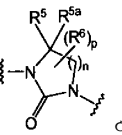
[0234] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(R⁸)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 C₃-C₇알킬, C₁-C₇알콕시, 히드록시C₁-C₄알킬, 알콕시C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



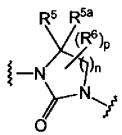
[0235] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



[0236] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

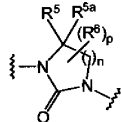


[0237] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 C₃-C₇알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

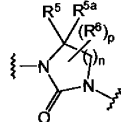


[0238] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬 또는 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₆-

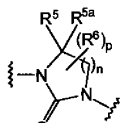
C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



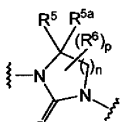
[0239] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬 또는 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



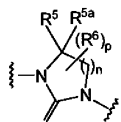
[0240] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬 또는 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬이고; R²가 알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



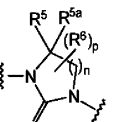
[0241] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



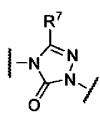
[0242] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



[0243] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



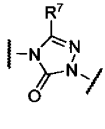
[0244] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; n이 1이고; p가 0이고; W가 -N(H)C(O)-이고; R¹이 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬이고; R²가 C₃-C₇알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.



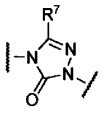
[0245] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가 이고; W가 -N(R⁸)C(O)-이고; R¹이 수소, C₁-C₇알킬,

C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₇알콕시, 히드록시C₁-C₄알킬, 알콕시C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴 C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 수소, C₃-C₇알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₇알콕시, 히드록시, 히드록시C₁-C₄알킬, 알콕시C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴, 할로C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₀헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴이고; R³이 수소 또는 C₁-C₄알킬이고; R⁷이 독립적으로 수소, C₁-C₄알킬, 할로C₁-C₄알킬 또는 C₆-C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

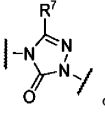
[0246]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가  이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

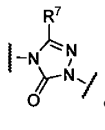
[0247]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가  이고; R¹이 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴C₁-C₄알킬이고; R²가 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C₃-C₇시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

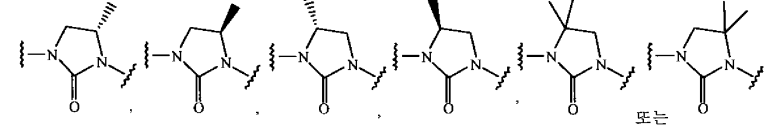
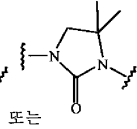
[0248]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가  이고; R¹이 수소이고; R²가 임의로 치환된 C₆-C₁₀아릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

[0249]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가  이고; R¹이 수소이고; R²가 C₃-C₇알킬 또는 할로C₁-C₄알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, V는 C₁-C₄알킬렌이다.

[0250]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Q가  또는  인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0251]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0252]

N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0253]

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0254]

N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0255]

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0256]

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0257]

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아

미드,

[0258] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(옥사졸-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0259] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0260] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0261] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0262] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0263] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(티아졸-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0264] N-벤질-3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0265] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0266] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0267] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

[0268] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드, 및

[0269] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드

[0270] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0271] 또 다른 실시양태에서, Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 기는 하기 실시예 섹션의 실시예 1 내지 9.8에서 각각 Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 기로 정의된 것들이다.

[0272] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 개별 화합물은 하기 실시예 섹션의 실시예 1 내지 9.8에 열거된 것들이다.

[0273] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 스테아로일-CoA 탈포화효소(SCD), 특히 인간 SCD (hSCD)에 의해 매개되는 질환, 바람직하게는 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애, 및 특히 증가된 혈장 지질 수준과 관련된 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만, 대사성 증후군, 피부과 장애 등을 치료하고/거나 예방하는 것에 관한 것이다.

[0274] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물을, 트리글리세리드 수준을 조절하거나 또는 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애를 치료하는데 유효한 양으로 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물의 실시양태에서, 환자는 상기 본 발명의 화합물의 투여 전에 증가된 지질 수준, 예컨대 증가된 트리글리세리드 또는 콜레스테롤을 가지며, 본 발명의 화합물은 상기 지질 수준을 낮추는데 유효한 양으로 존재한다.

[0275] 본 발명의 화합물의 유용성 및 시험

[0276] 본 발명은 화합물, 제약 조성물, 및 스테아로일-CoA 탈포화효소(SCD), 특히 인간 SCD (hSCD)에 의해 매개되는 질환, 바람직하게는 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애, 및 특히 증가된 혈장 지질 수준과 관련된 질환, 특히 심혈관 질환, 당뇨병, 비만, 대사성 증후군, 피부과 장애 등의 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에게 유효량의 SCD 조절제, 특히 억제제를 투여함으로써 이러한 질환을 치료하고/거나 예방하기 위한 상기 화합물 및 제약 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0277] 일반적으로, 본 발명은 동물, 예컨대 포유동물, 특히 인간 환자에게 SCD, 바람직하게는 인간 SCD1의 활성을

조절하는 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이상지혈증과 관련된 질환 및/또는 지질 대사 장애에 대하여 환자를 치료하거나 그의 발병으로부터 환자를 보호하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 동물, 특히 인간에서의 지질 수준은 정상적인 범위에서 벗어난 (즉, 비정상적인 지질 수준, 예컨대 증가된 혈장 지질 수준), 특히 정상보다 높은 수준이며, 바람직하게는 상기 지질은 지방산, 예컨대 유리 또는 복합 지방산, 트리글리세리드, 인지질 또는 콜레스테롤이고, 예를 들어 LDL-콜레스테롤 수준이 증가된 경우 또는 HDL-콜레스테롤 수준이 저하된 경우, 또는 이들의 임의의 조합이고, 상기 지질-관련 병태 또는 질환은 SCD-매개 질환 또는 병태이다.

[0278] 본 발명의 화합물은 인간 SCD 효소, 특히 인간 SCD1의 활성을 조절, 바람직하게는 억제한다.

[0279] SCD의 활성을 조절, 특히 억제하는데 있어서 본 발명의 화합물의 일반적인 가치는 하기 실시예 9에서 기재된 검정을 이용하여 측정할 수 있다.

[0280] 별법으로, 장애 및 질환을 치료하는데 있어서 본 발명의 화합물의 일반적인 가치는 비만, 당뇨병, 또는 증가된 트리글리세리드 또는 콜레스테롤 수준을 치료하거나, 또는 글루코스 내성을 개선하는데 있어서의 화합물의 효능을 입증하기 위한 산업 표준 동물 모델에서 확립될 수 있다. 이러한 모델로는 식이-유도된 비만에 대한 모델에서 사용되는 바와 같이 (문헌 [Ghibaudi, L. et al., (2002), Obes. Res. Vol. 10, pp. 956-963]) Zucker (Zucker) 비만 fa/fa 래트 [하를란 스프라그 돌리, 인코포레이티드 (Harlan Sprague Dawley, Inc.; 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재)로부터 입수가가능] 또는 Zucker 당뇨병성 지방 래트 (ZDF/GmiCr1-fa/fa) [찰스 리버 래보라토리즈 (Charles River Laboratories; 캐나다 퀘벡주 몬트리올 소재)로부터 입수가가능] 및 스프라그 돌리 (Sprague Dawley) 래트 (찰스 리버)가 포함된다. 마우스 및 루이스 (Lewis) 래트에서도 유사한 모델이 개발되었다.

[0281] 본 발명의 화합물은 델타-9 탈포화효소의 억제제이고, 비정상적인 델타-9 탈포화효소 생물학적 활성으로 인한 것이거나 델타-9 탈포화효소 생물학적 활성을 조절함으로써 완화시킬 수 있는 모든 인간 질환 및 장애를 비롯한 인간 및 다른 유기체에서의 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.

[0282] 본원에서 정의한 바와 같이, SCD-매개 질환 또는 병태는 SCD의 활성이 증가되고/되거나 SCD 활성의 억제가 상기와 같이 처리된 개체에서 증상적 개선을 야기하는 것으로 입증될 수 있는 임의의 질환 또는 병태로서 정의된다. 본원에서 정의한 바와 같이, SCD-매개 질환 또는 병태로는 심혈관 질환, 이상지혈증 [트리글리세리드의 혈청 수준 장애, 고트리글리세리드혈증, VLDL, HDL, LDL, 지방산 탈포화 지수 (예를 들어, 18:1/18:0 지방산, 또는 본원 다른 부분에서 정의된 바와 같은 다른 지방산들의 비율), 콜레스테롤 및 총 콜레스테롤의 혈청 수준 장애, 고콜레스테롤혈증, 및 콜레스테롤 장애 (역 콜레스테롤 수송의 결손을 특징으로 하는 장애 포함)를 포함하나, 이로 제한되지는 않음], 가족형 복합 고지혈증, 관상 동맥 질환, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 심장 질환, 뇌혈관 질환 (뇌졸중, 허혈성 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 (TIA)을 포함하나, 이로 제한되지는 않음), 말초 혈관 질환 및 허혈성 망막병증이거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 병태가 포함되지만 이로 제한되지는 않는다.

[0283] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 대사성 증후군 (이상지혈증, 비만 및 인슐린 내성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 및 응고항진을 포함하지만 이로 제한되지는 않음), 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 내성, 글루코스 내성 감소, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨 합병증, 체중 장애 (비만, 과체중, 약액질, 대식증 및 식욕감퇴를 포함하나 이로 제한되지는 않음), 체중 손실, 소모 장애, 체질량 지수 및 랩틴-관련 질환이 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및/또는 비만을 치료하는데 사용될 것이다.

[0284] SCD-매개 질환에는 또한, i) 유전학, (ii) 식이, (iii) 음식물 섭취 부피, (iv) 대사 장애, (v) 시상하부 질환, (vi) 연령, (vii) 비정상적 지방 분포, (viii) 비정상적 지방 구획 분포, (ix) 강박성 섭식 장애, 및 (x) 당, 탄수화물, 알콜 또는 약물에 대한 소모 욕구를 비롯한 동기부여 장애의 결과로서의 비만을 포함하는 (여기에 제한되지는 않음) 비만 관련 증후군, 장애 및 질환이 포함된다. 비만 관련 증후군, 장애 및 질환의 증상에는 활동의 감소가 포함되나, 여기에 제한되지는 않는다. 비만은 또한 수면 무호흡증, 담석, 골다공증 및 특정 암의 가능성을 증가시킨다.

[0285] 본원에서 사용되는 용어 "대사성 증후군"은 제II형 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 내성, 고혈압, 비만, 증가된 복위 (abdominal girth), 고트리글리세리드혈증, 낮은 HDL, 고요산혈증, 응고항진 및/또는 미세알부민혈증의 조합을 포함하는 병태를 기재하기 위해 사용되는, 공인된 임상 용어이다. 미국 심장 협회는 대사성 증후군의 진단에 대한 지침을 간행하였다 (문헌 [Grundy, S., et. al., (2006) Cardiol. Rev. Vol. 13,

No. 6, pp. 322-327]).

- [0286] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 지방 간, 간 지방증, 혈관 재협착, 간염, 비-알콜성 간염, 비-알콜성 지방 간염 (NASH), 알콜성 간염, 급성 지방 간, 임신 지방 간, 약물-유도된 간염, 적혈구간성 프로토포르피린증, 철분 과다 장애, 유전성 혈색증, 간 섬유증, 간경변, 간암, 간종대 및 그와 관련이 있는 병태가 포함된다.
- [0287] SCD-매개 질환 또는 병태에는 또한 담즙 콜레스테롤 결정화 및 관련 병태, 예컨대 담석, 원발성 경화성 담관 염 (PSC), 진행성 가족성 간내담즙울체 (PFIC), 높은 혈청 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 (GGT) PFIC, 낮은 GGT PFIC (즉, 바일러 (Byler) 질환, 바일러 증후군), 카롤리병, 담관 연축증, 담관 협착, 총담관결석증, 폐쇄성 담즙울체, 만성 담즙울체성 질환, 담즙 찌꺼기의 존재 및 담낭의 콜레스테롤증 (이로 제한되지는 않음)이 포함된다.
- [0288] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 원발성 고트리글리세리드혈증, 또는 또 다른 장애 또는 질환에 속발성인 고트리글리세리드혈증, 예컨대 지단백질과잉혈증, 가족성 조직구 세망증, 지단백질 리파제 결핍, 아포지단백질 결핍 (예컨대, ApoCII 결핍 또는 ApoE 결핍) 등, 또는 공지되지 않거나 명시되지 않은 발병기전의 고트리글리세리드혈증이거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 병태가 포함되지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0289] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 다중불포화 지방산 (PUFA) 장애, 또는 습진, 여드름, 딸기코 (rosacea), 피부 노화, 지루성 피부, 건선, 켈로이드 반흔 형성 또는 방지를 포함하지만 이로 제한되지 않는 피부과 장애 또는 피부 장애, 점막으로부터의 예컨대 모노불포화 지방산, 왁스 에스테르 등의 생성 또는 분비와 관련이 있는 질환이 포함된다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 통상적으로 켈로이드 반흔 형성을 야기하는 과도한 피지 생성을 감소시킴으로써 켈로이드 반흔 형성을 예방하거나 감소시킬 것이다. 여드름의 치료에서의 SCD 억제제의 역할에 관한 조사는 기능적 SCD1 유전자가 없는 설치류에서 그의 눈, 피부, 외피의 상태가 변화되었다는 발견에 의해 진전되었다 (문헌 [Zheng Y., et al. "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebica mouse", Nat. Genet. (1999) 23:268-270], [Miyazaki, M., "Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", J. Nutr. (2001), Vol. 131, pp 2260-68], [Binczek, E. et al., "Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", Biol. Chem. (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18]).
- [0290] SCD-매개 질환 또는 병태에는 또한 염증, 부비강염, 천식, 기관지염, 췌장염, 골관절염, 류마티스성 관절염, 낭성 섬유증 및 월경전 증후군이 포함된다.
- [0291] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 암, 다당난소 증후군, 신생물, 악성종양, 전이, 종양 (양성 또는 악성), 발암현상, 간암 등이거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 병태가 포함되지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0292] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 체지방 체중 (lean body mass) 또는 체지방 근량 (lean muscle mass)의 증가가 요구되는 병태, 예컨대 근육 형성을 통한 행동의 증진이 바람직한 병태가 포함된다. 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 결핍 (CPT I 또는 CPT II)과 같은 근육병증 및 지질 근육병증도 또한 본원에 포함된다. 이러한 치료는 소, 돼지 또는 조류 가축 또는 임의의 다른 동물에게 투여하여 트리글리세리드의 생성을 감소시키고/거나 지방량이 보다 적은 육류 제품 및/또는 보다 건강한 동물을 제공하는 것을 비롯하여 인간 및 축산에 있어서 유용하다.
- [0293] SCD-매개 질환 또는 병태에는 또한 신경계 질환, 정신 질환, 다발성 경화증, 안질환, 다당난소 증후군, 수면 장애성 (예를 들어, 호흡 장애 또는 일주기성 리듬, 수면이상, 불면증, 수면 무호흡증 및 기면증), 비정상적 알라닌 트랜스퍼라제 수준, 호흡기 장애 및 면역 장애이거나, 또는 그와 관련된 질환 또는 병태가 포함된다.
- [0294] SCD-매개 질환 또는 병태에는 또한 경도 인지 장애 (MCI), 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA), 다운 증후군 (DS), 우울증, 정신분열증, 강박 장애 및 양극성 장애를 비롯한 신경계 질환이 포함된다.
- [0295] 또한, SCD-매개 질환 또는 병태에는 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 근위축성 측삭 경화증 또는 루게릭병, 알퍼스병 (Alpers' disease), 레이병 (Leigh's disease), 펠리체우스-메르츠바허병 (Pelizaeus-Merzbacher disease), 올리브교소뇌위축, 프리드리히 운동실조 (Friedreich's ataxia), 백질이영양증 (leukodystrophy), 레트 증후군 (Rett syndrome), 제II형 램시 헌트 증후군 (Ramsay Hunt syndrome) 및 다운 증후군 (Down's syndrome)을 비롯한 신경퇴행성 질환이 포함된다.
- [0296] SCD-매개 질환 또는 병태로는 또한 모든 양성 가닥 RNA 바이러스, 코로나바이러스, SARS 바이러스, SARS-관련 코로나바이러스, 토가바이러스, 피코르나바이러스, 콕삭키바이러스, 황열 바이러스, 플라비바이러스과, 알파

바이러스 (토가바이러스과) (루벨라 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스, 서부 말 뇌염 바이러스, 베네수엘라형 말 뇌염 바이러스, 신드비스 바이러스, 쉼리키 산림 바이러스, 친쿤구니야 바이러스, 오농농 바이러스, 로스 강 바이러스, 마야로 바이러스, 알파바이러스를 포함함); 아스트로바이러스과 (아스트로바이러스, 인간 아스트로바이러스를 포함함); 칼리시바이러스과 (돼지의 소포성 발진증 바이러스, 노르워크 바이러스, 칼시바이러스, 소 칼시바이러스, 돼지 칼시바이러스, E형 간염을 포함함); 코로나바이러스과 (코로나바이러스, SARS 바이러스, 조류 감염성 기관지염 바이러스, 소 코로나바이러스, 개 코로나바이러스, 고양이 감염성 복막염 바이러스, 인간 코로나바이러스 229E, 인간 코로나바이러스 OC43, 뮤린 (Murine) 간염 바이러스, 돼지 유행성 설사 바이러스, 돼지 혈구응집성 뇌척수염 바이러스, 돼지 전염성 위장염 바이러스, 래트 코로나바이러스, 터키 코로나바이러스, 토끼 코로나바이러스, 베른 바이러스, 브레다 바이러스를 포함함); 플라비바이러스과 (C형 간염 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 황열 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 탕그 군, G형 간염 바이러스, B형 일본 뇌염 바이러스, 머레이 계곡 뇌염 바이러스, 중부 유럽 진드기-매개 뇌염 바이러스, 극동 진드기-매개 뇌염 바이러스, 키아사누르 산림 바이러스, 도약병 바이러스, 포와산 바이러스, 움스크 출혈열 바이러스, 쿠밀린지 바이러스, 압세타로브 안잘로바 하이프르 (Absetarov anzalova hypr) 바이러스, 이테우스 바이러스, 로시오 뇌염 바이러스, 란가트 바이러스, 페스티바이러스, 소 바이러스성 설사, 돼지 콜레라 바이러스, 리오 브라보군, 티올레니이군, 엔타야군, 우간다 에스군, 모도크군을 포함함); 피코르나바이러스과 (콕삭키 A 바이러스, 리노바이러스, A형 간염 바이러스, 뇌심근염 바이러스, 멧고바이러스, ME 바이러스, 인간 폴리오바이러스 1, 콕삭키 B를 포함함); 포시바이러스과 (포티바이러스, 리모바이러스, 비모바이러스를 포함함)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 바이러스 질환 또는 감염이거나 또는 그와 관련이 있는 질환 또는 병태가 포함된다. 추가로, 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 등에 의해 유발되거나 그와 관련이 있는 질환 또는 감염일 수 있다. 치료가능한 바이러스 감염으로는 바이러스가 RNA 중간체를 복제 주기의 일부로 사용하는 경우 (간염 또는 HIV)가 포함되며, 추가로 이것은 인플루엔자 및 파라인플루엔자 바이러스와 같은 RNA 음성 가닥 바이러스에 의해 유발되거나 그와 관련이 있는 질환 또는 감염일 수 있다.

[0297] 본 명세서에서 확인된 화합물은 각종 지방산의 탈포화 (예컨대, 스테아로일-CoA의 C₉-C₁₀ 탈포화)를 억제하며, 이는 델타-9 탈포화효소, 예컨대 스테아로일-CoA 탈포화효소 1 (SCD1)에 의해 달성된다. 따라서, 이들 화합물은 각종 지방산 및 그의 하류 대사물질의 형성을 억제한다. 이는 스테아로일-CoA 또는 팔미토일-CoA 및 각종 지방산의 다른 상류 전구체의 축적을 유도할 수 있고, 아마도 지방산 대사에서의 전반적 변화를 야기하는 음성 피드백 루프를 유발할 수 있다. 이러한 결과 중 어느 하나로 인해 궁극적으로는 이들 화합물에 의해 전체적인 치료 이점이 제공될 수 있다.

[0298] 통상적으로, 성공적인 SCD 억제 치료제는 다음 기준의 일부 또는 전부를 충족시킬 것이다. 경구 이용률은 20 % 이상이어야 한다. 동물 모델 효능은 약 20 mg/Kg 미만, 2 mg/Kg 미만, 1 mg/Kg 미만 또는 0.5 mg/Kg 미만이고, 표적 인간 용량은 10 내지 250 mg/70 Kg이지만, 이 범위를 벗어난 용량이 허용될 수도 있다 ("mg/Kg"은 투여되는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 화합물의 밀리그램을 의미함). 요구되는 투여량은 바람직하게는 1일 약 1회 또는 2회를 넘지 않거나 또는 식사 횟수여야 한다. 치료 지수 (또는 치료 용량에 대한 독성 용량의 비)는 10을 넘어야 한다. IC₅₀ ("억제 농도 - 50%")은 SCD 생물학적 활성 검정에서 특정 기간에 걸쳐서 SCD 활성의 50% 억제를 달성하는데 필요한 화합물의 양에 대한 척도이다. SCD 효소, 바람직하게는 마우스 또는 인간 SCD 효소의 활성을 측정하는 임의의 방법을 이용하여 상기 SCD 활성을 억제하는데 있어서의 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 활성을 검정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 15분 미소체 검정시에 IC₅₀ ("50%의 억제 농도")이 바람직하게는 10 mM 미만, 5 μM 미만, 2.5 μM 미만, 1 μM 미만, 750 nM 미만, 500 nM 미만, 250 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 가장 바람직하게는 20 nM 미만임을 입증한다. 본 발명의 화합물은 가역적 억제 (즉, 경쟁적 억제)를 나타낼 수 있고, 바람직하게는 다른 철 결합 단백질을 억제하지 않는다.

[0299] SCD 억제제로서의 본 발명의 화합물의 확인은 문헌 [Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514]에 기재된 SCD 효소 및 미소체 검정 절차를 이용하여 쉽게 달성하였다. 이 검정으로 시험한 경우, 본 발명의 화합물은 시험 화합물이 10 μM 농도일 때 남아있는 SCD 활성이 50% 미만, 바람직하게는 시험 화합물이 10 μM 농도일 때 남아있는 SCD 활성이 40% 미만, 더욱 바람직하게는 시험 화합물이 10 μM 농도일 때 남아있는 SCD 활성이 30% 미만, 훨씬 더욱 바람직하게는 시험 화합물이 10 μM 농도일 때 남아있는 SCD 활성이 20% 미만이었으며, 이로써 본 발명의 화합물이 SCD 활성의 강력한 억제제임이 입증되었다.

[0300] 이러한 결과는 시험 화합물과 SCD 사이의 구조-활성 관계 (SAR)의 분석을 위한 토대를 제공한다. 특정 군은

보다 강력한 억제 화합물을 제공하는 경향이 있다. SAR 분석은 당업자가 치료제로 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 바람직한 실시양태를 확인하는데 사용할 수 있는 수단 중 하나이다. 본원에 개시된 화합물을 시험하는 다른 방법도 또한 당업자에 의해 쉽게 이용될 수 있다. 따라서, 추가로, SCD의 억제에 대한 화합물의 능력의 측정은 생체내에서 수행될 수 있다. 이러한 한 실시양태에서, 이는 트리글리세리드 (TG)- 또는 초저밀도 지단백질 (VLDL)-관련 장애를 앓는 동물에게 상기 화학적 작용제를 투여한 다음, 상기 동물에서 혈장 트리글리세리드 수준의 변화를 검출하여 트리글리세리드 (-TG)- 또는 초저밀도 지단백질 (VLDL)-관련 장애를 치료하는데 유용한 치료제를 동정함으로써 달성된다. 이러한 실시양태에서, 동물은 인간, 예컨대 상기 장애를 앓고 있고 상기 장애의 치료가 필요한 인간 환자일 수 있다.

[0301] 이러한 생체내 방법의 구체적인 실시양태에서, 상기 동물에서의 SCD1 활성의 상기 변화는 활성의 감소이고, 이 경우에 바람직하게는 상기 SCD1 조절제가 델타-5 탈포화효소, 델타-6 탈포화효소 또는 지방산 합성효소, 또는 활성 부위에 철을 함유하는 다른 효소의 생물학적 활성을 실질적으로 억제하지 않는다.

[0302] 화합물 평가에 유용한 모델 시스템은, 예를 들어 고 탄수화물 식이를 유지해 온 마우스, 또는 비만으로 고통받는 사람을 비롯한 인간 공여자로부터의 간 미소체의 이용을 포함할 수 있으나 이로 제한되지는 않는다. 무한증식 세포주, 예컨대 HepG2 (인간 간에서 얻음), MCF-7 (인간 유방암에서 얻음) 및 3T3-L1 (마우스 지방세포에서 얻음)을 또한 사용할 수 있다. 초대 세포주, 예컨대 마우스 초대 간세포 역시 본 발명의 화합물을 시험하는데 유용하다. 온전한 동물이 사용되는 경우, 초대 간세포의 공급원으로 사용되는 마우스는 미소체에서의 SCD 활성을 증가시키고/거나 혈장 트리글리세리드 수준 (즉, 18:1/18:0 비율)을 증가시키기 위해서 고 탄수화물 식이를 계속 유지시킨 것을 사용할 수도 있고, 별법으로 정상적인 식이요법 중인 마우스 또는 트리글리세리드 수준이 정상인 마우스를 사용할 수 있다. 고티리글리세리드혈증에 대해 고안된 트랜스제닉 마우스를 사용한 마우스 모델이 또한 이용가능하다. 토끼 및 햄스터 역시 동물 모델, 특히 CETP (콜레스테롤 에스테르 수송 단백질)를 발현하는 동물 모델로서 유용하다.

[0303] 본 발명의 화합물의 생체내 효능을 결정하는 또 다른 적합한 방법은 화합물을 투여한 후 대상체의 탈포화 지수를 측정하여 SCD 효소의 억제에 대한 효과를 간접적으로 측정하는 것이다.

[0304] 본 명세서에서 사용되는 "탈포화 지수"는 주어진 조직 샘플로부터 측정된, SCD 효소의 기질에 대한 생성물의 비율을 의미한다. 이것은 3가지 상이한 식 18:1n-9/18:0 (스테아르산에 대한 올레산); 16:1n-7/16:0 (팔미트산에 대한 팔미톨레산); 및/또는 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (16:0 기질에 대해 16:0 탈포화의 모든 반응 생성물을 측정함)을 이용하여 계산될 수 있다.

[0305] 탈포화 지수는 주로 간 또는 혈장 트리글리세리드에서 측정되지만, 다양한 조직으로부터의 다른 선택된 지질 분획물에서 측정될 수도 있다. 일반적으로, 탈포화 지수는 혈장 지질 프로파일링에 대한 수단이다.

[0306] 수많은 인간 질환 및 장애는 비정상적인 SCD1 생물학적 활성의 결과이고, 본 발명의 치료제를 사용하여 SCD1 생물학적 활성을 조절함으로써 완화시킬 수 있다.

[0307] SCD 발현의 억제는 또한 막 인지질의 지방산 조성, 뿐만 아니라 트리글리세리드 및 콜레스테롤 에스테르의 생성 또는 수준에 영향을 미칠 수 있다. 인지질의 지방산 조성은 궁극적으로 막 유동성을 결정하여 이후 막 내에 존재하는 다양한 효소의 활성을 조절하며, 트리글리세리드 및 콜레스테롤 에스테르의 조성에 대한 효과는 지단백질 대사 및 비만에 영향을 미칠 수 있다.

[0308] 물론, 본 발명의 절차를 수행하는데 있어서, 특정 완충제, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 제한적인 것으로 의도되는 것이 아니라, 해당 논의가 나타나는 특정 문맥상 당업자가 관심을 갖거나 가치있다고 인식하는 모든 관련된 물질을 포함하도록 해석되어야 함을 이해해야 한다.

[0309] 예를 들어, 한 완충제 시스템 또는 배양 배지를 또 다른 것으로 교체하여 동일하지는 않지만 여전히 유사한 결과를 달성하는 것이 종종 가능하다. 당업자는 이러한 시스템 및 방법론에 대한 충분한 지식을 가지고 있어 과도한 실험 없이 이러한 교체를 행할 수 있음에 따라, 본원에 개시된 방법 및 절차를 이용하는데 있어 그의 목적을 최적으로 달성할 것이다.

[0310] 별법으로, 또 다른 포맷을 이용하여 피지선 기능에 대한 SCD 억제 효과를 측정할 수 있다. 리드네트 (ridnet)를 이용하는 전형적인 연구에서, SCD 억제제의 경구, 정맥내 또는 국소 체제를 설치류에게 1일 내지 8일의 기간 동안 투여한다. 피부 샘플을 취하여 조직학적 평가용으로 제조하여 피지선 수, 크기 또는 지질 함량을 측정한다. 피지선 크기, 수 또는 기능의 감소는 SCD 억제제가 보통 여드름에 대해 유익한 영향을 준다는 것을 나타낼 것이다 (문헌 [Clark, S.B. et al. "Pharmacological modulation of sebaceous gland

activity: mechanisms and clinical applications", Dermatol. Clin. (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46], [Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" Dermatology (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10)).

[0311] 본 발명의 제약 조성물 및 투여

[0312] 본 발명은 또한 본원에 개시된 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물을, 트리글리세리드 수준을 조절하거나 또는 이상지혈증과 관련된 질환 및 지질 대사 장애를 치료하는데 유효한 양으로 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물의 실시양태에서, 환자는 상기 본 발명의 화합물의 투여 전에 증가된 지질 수준, 예컨대 증가된 트리글리세리드 또는 콜레스테롤을 가지며, 본 발명의 화합물은 상기 지질 수준을 낮추는데 유효한 양으로 존재한다.

[0313] 본원에서 유용한 제약 조성물은 또한 임의의 적합한 희석제 또는 부형제를 비롯한 제약상 허용되는 담체를 함유하고, 이는 상기 조성물을 투여받은 개체에게 그 자체로 유해한 항체의 생산을 유도하지 않는 임의의 약제를 포함하며 과도한 독성 없이 투여될 수 있다. 제약상 허용되는 담체로는 액체, 예컨대 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등이 포함되지만 이로 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 기타 부형제의 철저한 논의는 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition)]에 제시되어 있다.

[0314] 당업자는 본원에서 고려되는 질환 및 장애의 치료에서 사용하기 위한 화합물의 적합한 용량을 결정하는 방법을 잘 알고 있다.

[0315] 치료 용량은 일반적으로, 동물 연구로부터 유도된 사전 증거를 기초로 하여 인간에서의 용량 범위 연구를 통해 확인된다. 용량은 환자에 대해 원치않는 부작용을 일으키지 않으면서 목적하는 치료 이점을 유도하기에 충분해야 한다. 동물에서의 바람직한 투여량 범위는 0.001 mg/Kg 내지 10,000 mg/Kg, 예를 들어 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg, 2.0 mg/Kg, 5.0 mg/Kg, 10 mg/Kg 및 20 mg/Kg이지만, 이 범위를 벗어난 용량이 허용될 수도 있다. 투여 스케줄은 1일 1회 또는 2회일 수 있지만, 더 자주 또는 덜 자주 투여하는 것이 충분할 수 있다.

[0316] 당업자는 또한 투여 방법 (경구, 정맥내, 흡입, 피하, 경피, 국소 등), 투여 형태, 적합한 제약 부형제, 및 화합물을 필요로 하는 대상체에의 그의 전달과 관련된 다른 사항들의 결정에 대해 잘 알고 있다.

[0317] 본 발명의 또 다른 용도에서, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 다양한 질환의 치료 또는 그로부터의 보호에 유용한 다른 화합물을 또한 발견하기 위해서 비교 목적을 위한 예시적인 작용제로서 시험관내 또는 생체내 연구에 사용될 수 있다.

[0318] 본 발명에 따른 제약 조성물은 스테아로일-CoA 탈포화효소를 억제하고 스테아로일 탈포화효소의 활성화와 관련된 병태를 치료하기 위해, 인간을 비롯한 포유동물에게 장관내, 예컨대 경구 또는 직장, 경피, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 결장, 눈, 요도내, 비내 (예를 들어 흡입), 복강내 및 비경구 투여하기에 적합한 것이다. 일반적으로, 제약 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 약리 활성 화합물을 단독으로, 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함한다.

[0319] 본 발명의 약리 활성 화합물은 치료 유효량의 상기 화합물을, 장관내 또는 비경구 용도에 적합한 부형제 또는 담체와 함께 또는 그와 혼합하여 포함하는 제약 조성물의 제조에 유용하다. 장관내 또는 비경구 용도에 대해, 본 발명에 따른 유효량의 제약 조성물을 정제 또는 젤라틴 캡슐제로서 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 제약 조성물은, 예를 들어 활성 성분을 희석제 (예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신), 윤활제 (예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜)와 함께 포함할 수 있고, 정제의 경우에는 결합제 (예를 들어, 규산 알루미늄 마그네슘, 전분, 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈) 및 봉해제 (예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염) 또는 기포성 혼합물 및 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 또한 포함한다.

[0320] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조될 수 있는 주사가능한 조성물, 예를 들어 바람직하게는 수성 등장성 용액 또는 현탁액, 및 좌제 형태일 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/거나 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절 용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가로, 이들은 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수도 있다. 조성물은 통상의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조할 수 있으며, 활성 성분을 약 0.1 내지

75%, 바람직하게는 약 1 내지 50% 함유한다.

- [0321] 경피 용도에 적합한 제제는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유리한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 돕는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 특징적으로, 경피 장치는 이면 부재 (backing member), 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장고, 임의로는 화합물을 숙주의 피부에 연장된 기간에 걸쳐 미리 결정된 제어된 속도로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 밴드 (bandage)의 형태이다.
- [0322] 가장 적합한 경로는 치료되는 병태의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 당업자는 또한 투여 방법, 투여 형태, 적합한 제약 부형제, 및 화합물을 필요로 하는 대상체에의 이의 전달과 관련된 다른 사항들의 결정에 대해 잘 알고 있다.
- [0323] 본 발명의 화합물은 SCD-매개 질환 및 병태의 치료를 위한 1종 이상의 다른 치료제와 유용하게 조합될 수 있다. 바람직하게는, 다른 치료제는 항당뇨병제, 지질저하제, 항-비만제, 항-고혈압제 또는 수축촉진제로부터 선택된다.
- [0324] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 다른 치료제 또는 진단제와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 예를 들어, 상기 조성물은 상기 정의된 바와 같은 치료 유효량의 본 발명의 화합물이 또 다른 치료제와 함께, 각각 당업계에 보고된 바와 같은 유효한 치료 용량으로 포함되도록 제제화될 수 있다. 이러한 치료제로는 예를 들어 인슐린, 인슐린 유도제 및 모방제; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 스포닐우레아, 예를 들어 글리피지드 (Glipizide), 글리부리드 (glyburide) 및 아마릴 (Amaryl); 인슐린분비성 스포닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들어 나테글리니드 및 레파글리니드; PPAR γ 및/또는 PPAR α (페록시좀 증식인자-활성화 수용체) 리간드, 예컨대 MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 또는 티아졸리딘온, 예컨대 로시글리타존, 피오글리타존, 발라글리타존, 트로글리타존 등; 인슐린 감작제, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; GSK3 (글리코겐 합성효소 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 또는 RXR 리간드, 예컨대 GW-0791, AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 보조수송자 억제제, 예컨대 T-1095, 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘 (Exendin)-4, 및 GLP-1 모방제; DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 LAF237 (빌다글립틴 (Vildagliptin)) 또는 시타글립틴; GIP 및 GIP 모방제, 예컨대 WO 00/58360에 개시된 것; PACAP 및 PACAP 모방제, 예컨대 WO 01/23420에 개시된 것; 지질저하제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 보조효소 A (HMG-CoA) 환원효소 억제제, 예를 들어 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 플루인도스타틴 및 리바스타틴, 스쿠알렌 합성효소 억제제 또는 FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드, 콜레스테라민, 피브레이트, 니코틴산 및 아스피린; 항-비만제, 예컨대 오를리스타트, 항-고혈압제, 수축촉진제 및 지질저하제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀이 포함될 수 있다. 다른 구체적인 항당뇨병성 화합물은 문헌 [Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Apr; 12(4):623-33)]의 도 1 내지 7에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분과 동시에, 이전에 또는 이후에, 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 개별적으로 투여되거나 또는 동일한 제약 제제로 함께 투여될 수 있다.
- [0325] 코드 번호 (nos.), 일반명 또는 상품명으로 확인되는 활성제의 구조는 표준 개론 "더 머크 인덱스 (The Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예컨대 패튼츠 인터내셔널 (Patents International) (예컨대, IMS 월드 퍼블리케이션즈 (World Publications))로부터 얻을 수 있다.
- [0326] 또 다른 측면은 SCD-매개 질환 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한, 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물의 용도이다.

[0327] 또 다른 측면은 스테아로일-CoA 탈포화효소 활성화와 관련된 병태의 치료용 의약의 제조를 위한, 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물 또는 조합물의 용도이다.

[0328] 또 다른 측면은 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제와 관련된 병태의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물이다.

[0329] 화합물의 제조

[0330] 하기 기재에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수들의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

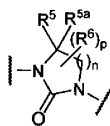
[0331] 또한, 하기 기재된 방법에서 중간체 화합물의 관능기는 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 관능기로는 히드록시, 아미노, 머캅토 및 카르복실산이 포함된다. 히드록시에 적합한 보호기로는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴 (예를 들어, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등이 포함된다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기로는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등이 포함된다. 머캅토에 적합한 보호기로는 -C(O)-R" (여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등이 포함된다. 카르복실산에 적합한 보호기로는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르가 포함된다.


[0332] 보호기는 당업자에게 익히 공지되어 있고 본원에 기재된 바와 같은 표준 기술에 따라 부가 또는 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌 [Green, T.W. and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 4th Ed., Wiley]에 상세하게 기재되어 있다. 보호기는 또한 중합체 수지, 예컨대 왕 (Wang) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0333] 또한, 당업자는 이러한 본 발명의 화합물의 보호된 유도체가 그 자체로서 약리 활성을 보유하지 않을 수 있지만, 이것들이 포유동물에 투여된 후에는 신체 내에서 대사되어 약리적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 이러한 유도체를 "전구약물"이라고 기재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

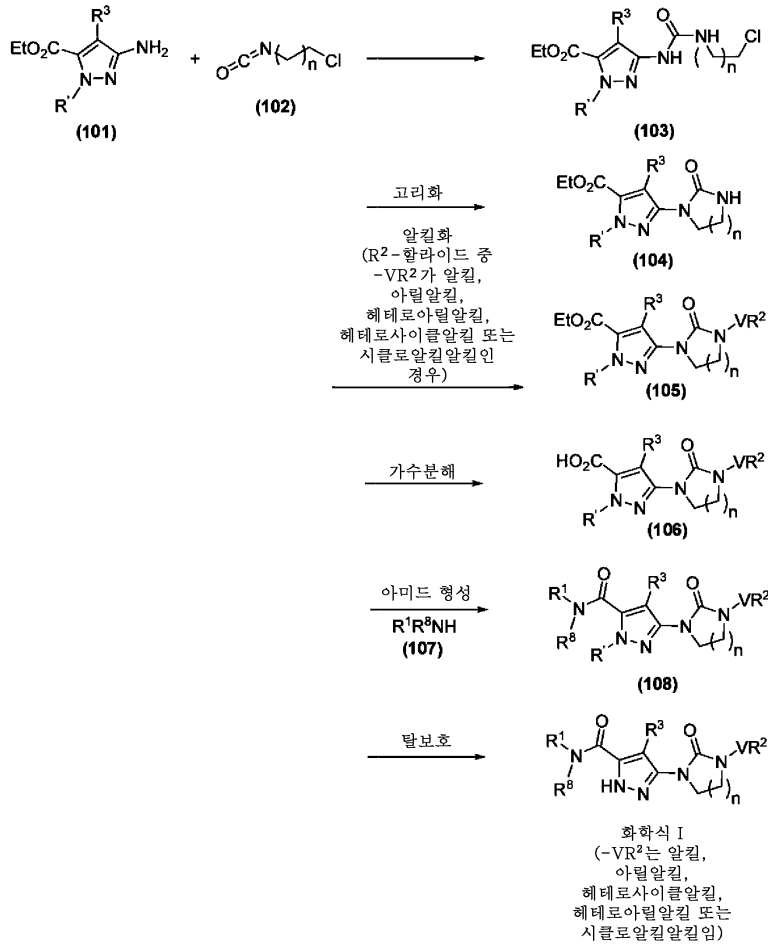
[0334] 하기 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 당업자는 이들 화합물을 당업자에게 공지된 방법 또는 유사한 방법으로 제조할 수 있음을 이해한다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치 (Sigma Aldrich), 란캐스터 신테시스, 인코포레이티드 (Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브릿지 (Maybridge), 매트릭스 사이언티픽 (Matrix Scientific), TCI 및 플루오로캠 유에스에이 (Fluorochem USA) 등과 같은 공급업체로부터 입수할 수 있거나, 또는 당업자에게 공지된 자료 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 참조)에 따라 합성하거나 본 발명에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, W 및 V는 달리 구체적으로 정의하지 않는다면 본 명세서에 정의된 바와 같다. R'는 보호기이다.

[0335] 일반적으로, 본 발명의 화학식 I의 고리화된 우레아 화합물은 하기 반응식 1에 기재된 것과 같은 일반 절차에



따라서 합성할 수 있으며, 여기서 Q는  이고, R⁵, R^{5a} 및 R⁶은 수소이고, W는 -N(R⁸)C(O)-이고, V는 알킬렌이다.

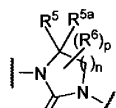
[0336] <반응식 1>



[0337]

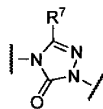
[0338] 상기 반응식에 대한 출발 물질은 시판되거나, 또는 당업자들에게 알려진 방법 따라 제조되거나 또는 본원에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 상기 반응식에서 다음과 같이 제조된다.

[0339] 아미노피라졸 화합물 (101)을 이소시아네이트 (102)와 반응시켜 화합물 (103)이 생성되며, 염기, 예컨대 탄산칼륨 (이로 제한되지는 않음)의 존재 하에 분자내 고리화가 일어나, 고리화된 화합물 (104)를 수득한다. 화합물 (104)를 알킬화 조건 하에 알킬 할라이드, 아릴알킬 할라이드, 헤테로시클릴알킬 할라이드 또는 헤테로아릴알킬 할라이드와 반응시켜, $-VR^2$ 가 알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴알킬인 화합물 (105)가 생성된다. 당업자들에게 알려진 표준 가수분해가 화합물 (105)에서 일어나, 화합물 (106)이 생성된다. 이후, 아민 화합물 (107)과의 표준 아미드 형성 반응이 화합물 (106)에서 일어나, 화합물 (108)을 수득한다. 보호기 R' 를 제거하여, R^2 가 알킬, 아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, 시클로



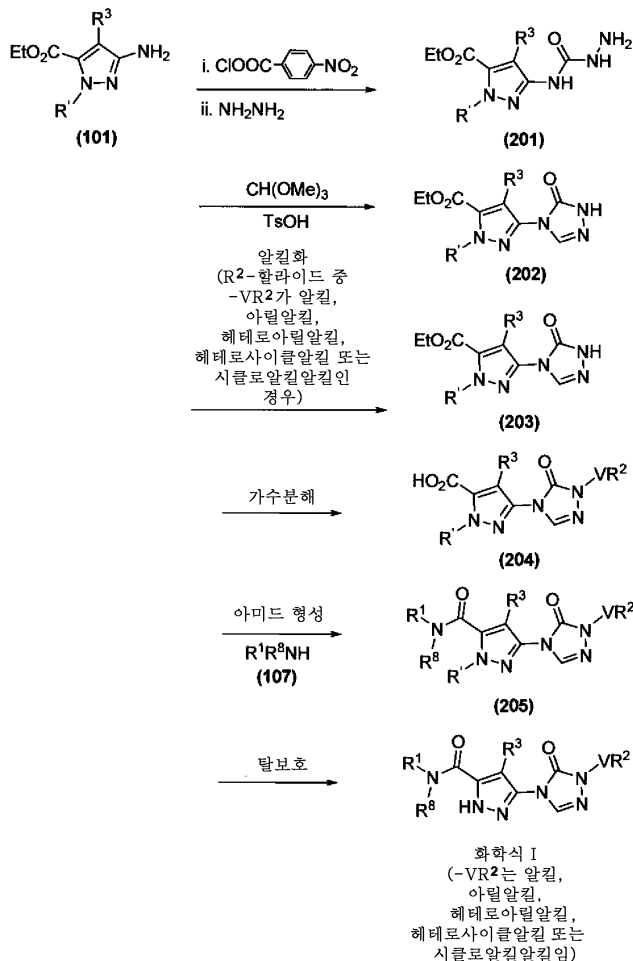
알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, Q가 이고, R^5 , R^{5a} 및 R^6 이 수소이고, W가 $-N(R^8)C(O)-$ 이고, V가 알킬렌인 본 발명의 화학식 I의 화합물이 생성된다.

[0340] 다르게는, 본 발명의 화학식 I의 트리아졸론 화합물은 하기 반응식 2에 기재된 일반 절차에 따라 합성할 수



있으며, 여기서 Q는 이고, R^7 은 수소이고, W는 $-N(R^8)C(O)-$ 이고, V는 알킬렌이다.

[0341] <반응식 2>

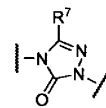


[0342]

[0343] 상기 반응식에 대한 출발 물질은 시판되거나, 또는 당업자들에게 알려진 방법에 따라 제조되거나 또는 본원에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 상기 반응식에서 다음과 같이 제조된다.

[0344]

아미노피라졸 화합물 (101)을 클로로포르메이트와 반응시키고, 이후 히드라진과 반응시켜, 화합물 (201)이 생성되며, 이를 p-톨루엔술포산의 존재 하에 트리메틸 오르토포르메이트를 사용하여 고리화시켜, 고리화된 트리아졸론 화합물 (202)를 수득한다. 화합물 (202)를 알킬화 조건 하에 알킬 할라이드, 아릴알킬 할라이드, 헤테로시클알킬 할라이드, 시클로알킬 할라이드 또는 헤테로아릴알킬 할라이드와 반응시켜, -VR²가 알킬, 아릴알킬, 헤테로시클알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴알킬인 화합물 (203)이 생성된다. 당업자들에게 알려진 표준 가수분해가 화합물 (203)에서 일어나, 화합물 (204)가 생성된다. 이후, 아민 화합물과의 표준 아מיד 형성 반응이 화합물 (204)에서 일어나, 화합물 (205)를 수득한다. 보호기 R¹를 제거하여, R²가 알킬, 아

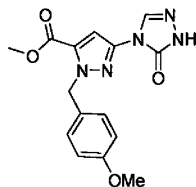


릴알킬, 헤테로시클알킬, 시클로알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, Q가 이고, R⁷이 수소이고, W가 -N(R⁶)C(O)-이고, V가 직접 결합인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0345]

제조예 1

[0346] 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조



[0347]

[0348] 1. 메탄올 (80 mL) 중 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실산 (2.00 g, 12.73 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1.00 mL, 13.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜, 메틸 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 81% 수율로 수득하였다 (1.77 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.99 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 171.0 (M).

[0349]

[0350] 2. 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 메틸 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.77 g, 10.35 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.06 g, 14.91 mmol)의 현탁액에 4-메톡시벤질 브로마이드 (1.58 mL, 10.93 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜, 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 99% 수율로 수득하였다 (3.00 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 292.2 (M + 1).

[0351]

[0352] 3. 메탄올 (50 mL) 중 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (3.00 g, 10.27 mmol) 및 10% Pd/C (0.5 g)의 현탁액을 주위 온도에서 17시간 동안 수소화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜, 메틸 3-아미노-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 99% 수율로 수득하였다 (2.81 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 262.2 (M + 1).

[0353]

[0354] 4. 디클로로메탄 (100 mL) 중 메틸 3-아미노-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (2.67 g, 10.21 mmol) 및 피리딘 (1.4 mL, 17.30 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (2.70 g, 13.33 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 이후 히드라진 모노히드레이트 (3.0 mL, 59.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜, 메틸 3-(히드라진카르복스아미도)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 87% 수율로 수득하였다 (2.85 g). MS (ES+) *m/z* 320.2 (M + 1).

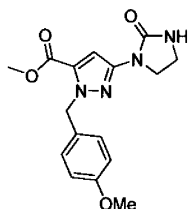
[0355] 5. 메탄올 (50 mL) 중 메틸 3-(히드라진카르복스아미도)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (2.00 g, 6.26 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트 (0.9 mL, 8.20 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (20 mg)의 용액을 90°C에서 10분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 96% 수율로 수득하였다 (1.98 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 352.1 (M + 23).

[0356]

[0357] 제조예 2

[0358] 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조



[0359]

[0360] 1. 디클로로메탄 (4 mL) 중 메틸 3-아미노-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.26 g, 1.00 mmol)의 용액에 2-클로로에틸이소시아네이트 (0.13 g, 1.20 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 g, 1.20 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 여과되었으며, 디클로로메탄 (10 mL)으로 세척하여, 백색 고체로서 메틸 3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 73% 수율로 수득하였다 (0.27 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20

(s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 388.7 (M + 23), 390.6 (M + 23).

[0361]

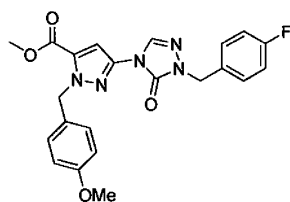
[0362] 2. N,N-디메틸포름아미드 (9 mL) 중 3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.10 g, 0.27 mmol)의 현탁된 혼합물에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 0.013 g, 0.327 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 25% 염화암모늄 수용액으로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄 중 1~8% 메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체로서 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 57% 수율로 수득하였다 (0.05 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.19 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 352.8 (M + 23).

[0363]

[0364] 제조예 3

[0365] 메틸 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

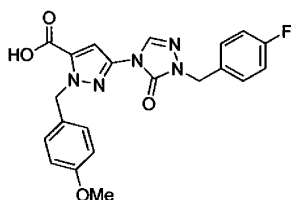


[0366]

[0367] 아세톤 (450 mL) 중 메틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (4.48 g, 13.6 mmol), p-플루오로벤질브로마이드 (3.21 g, 17.0 mmol) 및 탄산칼륨 (2.82 g, 20.4 mmol)의 혼합물을 3.5시간 동안 환류시켰다. 고온 혼합물을 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켜, 밝은 황색 고체를 얻었으며, 이를 아세톤 및 디에틸 에테르로부터 결정화시켜, 백색 고체로서 메틸 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 수득하였다 (5.90 g, 98%). mp 139-140°C; MS (ES+) *m/z* 459.9 (M + 23).

[0368] 제조예 4

[0369] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산의 제조



[0370]

[0371]

에탄올 (100 mL) 중 메틸 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (3.80 g, 8.69 mmol) 및 수산화나트륨 (1 N 용액, 18.2 mL, 18.2 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 원래 부피의 절반으로 농축시켰다. 얻어진 용액의 pH를 1 N 염산으로 2 내지 3으로 조절하였다. 고체를 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하여, 백색 고체로서 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산을 수득하였다 (3.5 g, 95%).

mp 205-207

°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 445.9 (M + 23).

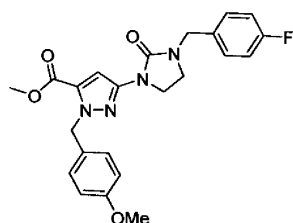
[0372]

[0373]

제조예 5

[0374]

메틸 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조



[0375]

[0376]

아세톤 (200 mL) 중 1-(4-메톡시벤질)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.95 g, 2.88 mmol), p-플루오로벤질 브로마이드 (0.82 g, 4.31 mmol) 및 탄산세슘 (1.87 g, 5.75 mmol)의 현탁된 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 추가의 p-플루오로벤질 브로마이드 (0.82 g, 4.31 mmol) 및 탄산세슘 (1.87 g, 5.75 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 환류시켰다. 고온 혼합물을 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜, 밝은 황색 고체를 수득하였으며, 이를 용리액으로서 헥산 중 30~50% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 메틸 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 48% 수율로 수득하였다 (0.60 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.14

(m, 5H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 438.7 (M + 1).

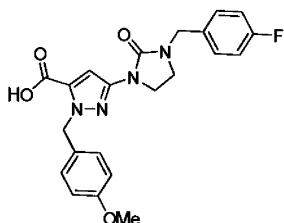
[0377]

[0378]

제조예 6

[0379]

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산의 제조



[0380]

[0381]

에탄올 (15 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.61 g, 1.39 mmol) 및 수산화나트륨 (1 N 용액, 2.9 mL, 2.92 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 그의 원래 부피의 절반으로 농축시키고, pH를 3 N 염산 용액으로 1 내지 2로 조절하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하여, 백색 고체로서 3-(3-(4-플루오로벤질)-

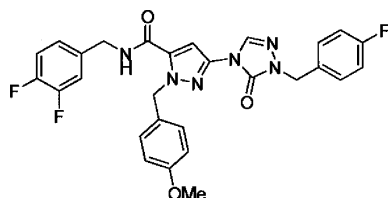
2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산을 83% 수율로 수득하였다 (0.49 g).

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.47 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.87-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 446.8 (M + 23).

제조예 7

N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 제조



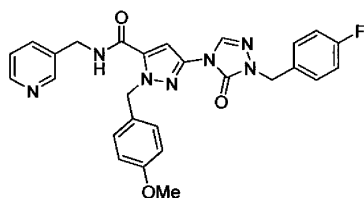
N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.30 g, 0.70 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (0.19 g, 0.92 mmol) 및 N,N-다이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.02 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.15 g, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고, 3,4-디플루오로벤질아민 (0.12 g, 0.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/10)으로 세척하여, N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 72% 수율로 수득하였다 (0.28 g).

mp 156-158 °C; ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-6.87 (m, 6H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 549.2 (M + 1).

제조예 8

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 제조



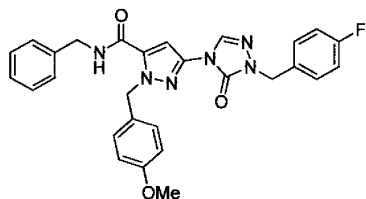
무수 테트라히드로푸란 (110 mL) 중 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (2.00 g, 4.72 mmol)의 용액에 1-히드록시 벤조트리아졸 (HOBt) (1.28 g, 9.45 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (3.03 g, 9.45 mmol), N,N-다이소프로필에틸아민 (3.66 g, 28.3 mmol) 및 피리딘-3-일메탄아민 (0.77 g, 7.09 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (400 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과하고, 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 진공 하에 밤새 건조시켜, 무색 고체로서 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (2.3 g, 95%).

mp 210-211 °C; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 514.0 (M + 1).

[0393] 제조예 8.1

[0394] N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 제조



[0395]

[0396] 제조예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 3,4-디플루오로벤질아민을 벤질아민으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 표제 화합물을 52% 수율로 얻었다.

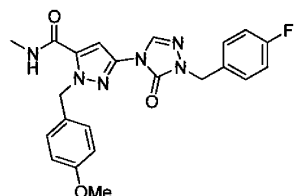
¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 9H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 513.3 (M + 1).

[0397]

[0398] 제조예 8.2

[0399] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 제조

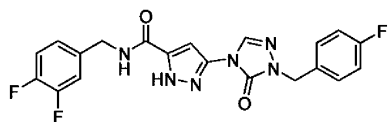


[0400]

[0401] 제조예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 3,4-디플루오로벤질아민을 메틸아민으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 표제 화합물을 99% 수율로 얻었다. MS (ES+) m/z 437.3 (M + 1).

[0402] 실시예 1

[0403] N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0404]

[0405] 디클로로메탄 (50 mL) 및 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (0.28 g, 0.51 mmol)의 용액에 트리플루오로메틸술폰산 (0.3 mL, 3.37 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨으로 pH 4 내지 5로 중화시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척하여, N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 69% 수율로 수득하였다 (0.15 g).

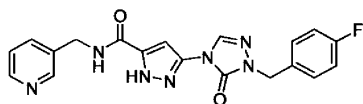
mp 208-209 °C; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 429.27 (M + 1).

[0406]

[0407] 실시예 2

[0408] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드의 합성



[0409]

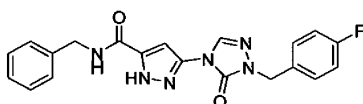
[0410] 디클로로메탄 (100 mL) 중 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (3.50 g, 6.82 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (100 mL) 및 트리플루오로메탄술폰산 (5.30 g, 35.4 mmol)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0℃에서 메탄올 (30 mL) 및 포화 중탄산 나트륨 수용액 (500 mL)의 혼합물에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과하고, 물 (3 x 100 mL), 에테르 (2 x 20 mL)로 세척하고, 용리액으로서 디클로로메탄 중 2-10% 메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 회백색 고체로서 5-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드를 수득하였다 (1.72 g, 64%).

mp 235-236 °C (에탄올); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.84 (br, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 394.1 (M + 1).

[0411]

[0412] 실시예 2.1

[0413] N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0414]

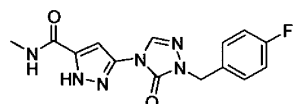
[0415] 실시예 2에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 표제 화합물을 99% 수율로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
δ 208-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 10H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.3 (M + 1).

[0416]

[0417] 실시예 2.2

[0418] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0419]

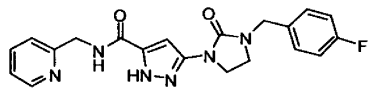
[0420] 실시예 2에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 표제 화합물을 29% 수율로 얻었다.

mp 268-269 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.72 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 2.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 317.2 (M + 1).

[0421]

[0422] 실시예 3

[0423] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0424]

[0425] 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.18 g, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 g, 1.80 mmol) 및 피리딘-2-일메탄아민 (0.46 g, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 트리플루오로메탄술폰산 (0.13 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시키고, 얻어진 백색 고체를 여과하고, 물 (3 x 10 mL), 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, 이후 N,N-디메틸포름아미드/물로부터 재결정화시켜, 백색 고체로서 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 63% 수율로 수득하였다 (0.07 g).

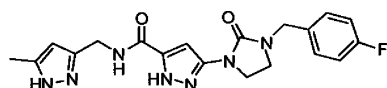
mp 235-237 °C (N,N-

디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 7H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) m/z 395.0 (M + 1).

[0426]

[0427] 실시예 4

[0428] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0429]

[0430] 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.18 g, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 g, 1.80 mmol) 및 (5-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.066 g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 이 건조된 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 트리플루오로메탄술폰산 (0.13 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL), 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, 이후 N,N-디메틸포름아미드/물로부터 재결정화시켜, 백색 고체로서 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (0.032 g, 29%).

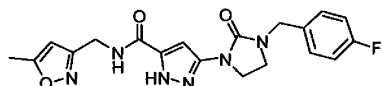
mp 254-255 °C (N,N- 디메틸포름아미드

/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ES+) m/z 397.8 (M + 1).

[0431]

[0432] 실시예 5

[0433] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0434]

[0435]

무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이소미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 1-히드록시 벤조트리아졸 (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.18 g, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.22 g, 1.80 mmol) 및 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.063 g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 이 건조된 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 트리플루오로메탄술포산 (0.13 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL), 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, N,N-디메틸포름아미드/물로부터 재결정화시켜, 회백색 고체로서 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이소미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (0.069 g, 62%).

mp 294-296 °C (dec.) (N,N-디메틸포름아미드/물);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 398.8 (M + 1).

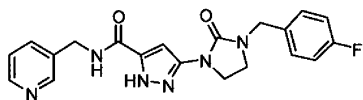
[0436]

[0437]

실시예 6

[0438]

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이소미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0439]

[0440]

무수 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이소미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.15 g, 0.35 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.096 g, 0.71 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.23 g, 0.71 mmol) 및 N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.27 g, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 피리딘-3-일메탄아민 (0.057 g, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 이 건조된 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 트리플루오로메탄술포산 (0.15 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL) 및 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 고체를 용리액으로서 디클로로메탄 중 2~10% 메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체로서 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이소미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (0.09 g, 65%).

mp 251-253 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.16 (t, J

= 5.8 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 395.1 (M + 1).

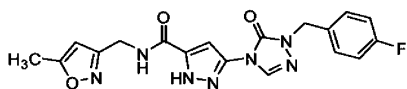
[0441]

[0442]

실시예 7

[0443]

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0444]

[0445] 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.18 g, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 g, 1.80 mmol) 및 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄아민 히드로클로라이드 (0.063 g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 이 건조된 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 (3 mL) 및 트리플루오로메탄술포산 (0.13 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL), 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, N,N-디메틸포름아미드/물로부터 재결정화시켜, 회백색 고체로서 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (0.09 g, 81%).

mp 276-277 °C (N,N-

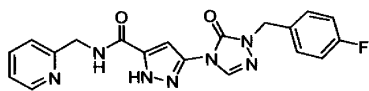
디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.85 (s, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.5

Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (M + 1).

[0446]

[0447] 실시예 8

[0448] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0449]

[0450] 무수 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.18 g, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 g, 1.80 mmol) 및 피리딘-2-일메탄아민 (0.046 g, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 이후, 이 건조된 고체를 디클로로메탄 (3 mL)에 현탁시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 (3 mL) 및 트리플루오로메탄술포산 (0.13 mL)을 첨가하였다. 암 자주색 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이를 진공 하에 농축시켰다. 적색 고체 잔류물을 0°C에서 포화 중탄산나트륨 수용액 (15 mL)에 현탁시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 10 mL), 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, N,N-디메틸포름아미드/물로부터 재결정화시켜, 회백색 고체로서 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드를 수득하였다 (0.087 g, 79%).

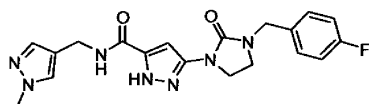
mp 224-225 °C (N,N- 디메틸포름아미드/물); ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (br, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.8 (M + 1).

[0451]

[0452] 실시예 8.1

[0453] 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



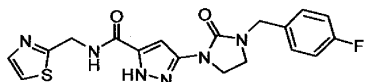
[0454]

[0455] 실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 (1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄아민 히드로클로라이드로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 회백색 고체로서 표제 화합물을 49% 수율로 얻었다.

mp 244-245 °C (*N,N*- 디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 8.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

실시예 8.2

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(티아졸-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성

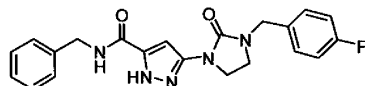


실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 티아졸-2-일메탄아민 히드로클로라이드로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 76% 수율로 얻었다.

mp 272-274 °C (*N,N*- 디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.9 (*M* + 1).

실시예 8.3

N-벤질-3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성

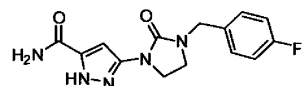


실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 벤질아민으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 66% 수율로 얻었다.

mp 262-263 °C (*N,N*- 디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 10H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 399.8 (*M* + 1).

실시예 8.4

3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성

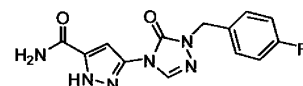


실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 염화암모늄으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 회백색 고체로서 표제 화합물을 61% 수율로 얻었다.

mp 256-258 °C (*N,N*- 디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 303.8 (*M* + 1).

실시예 8.5

3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0475] 실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 염화암모늄으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 40% 수율로 얻었다.

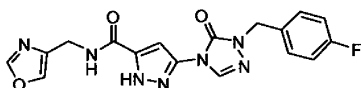
mp > 270

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.96 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 302.9 (M + 1).

[0476]

[0477] 실시예 8.6

[0478] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(옥사졸-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0479]

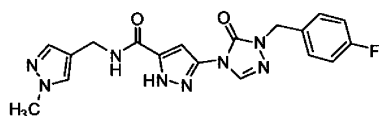
[0480] 실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 옥사졸-4-일메탄아민 히드로클로라이드로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 66% 수율로 얻었다.

mp 267-268 °C (N,N-디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 9.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 383.8 (M + 1).

[0481]

[0482] 실시예 8.7

[0483] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0484]

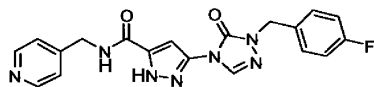
[0485] 실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 53% 수율로 얻었다.

mp 239-241 °C (N,N-디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 396.9 (M + 1).

[0486]

[0487] 실시예 8.8

[0488] 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드의 합성



[0489]

[0490] 실시예 8에 기재된 것과 같은 절차에 따라서, 피리딘-2-일메탄아민을 피리딘-4-일메탄아민으로 대체하기 위해 필요한 변형을 하여, 3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-카르복실산과 반응시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 77% 수율로 얻었다.

mp

262-263 °C (*N,N*-디메틸포름아미드/물); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.86 (br s, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.8 (*M* + 1).

[0491]

[0492]

실시예 9

[0493]

마우스 간 미소체를 사용한, 시험 화합물의 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제 활성의 측정

[0494]

SCD 억제제로서의 본 발명의 화합물의 동정은 문헌 [Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514]에 기재된 SCD 미소체 검정 절차를 이용함으로써 손쉽게 달성하였다.

[0495]

마우스 간 미소체의 제조:

[0496]

고-탄수화물, 저-지방식의 수컷 ICR 이계교배 마우스를 높은 효소 활성의 기간 중에 약한 할로탄 (미네랄 오일 중 15%) 마취 하에서 방혈하여 안락사시켰다. 간을 즉시 차가운 0.9% NaCl 용액으로 세정하고, 칭량하고, 가위로 잘게 썰었다. 달리 명시하지 않는다면, 모든 절차는 4°C에서 수행하였다. 포터-엘비헴 (Potter-Elvehjem) 조직 균질화기를 4회 사용하여, 0.25 M 수크로스, 62 mM 인산칼륨 완충액 (pH 7.0), 0.15 M KCl, 15 mM *N*-아세틸시스테인, 5 mM MgCl₂ 및 0.1 mM EDTA를 함유하는 용액 (1/3 w/v) 중에서 간을 균질화시켰다. 균질화액을 20분 동안 10,400 x g로 원심분리하여 미토콘드리아 및 세포 잔해를 제거하였다. 상층액을 3-층 치즈클로쓰 (cheesecloth)를 통해 여과하고, 60분 동안 105,000 x g로 원심분리하였다. 작은 유리/테플론 균질화기를 사용하여 미소체 펠렛을 동일한 균질화 용액 중에 점차 재현탁시키고 -70°C에 보관하였다. 미토콘드리아 오염의 부재를 효소적으로 평가하였다. 소 혈청 알부민을 표준 물질로 사용하여 단백질 농도를 측정하였다.

[0497]

마우스 간 미소체와 시험 화합물의 인큐베이션:

[0498]

탈포화효소 활성은 [9,10-³H]스테아로일-CoA로부터의 ³H₂O 방출로서 측정하였다. 매 검정시 조건에서의 반응물은 하기와 같다: 1.5 mM 스테아로일-CoA 2 μl, 1 mCi/mL ³H 스테아로일 CoA 0.25 μl, 20 mM NADH 10 μl, 0.1 M PK 완충액 (K₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7.2) 36.75 μl. 시험 화합물 또는 대조 용액을 1 μl 부피로 첨가하였다. 미소체 50 μl (1.25 mg/mL)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 플레이트들을 혼합하고 가열 블록 (25°C) 상에서 15분 인큐베이션시킨 후, 60% PCA 10 μl를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이어서, 100 μl의 분취액을 목탄으로 예비처리한 필터 플레이트로 옮기고, 상기 플레이트를 1분 동안 4000 rpm으로 원심분리하였다. SCD1 탈포화 반응에 의해 방출된 ³H₂O를 함유하는 유출물을 섬광 유체에 첨가하고, 팩커드 탑카운트 (Packard TopCount)에서 방사능을 측정하였다. 데이터를 분석하여 시험 화합물 및 기준 화합물에 대한 IC₅₀을 확인하였다.

[0499]

본 발명의 대표적인 화합물은 상기 검정으로 시험했을 때 SCD 억제제로서의 활성을 나타냈다. 활성은 시험 화합물의 목적하는 농도에서 남아있는 SCD 효소 활성의 비율 (%) 또는 IC₅₀ 농도로서 정의된다. 스테아로일-CoA 탈포화효소에 대한 실시예 화합물의 IC₅₀ (친화도)은 대략 20 mM 내지 0.0001 μM 사이, 또는 대략 5 μM 내지 0.0001 μM 사이, 또는 대략 1 μM 내지 0.0001 μM 사이에 있다.

[0500] 하기 표는 대표적인 화합물 및 그의 미소체 IC₅₀ (μM) 데이터를 예시하는 데이터를 제공한다.

실시예	화합물명	미소체 IC ₅₀ (μM)
1	N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.008
2	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드	0.007
2.1	N-벤질-3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.006
2.2	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.385
3	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.045
4	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.088
5	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.037
6	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.003
7	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.022
8	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.023

[0501]

실시예	화합물명	미소체 IC ₅₀ (μM)
8.1	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.122
8.2	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(티아졸-2-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.008
8.3	N-벤질-3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.011
8.4	3-(3-(4-플루오로벤질)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.368
8.5	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.488
8.6	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(옥사졸-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.165
8.7	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.147
8.8	3-(1-(4-플루오로벤질)-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-4(5H)-일)-N-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드	0.065

[0502]

[0503] 당업자는 미소체 또는 세포에서 시험 화합물에 의한 스테아로일-CoA 탈포화효소 활성의 억제를 측정하는데 유용할 수 있는 이러한 검정에 대한 다양한 변형을 인지하고 있다.

[0504] 상기로부터, 본 발명의 특정 실시양태가 예시 목적상 본원에 기재되었지만, 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 각종 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의해서

를 제외하고는 한정되지 않는다.