



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년05월12일
(11) 등록번호 10-1620116
(24) 등록일자 2016년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 243/08 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7021385
(22) 출원일자(국제) 2009년02월27일
심사청구일자 2014년02월25일
(85) 번역문제출일자 2010년09월27일
(65) 공개번호 10-2010-0126440
(43) 공개일자 2010년12월01일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2009/000232
(87) 국제공개번호 WO 2009/105825
국제공개일자 2009년09월03일
(30) 우선권주장
61/032,898 2008년02월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W01999048913 A1

(73) 특허권자
미메티카 피티와이 리미티드
오스트레일리아, 퀸즈랜드 4064, 밀턴, 코로네이션 드라이브 143, 레벨 2
(72) 발명자
블라스코비치, 마크, 아놀드, 토마스
오스트레일리아, 퀸즈랜드 4065, 바르돈, 게를레르 스트리트 17
카쎌디, 피터, 조셉
오스트레일리아, 퀸즈랜드 4065, 아시그로브, 카벨 테라스 24
(74) 대리인
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 16 항

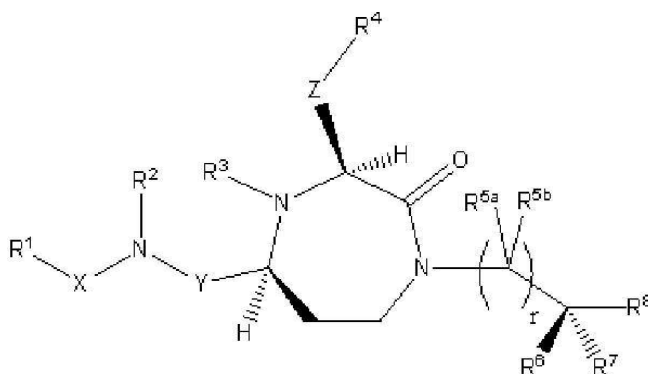
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 3-치환된-1,4-디아제판-2-온 멜라노코르틴-5 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은 멜라노코르틴-5 수용체(melanocortin-5 receptor, MC5R)의 생물학적 활성을 조절하는 데 유용한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 MC5R의 하향조절이 유익한 질환 및/또는 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 그러한 질환 및/또는 상태에는 여드름, 지루, 지루성 피부염, 암, 및 염증성 질환이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[화학식 I]



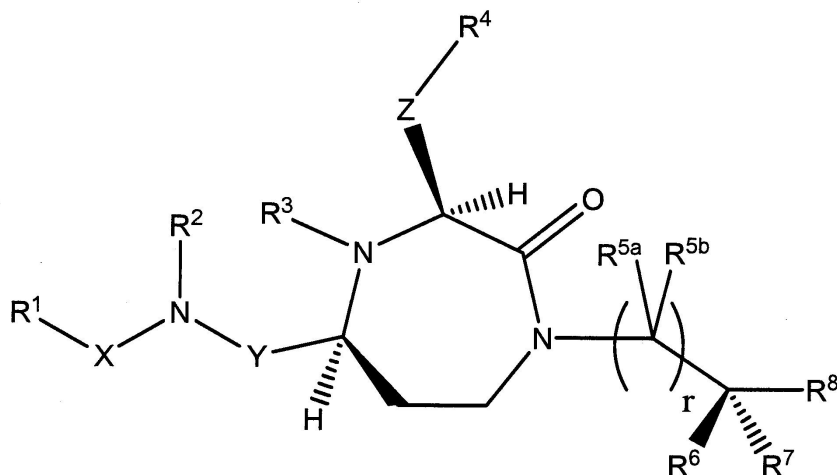
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



여기서,

Y는 화학식 $-(CR^{9,10})_n-$ 의 기이고;

X는 $-C(=O)-$ 이며;

Z는 화학식 $-(CR^{13,14})_q-$ 의 기이고;

R^1 은 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐 및 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 은 각각 H이며;

R^4 는 H, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 선택적으로 치환된 C-연결된 C_1-C_{18} 헤테로아릴, $C(=O)NR^{16,17}$, OR^{20} , $OCR^{17,18,20}$, 및 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18,19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 H이며;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, 및 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, OH, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_6-C_{18} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , 및 R^{20} 은 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

R^{16} 과 R^{17} 은 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, 선택적으로 치환된 환형 기를 형성하고;

n은 1이고;

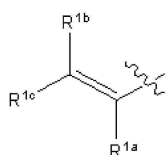
q는 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;

r은 1이며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 (a) 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, 여기서 C₆-C₁₈아릴은 페닐, 비페닐 또는 나프틸이고; 그리고 (b) 하기 화학식의 선택적으로 치환된 C₂-C₁₂알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고:



R^{1a}는 H, 할로젠 및 C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 및 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R⁷은 H이고; R⁶ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 2-메틸-부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 및 선택적으로 치환된 페닐이고; 그리고 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₁₂ 알킬이며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 선택적인 치환기는 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, CF₃, NH₂, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, Z는 -(CH₂)_q-이고; q는 1, 2, 3 또는 4인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R⁴는 C₃-C₁₂사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, 및 ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R⁴는 C(=O)NR¹⁶R¹⁷인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R¹⁶ 및 R¹⁷이 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해질 때, R¹⁶ 및 R¹⁷은 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 사이클로헥산, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일 및 아제판-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 기를 형성하는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제7항에 있어서, R¹⁶ 및 R¹⁷은 각각 독립적으로 H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 및 페닐, 또는 그의 할로젠화 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

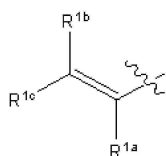
청구항 10

제1항에 있어서, R¹은 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴이며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R¹은 하기 화학식의 선택적으로 치환된 C₂-C₁₂알케닐인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



R^{1a}는 H, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 및 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

청구항 12

제11항에 있어서, R^{1a}는 H이고, R^{1b}는 H이고, 그리고 R^{1c}는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴이며;

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R^{1c}는 선택적으로 치환된 페닐이며,

이때 각각의 선택적 치환체는 할로젠, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 아릴 및 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-C₁₂알킬, 및 할로C₁-C₁₂알킬에 의해 선택적으로 치환될 수 있는, 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, q는 1 또는 2인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(구아니디노옥시)에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-3-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-4-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

N-(((3S,5S)-3-부틸-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(E)-N-(((3S,5S)-3-부틸-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드;

(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-아미노-3-옥소프로필)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드;

N-(((3S,5S)-3-(3-아미노-3-옥소프로필)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(N-(((3S,5S)-3-(사이클로헥실메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(N-(((3S,5S)-3-(2-아미노에틸)-1-(3,5-디클로로벤질)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-페넬-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-페넬-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;

N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;

(E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;

(N-(((3S,5S)-3-벤질-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 (E)-N-(((3S,5S)-3-벤질-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드;
 (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드;
 (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;
 (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소-2-(피리딘-2-일아미노)에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;
 (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드;
 6-클로로-N-(((3S,5S)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 3,4-디클로로-N-(((3S,5S)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)벤즈아미드;
 (5S,9aS)-5-(2-아미노벤질)-2-((E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일)-7-(2,2-디페닐에틸)헥사하이드로-1H-이미다조[1,5-d][1,4]디아제핀-6(5H)-온;
 N-(((3S,5S)-3-(2-아미노벤질)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 N-(((3S,5S)-3-부틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-클로로-2-나프트아미드;
 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소헵틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-(피페리딘-1-일)벤질)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 (N-(((3S,5S)-3-(3-(부틸(메틸)아미노)-3-옥소프로필)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 (N-(((3S,5S)-3-(3-(사이클로헥실아미노)-3-옥소프로필)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 (6-클로로-N-(((3S,5S)-3-헥실-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(4-하이드록시부틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드;
 N-(((3S,5S)-3-(2-(벤질옥시)에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-클로로-2-나프트아미드; 및
 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소부틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드.

청구항 16

제1항에 있어서, 3,4-디클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)벤즈아미드인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 멜라노코르틴-5 수용체 길항제의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 멜라노코르틴-5 수용체의 길항제인 1,4-디아제판-2-온들의 패밀리 및 그의 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 멜라노코르틴-5 수용체(melanocortin-5 receptor, MC5R)는 멜라노코르틴 수용체들의 패밀리에 속하는 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)이다. 지금까지 단리되고 클로닝된 5가지 멜라노코르틴 수용체가 있다: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R 및 MC5R. 이들 멜라노코르틴 수용체는 다양한 생리학적 기능에 참여하여 멜라노코르틴 수용체 신호전달 활성의 변경(즉, 통계학적으로 유의한 증가 또는 감소) 또는 조절(예를 들어, 상향조절 또는 하향조절)을 통한 생리학적 과정에서 치료학적 개재를 위한 다수의 기회를 제공한다.
- [0003] 이들 멜라노코르틴 수용체 및 치료를 위한 표적으로서의 그들의 잠재성에 대한 보고서가 간행되어 있다(Wikberg 2001; Bohm 2006). 이들 멜라노코르틴 수용체 패밀리 구성원은 ACTH 및 프로-오피오멜라노코르틴(pro-opiomelanocortin, POMC)으로부터 유도되는 멜라노사이트-자극 호르몬(α -, β -, γ -MSH)과 같은 천연 펩티드 작용제 및 아구티 신호 단백질(Agouti signal protein, ASP) 및 아구티-관련 펩티드(Agouti-related peptide, AGRP)와 같은 펩티드 길항제에 의해 조절된다. MC1R은 널리 발현되며, 멜라닌세포에서의 색소 침착 및 면역 시스템에 관여하는 다수의 세포에서의 염증 반응과 관련된다. MC2R은 그것이 단지 ACTH와만 결합하고 MSH 리간드와는 결합하지 않는다는 점에서 나머지 다른 멜라노코르틴 수용체들과는 상이하다. 그것은 부신에서 고도로 발현되며, 코르티코스테로이드 합성을 제어한다. MC3R은 뇌에서만 아니라 신체 내의 어딘가 다른 곳에서도 발견되며, 에너지 항상성, 및 아마도 성 기능장애의 조절에 있어서 역할을 하는 것으로 보여진다. MC4R은 거의 오로지 뇌에서만 발견되며, 일부 보고에서는 그것이 어딘가 다른 곳에 존재한다고 되어 있다. 그것은 섭식 제어와 강력하게 관련되어 있으며, 또한 성욕과도 관련되어 있다. MC5R은 말초 조직에서, 특히 외분비선에서 널리 발현되며, 어떤 수용체는 또한 뇌에서 발현되기도 한다. 이들 멜라노코르틴 수용체와 관련된 활성의 폭이 주어진다 고 하면, 이들 수용체 중 하나를 표적으로 하려고 할 때, 이 패밀리 내의 다른 수용체의 길항작용(antagonism) 또는 작용(agonism)과 관련된 부작용을 피하기 위해서, 그렇게 선택적으로 하는 것이 바람직하다.
- [0004] MC5R은 1993년에 사람(그러나 이 논문에서는 MC2로 불림)(Chhajlani 1993), 1994년에 래트(Griffon 1994), 1994년(Gantz 1994; Lobb 1994) 및 1995(Fathi 1995)에 마우스, 개(canine)(Houseknecht 2003), 붉은털원숭이(Huang 2000), 양(Barrett 1994), 제브라피시(Ringholm 2002), 금붕어(Cerd 2003), 곱상어(Klovins 2004), 무지개송어(Haitina 2004), 및 닭(Ling 2004)을 포함한 다중종(multiple species)으로부터 클로닝되고 발현되어 있으며, MC5R 유전자는 또한 돼지에서도 확인되어 있다(Kim 2000). 사람(Wikberg 2002), 마우스(Yamada 1997), 붉은털원숭이(Fong 2003) 및 도그(Houseknecht 2003)의 MC5R 서열을 다루는 특허들이 공개되어 있다.
- [0005] MC5R은 2006년(Zhang 2006)에 요약된 바와 같이, 다수의 연구에 의하면 피지 분비를 조절하는 데 관련되어 있다. MC5R이 결여된 마우스는 그들의 털로부터 물을 흘릴 수 없음이 현저하고 그들의 머리털로부터 단리되는 피지의 양이 감소됨에 의해 명백한 바와 같이, 피지 생성이 감소되었다. 상당히, 이들 마우스는 그렇지 않으면 전반적으로 건강하고, 용이하게 눈에 보이는 이상(abnormality)(외관, 거동, 성장, 근육량, 지방량, 생식, 기저 및 스트레스-유발 코르티코스테론, 글루코오스 및 인슐린 수준)은 없다(Chen 1997). 추가의 연구들은 마우스 간의 공격적인 행동에 있어서의 변경을 유발시키는 페로몬의 감소를 확인해 왔다(Caldwell 2002; Morgan 2004a; Morgan 2004b; Morgan 2006). MC5R의 POMC-유도된 펩티드 천연 리간드들이 녹아웃(knock out)되어 있는 마우스는 유사한 표현형을 보여준다(Yaswen 1999). α -MSH를 주사한 래트는 피지 생성 속도가 30 내지 37% 증가되었으며, 한편, NIL(neurointermediate lobe)(MSH의 공급원)의 제거는 피지 분비를 35% 감소시켰으며, 이는 α -MSH의 투여시 회복되었다(Thody 1973). α -MSH와 테스토스테론 사이의 상승적 효과가 래트에서 관찰되었는데, 테스토스테론은 피지선 및 세포 부피를 증가시켰으며(아마도 증가된 증식을 통해), α -MSH는 진피 지방생성(dermal lipogenesis)을 증가시켰으며, 그 조합은 피지 분비를 증가시켰다(Thody 1975a; Thody 1975b).
- [0006] 세포 수준에서, 사람 피지세포는 마이크로-절제된 피지선에서의 MC5R 전사의 검출(Thiboutot 2000), 면역염색에 의한 사람 얼굴 피지선에서의 MC5R의 검출(Hatta 2001), 사람 피지선, 배양된 사람 피지세포 및 래트 포피 세포에서의 MC5R mRNA 및 MC5R의 검출(Thiboutot 2000) 및 폴리클로날 항체로의 염색에 의한 피지선 내의 점상 입자(punctate particle)(분화된 피지세포에서는 관찰되지만 미분화된 피지세포에서는 관찰되지 않음)로서의 MC5R의 검출(Zhang 2006)을 통해, MC5R을 발현하는 것으로 밝혀져 있다. MC5R mRNA는 또한 야생형 마우스의 피부로부터의 피지선에서 검출되었지만, MC5R-녹아웃 마우스의 피부편에서는 관찰되지 않았다(Chen 1997). 콜레라 독소(cholera toxin, ChT), 소 뇌하수체 추출물(bovine pituitary extract, BPE), α -MSH 또는 NDP-MSH에 의한 사람 피지세포의 치료는 지질 비말 형성, 스쿠알렌 합성, 및 MC5R 발현을 증가시켰다(Zhang 2003; Zhang 2006). MC1R 및 MC5R 둘 모두 피지 세포에서 검출되어 왔지만, NDP-MSH 또는 BPE에 의한 1차 사람 피지세포 세포 배양의 처리는 사람 MC5R 발현에 있어서 무혈청 조건에 비하여 상당한 증가를 일으켰는데, 이는 피지세포 분화와 상관관계가 있다. 무한증식 피지 세포주(SZ-95, TSS-1 및 SEB-1)가 또한 MC5R 발현을 나타낸다(Jeong 2007; Smith 2007a; Phan 2007). 이들 연구는 MC5R 길항제가 포유류에서의 피지 분비를 감소시키는 데, 따라서 과도한

피지 분비와 관련된 상태를 치료하는 데 유용할 수 있을 것임을 제시한다.

- [0007] MC5R 길항제 활성(138 내지 320nM)을 가진 1,2,4-티아디아졸 유도체의 패밀리는 사람 피지 세포 배양에서 및 면역결핍 마우스 상에 이식된 사람 피부에 국소 도포될 때, 피지 형성을 감소시키는 밝혀졌다(Eisinger 2003a-d; 2006a,b).
- [0008] 과도한 피지 분비, 또는 지루는 흔한 고민거리이다. 피지선은 신체의 대부분에 걸쳐 발생되며, 얼굴, 두피 및 체간 상반부(upper trunk) 상에 큰 선(gland)이 집중적으로 밀집되어 있다(Simpson and Cunliffe p43.1). 피지 분비는 안드로겐성 호르몬에 일부 달려 있으며, 테스토스테론을 5 α -DHT(디하이드로테스토스테론)로 처리하는 5 α -리덕타아제에 의해 아마도 일부 매개될 것이다. 피지는 지질의 종-특이적 혼합물로 이루어진다. 사람에서, 이것은 약 58% 글리세라이드, 26% 왁스 에스테르, 12% 스쿠알렌, 및 4% 콜레스테롤/콜레스테롤 에스테르로 이루어진다(Simpson and Cunliffe p43.5). 스쿠알렌의 존재는 거의 오로지 사람 피지만의 특성이다. 피지의 기능은 충분히 규정되어 있지 않지만, 정진균성을 가지며, 표피로부터의 수분 손실 및 표피의 발수성에 있어서 역할을 하는 것으로 여겨진다(Simpson and Cunliffe p43.6; Danby 2005; Porter 2001; Shuster 1976; Kligman 1963).
- [0009] 과도한 피지 분비는 보통여드름(acne vulgaris)의 발병과 관련되어 있다. 보통여드름은 전세계 인구 중 추계 80%에 그들의 인생의 어떤 시기에 이환되는 흔한 질환이다. 사람은 임의의 다른 질환보다 여드름이 더 많이 생기는 것 같지만, 그 중증도는 매우 다양하다(Simpson and Cunliffe p43.16). 여드름은 14 내지 19세 연령의 청소년기에 유병률 및 중증도가 최고에 이르며, 약 35 내지 40%가 이환되지만, 환자들의 상당수(7 내지 24%)에 있어서, 여드름은 25세 연령 너머까지 지속된다(Simpson and Cunliffe p43.15). 여드름 치료를 받은 환자들 중, 한 연구는 80%가 30 내지 40세 연령에서 여전히 증상을 가졌음을 밝혔다(Simpson and Cunliffe p43.16). 여드름은 생명에 위협을 주는 질환은 아니지만, 그것은 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 줄 수 있으며(Follador 2006), 심각한 여드름 환자에 대한 한 연구는 천식, 간질, 당뇨병, 요통 또는 관절염과 같은 훨씬 더 심각한 만성 의학적 상태와 유사한 영향을 보여주었다(Mallon 1999).
- [0010] 4가지 주요 인자가 여드름의 발병기전에 관여하는 것으로 여겨진다: (i) 증가된 피지 생성(지루), (ii) 모피지관(pilosebaceous duct)의 과다각화/폐색(면포형성(comedogenesis)), (iii) 피. 아크네스(*P. acnes*)에 의한 감염, 및 (iv) 모피지관의 염증(Simpson and Cunliffe p43.15; Williams 2006). 다수의 연구는 피지의 증가된 생성과 여드름의 존재 및 중증도 사이의 명백한 관련을 입증해 왔다(Simpson and Cunliffe p43.17; Youn 2005; Pi1987; Harris 1983; Cotterill 1981; Thody 1975c; Pochi 1964). 2007년 연구는 사춘기 이전의 어린이들에서 피지 배출과 여드름 발병 사이의 상관관계를 밝혔다(Mourelatos 2007). 피지는 피. 아크네스의 주요 영양소이며, 따라서 피지의 감소는 후속의 세균 감염 및 염증 반응을 감소시킬 것이다.
- [0011] 안드로겐성 성 호르몬이 여드름의 발병에 있어서 역할을 하는 것으로 보이며, 피지 생성과 강력한 상관관계를 갖는다(Makrantonaki 2007). 2가지 경구 피임약(oral contraceptive pill)이 보통여드름의 치료를 위하여 FDA에 의해 승인되어 있으며(Harper 2005), 이들 화합물은 안드로겐 매개 피지 형성을 감소시킴으로써 작용하는 것으로 보인다. 식이(Cordain 2005; Smith 2007b), 스트레스(Zouboulis 2004) 및 유전적 인자(Goulden 1999; Bataille 2006)가 또한 증가된 피지 생성을 통해 역시 잠재적으로 여드름에서 역할을 할 수 있다.
- [0012] 보통여드름에 대한 현재의 치료는 이 질환의 감염 및 염증 단계를 치료하는 데 주로 초점을 맞추는데, 국소 항생제(예: 벤조일 퍼옥사이드, 테트라사이클린, 에리트로마이신, 클린다마이신) 및 레티노이드(예: 레티노산, 이소트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐)의 대다수의 상이한 제형들이 단독으로 또는 조합되어 사용되고 있으며; 이들 중 일부는 또한 항염증성 작용을 갖는다(Simpson and Cunliffe p43.36-43.38). 이들 치료의 다수는, 특히 심각한 여드름의 경우에, 제한된 효능을 갖는다. 점점 심각해지고 있는 문제는 피. 아크네스의 항생제 내성 균주의 발생이다(Simpson and Cunliffe p43.37, 43.46; Williams 2006). 국소 레티노이드 및 벤조일 퍼옥사이드 둘 모두 피부 자극을 일으키며, 레티노이드는 광과민성을 일으킬 수 있다(Williams 2006). 경구 요법은 이소트레티노인, 항생제, 호르몬, 및 스테로이드를 포함한다. 여성에 있어서, 항안드로겐은 피지 생성을 감소시키며(약 40 내지 80%, 그러나 플라세보 대조군이 없음), 여드름을 개선하는 것으로 밝혀져 왔다(Simpson and Cunliffe p43.44; Burke 1984; Goodfellow 1984). 레이저 및 UV-기반 요법은 서서히 받아들여지고 있으며, 피지선의 가열에 이어 피지 형성의 감소를 통해 작용하는 것으로 여겨지며; 피지 형성 및 여드름 병소 둘 모두에 있어서 감소가 측정된다(Jih 2006; Bhardwaj 2005). 여드름에 이용가능한 다수의 요법들 중, 단지 경구 이소트레티노인 및 호르몬 요법만이 피지선을 조절하여 피지 분비를 감소시킴에 의해 작용한다(Clarke 2007).
- [0013] 가장 효과적인 여드름 치료제인 경구 이소트레티노인(13-시스-레티노산, 로아쿠탄, 아쿠탄)은 1983년에 도입되었으며, 여전히 가장 임상적으로 효과적인 항여드름 치료제이다. 그것은 강력한 피지억제 활성(sebusuppressive

activity)을 갖는 유일하게 알려진 치료제로, 피지 배출을 치료 8 내지 12주 후 최대 90%까지(2주까지는 60 내지 70%) 감소시킨다(Simpson and Cunliffe p43.47; Jones 1983; Goldstein 1982; King 1982). 이와는 대조적으로, 국소 레티노이드는 피지 생성에 영향을 주지 않는다. 경구 이소트레티노인은 또한 항염증성이며, 면포형성을 감소시키며, 피. 아크네스 감염을 감소시킨다. 작용 메커니즘은 여전히 불명확하며, 이소트레티노인의 대사산물이 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 이소트레티노인은 사람 무한증식 SEB-1 피지세포 세포 배양에서 아포토시스 및 세포 주기 정지(cell cycle arrest)를 유도한다(Nelson 2006). 불행히도, 경구 이소트레티노인은 심각한 부작용을 가지며; 가장 심각하게는 그것은 기형유발물질(teratogen)이며, 미국에서는 사용을 위한 등록 프로그램을 필요로 한다. FDA는 이소트레티노인의 온라인 구매에 대하여 경고해 왔다. 공복 지질 및 간 기능을 위한 혈액 검사가 또한 치료 동안 권장된다(Williams 2006). 이소트레티노인은 자살 및 우울증을 포함한 정신적인 부작용과(실질적이지는 않지만) 관련되어 왔다(Marqueling 2005).

[0014] 여드름의 다른 형태, 예를 들어 응괴성 여드름(acne conglobata) 또는 전격성 여드름(acne fulminans)이 또한 피지-감소제에 반응할 수 있다. 지루, 또는 과도한 피부 기름 생성은 흔히 심각한 여드름과 관련된다. 지루성 피부염(seborrheic dermatitis, SD)은 두피, 얼굴 및 체간의 피지-풍부 영역과 관련된 피부 질환으로, 인설성, 각질성, 소양성 붉은 피부는 인구의 3 내지 5%가 이환되며; 비듬(dandruff)은 이러한 피부염의 경미한 형태를 나타내며 인구의 15 내지 20%가 이환된다. 지루 및 SD는 파킨슨병 또는 기분 장애(안면 마비, 안와상 손상, 회색질척수염, 척수구멍증, 사지마비, 신경절 갓세르(ganglion Gasser)에 대한 편측성 손상 및 HIV/AIDS를 가진 환자들)를 가진 환자들에서 보다 흔한 것으로 보인다(Plewig 1999). 연구는 지루성 피부염이 또한 만성 알코올성 체장염, 간염 C 바이러스 및 각종 암과 관련됨을 밝혀 왔다. 또한, 다운증후군, 헤일리-헤일리 질환(Hailey-Hailey disease) 및 심장-얼굴 피부증후군(cardiofacio cutaneous syndrome)과 같은 유전적 장애를 가진 환자들에서 흔하다(Gupta 2004). MC5R 길항제가 이들 적응증을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0015] 드물기는 하지만, 피지선 또는 피지 세포를 침습하는 각종 종양이 기재되어 왔다(예: Ide 1999; Mariappan 2004; Kruse 2003). 무어-토레 증후군은 내부 선암종(대체로 결장, 유방, 난소 또는 전립선)과 관련된 피지선 선종으로 이루어진다. 피지 세포 분화의 방지는 종양 성장을 정지시키는 데 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 경구 이소트레티노인이 이러한 목적으로 사용되어 왔다(Graefe 2000). 피지 과다형성은 피지선의 양성 과다형성으로, 피부 표면, 통상적으로 얼굴 상에 황색을 띤 구진을 발생시킨다. 이 질환은 과도한 미분화 피지세포 증식과 관련되지만, 과도한 피지 형성과는 관련이 없다. 이소성 피지선(포다이스 반점)은 입 안이나 음경 줄기 상에서 발견되는 유사한 황색 구진이다. 이들 두 가지 모두 경구 이소트레티노인에 반응한다. 피지세포 증식을 감소시키는 화합물이 효과적인 치료제가 될 수 있을 것이다.

[0016] α -MSH는 사람에서 면역억제 효과를 나타내어, 각종 염증 반응을 억제하며, MC5R은 이들 면역조절 활성화에 관련되어 왔다. MC5R mRNA는 사람 CD4+ T 헬퍼(Th) 세포에서는 고수준으로, 그리고 다른 사람 말초 혈액 백혈구에서는 중간 수준으로 발현됨이 밝혀졌다(Andersen 2005). 마우스에서, MC5R은 림프 기관에서 검출되었으며(Labb, 1994), MC5R은 마우스 프로-B-림프구 세포의 표면 상에서 발견되었는데, 여기서 MC5R은 JAK2 신호전달 경로의 α -MSH 활성을 매개하여 세포 증식을 증강시키는 것으로 보인다(Buggy 1998). α -MSH에 의한 CD25+ CD4+ 조절 T-세포의 유도가 또한 MC5R을 통한 것으로 보인다(Taylor 2001).

[0017] 전술된 이유들로 인해, 다수의 치료 영역에 사용될 수 있는 MC5R 길항제를 제공하는 것이 바람직할 것이다. 생물학적 신호 전달의 치료학적 조절은 MC5R-매개 세포 사건들의 조절을 포함하는데, 이러한 사건들 중에서도, MC5R-결합 및 활성화 또는 불활성 분자들 간의 상호작용의 억제 또는 강화, 또는 MC5R 활성을 조절하는 다른 제제들의 억제 또는 강화를 포함한다. MC5R을 그렇게 조절하는 증가된 능력은 피지 분비 또는 다른 생물학적 과정을 조절하는 방법, 및 그러한 경로와 관련된 상태, 예를 들어 전술된 바와 같은 여드름을 치료하는 방법의 개발을 촉진시킬 수 있다.

[0018] 본 출원인들은 지금 MC5R 관련 상태를 치료함에 있어서 유용할 MC5R 길항제 활성을 나타내는 1,4-디아제판-2-온들의 패밀리를 확인하였다.

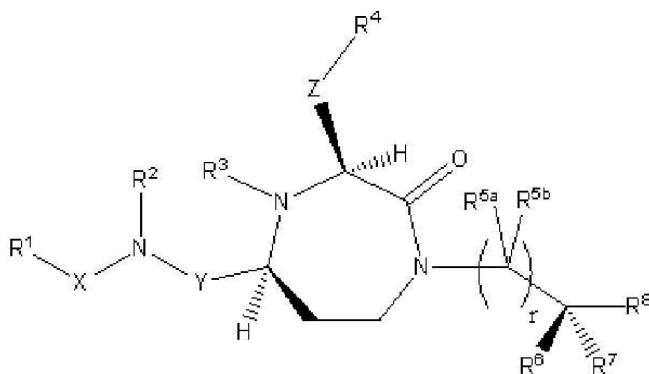
발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 발명의 요약

[0020] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약을 제공한다:

[0021] [화학식 I]



[0022]

[0023]

[0024] 여기서,

[0025] Y는 화학식 $-(CR^9R^{10})_n-$ 의 기이고;

[0026] X는 $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-(CR^{11}R^{12})_s$, 및 $-S(=O)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] Z는 화학식 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 의 기이고;

[0028] R^1 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] R^4 는 H, C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 선택적으로 치환된 C-연결된 C_1-C_{18} 헤테로아릴, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$, SR^{20} , $SC(=O)R^{20}$, SO_2R^{20} , OR^{20} , $ONR^{16}R^{17}$, $OCR^{17}R^{18}R^{20}$, $OC(=O)R^{20}$, $OC(=O)OR^{20}$, $OC(=O)NR^{16}R^{17}$, 및 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 하이드록시알킬 및 C_1-C_{12} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0032] R^{5a} 및 R^{5b} 중 하나 이상이 R^6 , R^7 및 R^8 중 하나 이상 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R^{5a} 및 R^{5b} 중 하나 이상은 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 부분(moiety)을 형성하고;

[0033] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로

치환된 C₆-C₁₈아릴, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₈헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 카르복시, C₁-C₁₂알킬옥시, 및 선택적으로 치환된 티오로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0034] (a) 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해질 때, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중 둘 이상은 선택적으로 치환된 C₂-C₁₂알케닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₁₂헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₈헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 부분을 형성하거나,

[0035] (b) R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중 하나 이상이 R^{5a} 및 R^{5b} 중 하나 이상 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중 하나 이상은 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₁₂헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₈헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 부분을 형성하고;

[0036] 각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 H 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] 각각의 R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0038] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, C₁-C₁₂알킬, C₃-C₁₂사이클로알킬, C₆-C₁₈아릴, C₁-C₁₂할로알킬, C₁-C₁₂하이드록시알킬, C₁-C₁₂알킬옥실, 및 C₁-C₁₂할로알킬옥실로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0039] 그들이 부착된 탄소와 함께 취해질 때, R¹³ 및 R¹⁴는 C₃-C₁₂사이클로알킬 기를 형성하거나,

[0040] R¹³ 또는 R¹⁴ 중 하나가 R¹⁵ 또는 R²⁰ 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R¹³ 또는 R¹⁴ 중 하나는 환형 기(group)를 형성하고;

[0041] R¹⁵는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₈헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0042] 각각의 R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, 및 R²⁰은 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₁₂헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₈아릴, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₁₈헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0043] R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, 및 R²⁰ 중 임의의 둘이 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, 및 R²⁰ 중 임의의 둘은 선택적으로 치환된 환형 기를 형성하거나,

[0044] R¹⁵ 또는 R²⁰이 R¹³ 또는 R¹⁴ 중 하나 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R¹⁵ 또는 R²⁰은 환형 기를 형성하고;

[0045] n은 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;

[0046] q는 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;

[0047] r은 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;

[0048] s는 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0049] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0050] 본 명세서에서는 다수의 용어가 사용되는데, 이들 용어는 당업자에게 잘 알려져 있다. 그럼에도 불구하고, 명확성을 위하여, 다수의 용어가 정의될 것이다.

- [0051] 본 명세서에 사용될 때, 용어 “치환된”은 치환기가 없거나, 또는 유일한 치환기들이 수소뿐임을 의미한다.
- [0052] 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 용어 “선택적으로 치환된”은 해당 기가 하나 이상의 비수소 치환기들로 추가로 치환 또는 융합(축합된 다환계를 형성하도록 하기 위해서) 될 수도 있고 될 수도 없음을 의미한다. 소정 실시 형태에서, 이들 치환기는 할로젠, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알케닐, 헤테로사이클로알킬알케닐, 아릴알케닐, 헤테로아릴알케닐, 사이클로알킬헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시알킬, 알킬옥시사이클로알킬, 알킬옥시헤테로사이클로알킬, 알킬옥시아릴, 알킬옥시헤테로아릴, 알킬옥시카르보닐, 알킬아미노, 카르보닐, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알케닐옥시, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 아미노설피닐아미노알킬, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=NOH)R^a, C(=NR^a)NR^bR^c, NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, NR^aC(=NR^b)NR^cR^d, NR^aSO₂R^b, -SR^a, SO₂NR^aR^b, -OR^a, OC(=O)NR^aR^b, OC(=O)R^a 및 아실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이며,
- [0053] 여기서, R^a, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 할로알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₀ 헤테로알킬, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, C₃-C₁₂ 사이클로알케닐, C₁-C₁₂ 헤테로사이클로알킬, C₁-C₁₂ 헤테로사이클로알케닐, C₆-C₁₈아릴, C₁-C₁₈헤테로아릴, 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 임의의 둘 이상이 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 임의의 둘 이상은 3 내지 12개의 고리 원자를 가진 복소환식 환계를 형성한다.
- [0054] 일 실시 형태에서, 각각의 선택적인 치환기는 독립적으로 할로젠, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알킬옥시, 알킬옥시알킬, 알킬옥시아릴, 알킬옥시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 아미노알킬, -COOH, -SH, 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0055] 특히 적합한 선택적인 치환기의 예에는 F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, 및 CN이 포함된다.
- [0056] 하기의 다수의 치환기들의 정의에서, “이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다”고 기재되어 있다. 이는 이 용어의 사용이 당해 기가 분자의 2개의 다른 부분들 사이의 링커인 상황뿐만 아니라 그것이 말단 부분인 상황도 포함하고자 함을 의미하고자 한다. 일례로서 용어 알킬을 사용할 경우, 일부 간행물은 가교 기에 대해서 용어 “알킬렌”을 사용할 것이며, 따라서 이들 다른 간행물에서는 용어 “알킬” (말단 기)과 “알킬렌” (가교 기) 사이에 구별이 있다. 본 출원에서는, 그러한 구별이 없으며, 대부분의 기는 가교 기 또는 말단 기 중 어느 하나일 수 있다.
- [0057] 몇몇 용어들은 해당 부분(moiety)에 존재하는 탄소 원자의 개수를 나타내는 수식어에 의해 시작된다. 예를 들어, 용어 “알킬” 앞의 수식어 “C₁-C₆”은 알킬 부분이 1 내지 6개의 탄소 원자를 가짐을 나타낸다. 또한, 용어 “헤테로아릴” 앞의 수식어 “C₁-C₁₈”은 헤테로방향족 고리가 환계 내의 원자들의 총 개수의 일부로서 1 내지 18개의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다.
- [0058] “아실”은 R-C(=O)- 기를 의미하며, 여기서 R 기는 본 명세서에 정의된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬; 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 아실의 예에는 아세틸 및 벤조일이 포함된다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 카르보닐 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

- [0059] “아실아미노”는 $R-C(=O)-NH-$ 기를 의미하며, 여기서 R 기는 본 명세서에 정의된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기 일 경우, 그것은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0060] 기 또는 기의 일부로서의 “알케닐”은, 노르말 사슬(normal chain) 내에 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 직선형 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 이 기는 노르말 사슬 내에 복수의 이중 결합을 함유할 수 있으며, 각각에 대한 배향은 독립적으로 E 또는 Z이다. 예시적인 알케닐 기에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐 및 노네닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0061] “알케닐옥시”는 알케닐-O- 기를 의미하며, 여기서 알케닐은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직한 알케닐 옥시 기는 C_1-C_6 알케닐옥시 기이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0062] 기 또는 기의 일부로서의 “알킬”은 달리 기재되지 않는 한, 직쇄 또는 분지형 지방족 탄화수소 기, 바람직하게는 C_1-C_{14} 알킬, 더 바람직하게는 C_1-C_{10} 알킬, 가장 바람직하게는 C_1-C_6 을 말한다. 적합한 직쇄 및 분지형 C_1C_6 알킬 치환기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 헥실 등이 포함된다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0063] “알킬아미노”는 지정되지 않는 한, 모노-알킬아미노 및 디알킬아미노 둘 모두를 포함한다. “모노-알킬아미노”는 알킬-NH- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. “디알킬아미노”는 $(알킬)_2N-$ 기를 의미하며, 여기서 각각의 알킬은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이들 각각은, 알킬에 대하여 본 명세서에 정의된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C_1-C_6 알킬 기이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0064] “알킬아미노카르보닐”은 화학식 $(알킬)_x(H)_yNC(=O)-$ 의 기를 의미하며, 여기서 x는 1 또는 2이고, x+y의 합은 2이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 카르보닐 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0065] “알킬옥시”는 알킬-O- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 알킬옥시는 C_1-C_6 알킬옥시이다. 예에는 메톡시 및 에톡시가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0066] “알킬옥시알킬”은 알킬옥시-알킬- 기를 의미하며, 여기서 알킬옥시 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0067] “알킬옥시아릴”은 알킬옥시-아릴- 기를 의미하며, 여기서 알킬옥시 및 아릴 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 아릴 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0068] “알킬옥시카르보닐”은 알킬-O-C(=O)- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C_1-C_6 알킬 기이다. 예에는 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 카르보닐 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0069] “알킬옥시사이클로알킬”은 알킬옥시-사이클로알킬- 기를 의미하며, 여기서 알킬옥시 및 사이클로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 사이클로알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0070] “알킬옥시헤테로아릴”은 알킬옥시-헤테로아릴- 기를 의미하며, 여기서 알킬옥시 및 헤테로아릴 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로아릴 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0071] “알킬옥시헤테로사이클로알킬”은 알킬옥시-헤테로사이클로알킬- 기를 의미하며, 여기서 알킬옥시 및 헤테로사

이클로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로사이클로알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0072] “알킬설퍼닐”은 알킬-S(=O)- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 예시적인 알킬설퍼닐 기에는 메틸설퍼닐 및 에틸설퍼닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0073] “알킬설포닐”은 알킬-S(=O)₂- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 상기에 정의된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 예에는 메틸설포닐 및 에틸설포닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0074] 기 또는 기의 일부로서의 “알킬닐”은, 노르말 사슬 내에 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직선형 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 예시적인 구조에는 에틸닐 및 프로피닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.

[0075] “알킬닐옥시”는 알킬닐-O- 기를 의미하며, 여기서 알킬닐은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직한 알킬닐옥시 기는 C₁-C₆ 알킬닐옥시 기이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0076] “아미노알킬”은 NH₂-알킬- 기를 의미하며, 여기서 알킬 기는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0077] “아미노설포닐”은 NH₂-S(=O)₂- 기를 의미한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0078] 기 또는 기의 일부로서의 “아릴”은 (i) 고리상 바람직하게는 5 내지 12개의 원자를 갖는, 선택적으로 치환된 단환식, 또는 융합된 다환식, 방향족 탄소환(모두 탄소인 고리 원자들을 갖는 고리 구조)을 의미한다. 아릴 기의 예에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다. (ii) 선택적으로 치환된 부분 포화 이환식 방향족 탄소환식 부분을 의미하며, 여기서 페닐 및 C₅₋₇ 사이클로알킬 또는 C₅₋₇ 사이클로알케닐 기가 함께 융합되어 환형 구조, 예를 들어 테트라하이드로나프틸, 인데닐 또는 인다닐을 형성한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 통상적으로 아릴 기는 C₆-C₁₈ 아릴 기이다.

[0079] “아릴알케닐”은 아릴-알케닐- 기를 의미하며, 여기서 아릴 및 알케닐은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 예시적인 아릴알케닐 기는 페닐알릴을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알케닐 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0080] “아릴알킬”은 아릴-알킬- 기를 의미하며, 여기서 아릴 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직한 아릴알킬 기는 C₁₋₅ 알킬 부분을 함유한다. 예시적인 아릴알킬 기는 벤질, 페네틸, 1-나프탈렌메틸 및 2-나프탈렌메틸을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0081] “아릴알킬옥시”는 아릴-알킬-O- 기를 의미하며, 여기서 알킬 및 아릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0082] “아릴아미노”는 지정되지 않는 한, 모노-아릴아미노 및 디-아릴아미노 둘 모두를 포함한다. 모노-아릴아미노는 화학식 아릴NH-의 기를 의미하며, 여기서 아릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 디-아릴아미노는 화학식(아릴)₂N-의 기를 의미하며, 여기서 각각의 아릴은 동일하거나 상이할 수 있으며, 이들 각각은 아릴에 대하여 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0083] “아릴헤테로알킬”은 아릴-헤테로알킬- 기를 의미하며, 여기서 아릴 및 헤테로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로알킬 기를 통해

분자의 나머지에 결합된다.

- [0084] “아릴옥시”는 아릴-O-기를 의미하며, 여기서 아릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 아릴옥시는 C₆-C₁₈아릴옥시, 더 바람직하게는 C₆-C₁₀아릴옥시이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0085] “아릴설폰닐”은 아릴-S(=O)₂-기를 의미하며, 여기서 아릴 기는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0086] “결합”은 화합물 또는 분자 내의 원자들 사이의 연결이다. 이러한 결합은 단일 결합, 이중 결합, 또는 삼중 결합일 수 있다.
- [0087] “환형 기”는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 단환식, 이환식 또는 다환식 환계를 의미한다. 환형 기의 예에는 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 아릴이 포함된다.
- [0088] “사이클로알케닐”은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 고리당 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 비방향족 단환식 또는 다환식 환계를 의미한다. 예시적인 단환식 사이클로알케닐 고리는 사이클로헥테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헥테닐을 포함한다. 사이클로알케닐 기는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0089] “사이클로알킬”은 달리 지정되지 않는 한, 고리당 바람직하게는 3 내지 9개의 탄소를 갖는, 포화 단환식 또는 융합 또는 스피로 다환식, 탄소환을 의미하며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다. 그것은 사이클로프로필 및 사이클로헥실과 같은 단환계 및 데칼린과 같은 이환계, 및 아다만탄과 같은 다환계를 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0090] “사이클로알킬알킬”은 사이클로알킬-알킬-기이며, 여기서 사이클로알킬 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 예시적인 모노사이클로알킬알킬 기는 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 사이클로헥틸메틸을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0091] “사이클로알킬알케닐”은 사이클로알킬-알케닐-기를 의미하며, 여기서 사이클로알킬 및 알케닐 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알케닐 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0092] “사이클로알킬헤테로알킬”은 사이클로알킬-헤테로알킬-기를 의미하며, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0093] “사이클로알킬옥시”는 사이클로알킬-O-기를 의미하며, 여기서 사이클로알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 사이클로알킬옥시는 C₁-C₆사이클로알킬옥시이다. 예에는 사이클로프로판옥시 및 사이클로부탄옥시가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0094] “사이클로알케닐옥시”는 사이클로알케닐-O-기를 의미하며, 여기서 사이클로알케닐은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 사이클로알케닐옥시는 C₁-C₆사이클로알케닐옥시이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0095] “할로알킬”은 본 명세서에 정의된 알킬 기 내의 수소 원자들 중 하나 이상이 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로젠 원자로 대체된 알킬 기를 의미한다. 할로알킬 기는 전형적으로 화학식 C_nH_(2n+1-m)X_m을 가지며, 여기서 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 유형의 기에서, n은 전형적으로 1 내지 10, 더 바람직하게는 1 내지 6, 가장 바람직하게는 1 내지 3이다. m은 전형적으로 1 내지 6, 더 바람직하게는 1 내지 3이다. 할로알킬의 예에는 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸이 포함된다.
- [0096] “할로알케닐”은 본 명세서에 정의된 알케닐 기 내의 수소 원자들 중 하나 이상이 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 할로젠 원자로 대체된 알케닐 기를 의미한다.
- [0097] “할로알킬닐”은 본 명세서에 정의된 알킬닐 기 내의 수소 원자들 중 하나 이상이 F, Cl, Br 및 I로 이루어진

군으로부터 독립적으로 선택되는 할로젠 원자로 대체된 알킬닐 기를 의미한다.

- [0098] “할로젠”은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0099] “헤테로알킬”은 사슬 내에 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소, 더 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소를 가지며, 이들 중 하나 이상이 S, O, P 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된, 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2급 및 3급 알킬 아민, 아마이드, 알킬 설퍼드 등을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0100] 단독 또는 기의 일부인 “헤테로아릴”은 방향족 고리 내의 고리 원자로서 하나 이상의 헤테로원자를 갖고, 이때 고리 원자의 나머지는 탄소 원자인 방향족 고리(바람직하게는 5 또는 6원 방향족 고리)를 함유하는 기를 의미한다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 헤테로아릴의 예에는 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤조사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 나프토[2,3-b]티오펜, 푸란, 이소인돌리진, 잔톨렌, 페녹사틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 신놀린, 카르바졸, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 티아졸, 이소티아졸, 페노티아진, 옥사졸, 이속사졸, 푸라잔, 페녹사진, 2-, 3- 또는 4- 피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 8- 퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 또는 5- 이소퀴놀리닐 1-, 2-, 또는 3- 인돌릴, 및 2-, 또는 3-티에닐이 포함된다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0101] “헤테로아릴알킬”은 헤테로아릴-알킬 기를 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직한 헤테로아릴알킬 기는 저급 알킬 부분을 함유한다. 예시적인 헤테로아릴알킬 기는 피리딜메틸을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0102] “헤테로아릴알케닐”은 헤테로아릴-알케닐- 기를 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 알케닐 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알케닐 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0103] “헤테로아릴헤테로알킬”은 헤테로아릴-헤테로알킬- 기를 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0104] “헤테로아릴옥시”는 헤테로아릴-O- 기를 의미하며, 여기서 헤테로아릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 헤테로아릴옥시는 C₁-C₁₂헤테로아릴옥시이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0105] “복소환식”은 고리 원자로서 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 단환식, 이환식 또는 다환식 환계를 의미한다. 복소환식 부분의 예에는 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 및 헤테로아릴이 포함된다.
- [0106] “헤테로사이클로알케닐”은 본 명세서에 정의된 헤테로사이클로알킬이지만 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 헤테로사이클로알킬을 의미한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0107] “헤테로사이클로알킬”은, 질소, 황, 산소로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 적어도 하나의 고리 내에 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리를 의미한다. 각각의 고리는 바람직하게는 3 내지 10원, 더 바람직하게는 4 내지 7원으로 이루어진다. 적합한 헤테로사이클로알킬 치환기의 예에는 피롤리딜, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티오프라닐, 피페리딜, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판, 및 1,4-옥사티아판이 포함된다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0108] “헤테로사이클로알킬알킬”은 헤테로사이클로알킬-알킬- 기를 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 및 알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 예시적인 헤테로사이클로알킬알킬 기는 (2-테트라하이드로푸릴)메틸, (2-테트라하이드로티오프라닐)메틸을 포함한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0109] “헤테로사이클로알킬알케닐”은 헤테로사이클로알킬-알케닐- 기를 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 및 알케닐 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일

경우, 그것은 알케닐 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

- [0110] “헤테로사이클로알킬헤테로알킬”은 헤테로사이클로알킬-헤테로알킬- 기를 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 및 헤테로알킬 부분은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 헤테로알킬 기를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0111] “헤테로사이클로알킬옥시”는 헤테로사이클로알킬-O- 기를 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 헤테로사이클로알킬옥시는 C₁-C₆헤테로사이클로알킬옥시이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0112] “헤테로사이클로알케닐옥시”는 헤테로사이클로알케닐-O- 기를 의미하며, 여기서 헤테로사이클로알케닐은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 헤테로사이클로알케닐옥시는 C₁-C₆ 헤테로사이클로알케닐옥시이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0113] “하이드록시알킬”은 본 명세서에 정의된 알킬 기 내의 수소 원자들 중 하나 이상이 OH 기로 대체된 알킬 기를 의미한다. 하이드록시알킬 기는 전형적으로 화학식 C_nH_(2n+1-m)(OH)_m를 갖는다. 이러한 유형의 기에서, n은 전형적으로 1 내지 10, 더 바람직하게는 1 내지 6, 가장 바람직하게는 1 내지 3이다. m은 전형적으로 1 내지 6, 더 바람직하게는 1 내지 3이다.
- [0114] 기로서의 “저급 알킬”은 달리 지정되지 않는 한, 사슬 내에 1 내지 6개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소를 갖는, 직선형 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미하며, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸)이다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.
- [0115] “설피닐”은 R-S(=O)- 기를 의미하며, 여기서 R 기는 본 명세서에 정의된 OH, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬; 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0116] “설피닐아미노”는 R-S(=O)-NH- 기를 의미하며, 여기서 R 기는 본 명세서에 정의된 OH, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬; 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0117] “설포닐”은 R-S(=O)₂- 기를 의미하며, 여기서 R 기는 본 명세서에 정의된 OH, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬; 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 황 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0118] “설포닐아미노”는 R-S(=O)₂-NH- 기를 의미한다. 이 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다. 이 기가 말단 기일 경우, 그것은 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된다.
- [0119] 화학식 I의 화합물의 패밀리 내에는 “E” 또는 “Z” 입체형태 이성체 또는 E 및 Z 이성체의 혼합물에, 부분입체 이성체, 거울상 이성체, 호변체, 및 기하 이성체를 포함한 이성체 형태가 포함되는 것으로 이해된다. 또한, 일부 이성체 형태, 예를 들어 부분입체 이성체, 거울상 이성체, 및 기하 이성체는 물리적 및/또는 화학적 방법에 의해 그리고 당업자에 의해 분리될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0120] 본 개시된 실시 형태의 화합물의 일부는 단일 입체이성체, 라세미체, 및/또는 거울상 이성체 및/또는 부분입체 이성체의 혼합물로 존재할 수 있다. 모든 그러한 단일 입체 이성체, 라세미체 및 그의 혼합물은 기재되고 청구된 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 하고자 한다.
- [0121] 본 발명은 모든 약제학적으로 허용되는 화학식 I의 동위원소-표지 화합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 원소는 동일한 원자 번호를 갖지만, 천연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는다.
- [0122] 본 발명의 화합물 내에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예에는 수소의 동위원소, 예를 들어 ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예를 들어 ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예를 들어 ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예를 들어 ¹⁸F, 요오드의 동위원소, 예를 들어 ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예를 들어 ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예를 들어

^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의 동위원소, 예를 들어 ^{32}P , 및 황의 동위원소, 예를 들어 ^{35}S 가 포함된다.

- [0123] 화학식 I의 소정의 동위원소-표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중 수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가, 그들의 혼입 용이성 및 용이한 검출 수단임을 고려할 때, 이러한 목적에 특히 유용하다.
- [0124] 더 무거운 동위원소, 예를 들어 이중 수소, 즉 ^2H 로의 치환은 더 큰 대사적 안정성으로부터 기인되는 소정의 치료학적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 용량을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에 바람직할 수 있다.
- [0125] 양전자 방출 동위원소, 예를 들어 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하는 양전자 방출 토포그래피(Positron Emission Topography, PET) 연구에 유용할 수 있다.
- [0126] 화학식 I의 동위원소-표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해 또는 이전에 이용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소-표지 시약을 사용하여 첨부되는 실시예 및 제조예에 기재된 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0127] 추가적으로, 화학식 I은, 적용가능한 경우, 화합물의 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태를 포함하고자 한다. 따라서, 각각의 화학식은 수화된 형태뿐만 아니라 비수화된 형태를 포함한, 지시된 구조를 갖는 화합물을 포함한다.
- [0128] 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 상기에 확인된 화합물들의 원하는 생물학적 활성을 유지하고, 약제학적으로 허용되는 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한 염을 의미한다. 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 그러한 무기산의 예는 염산, 황산, 및 인산이다. 적절한 유기산은 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 복소환식 카르복실산 및 설폰산 부류로부터 선택될 수 있으며, 이들의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 알킬 설폰산, 아릴설폰산이다. 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가의 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995]에서 찾아질 수 있다. 고형물 제제의 경우, 본 발명의 화합물, 제제 및 염은 상이한 결정 또는 다형체 형태로 존재할 수 있음이 당업자에 의해 이해되며, 이들 모두는 본 발명 및 지정된 화학식의 범주 내에 있는 것으로 하고자 한다.
- [0129] “전구약”은 생물계 내에서, 통상적으로 대사 수단에 의해(예: 가수분해, 환원 또는 산화에 의해) 화학식 I의 화합물로의 변환을 겪는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 하이드록실기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르 전구약은 생체내에서 가수분해에 의해 부모 분자로 변환가능할 수 있다. 하이드록실기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 에스테르는, 예를 들어 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레레이트, 메틸렌-비스- β -하이드록시나프토에이트, 제스티세이트, 이세티오네이트, 디-*p*-톨루오일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설포네이트 및 퀴네이트이다. 다른 예로서, 카르복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르 전구약은 생체내에서 가수분해에 의해 부모 분자로 변환가능할 수 있다. (에스테르 전구약의 예는 문헌[F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987]에 기재된 것들이다). 유사하게, 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 아실 전구약은 생체내에서 가수분해에 의해 부모 분자로 변환가능할 수 있다(이들 및 다른 작용기(아민을 포함함)에 대한 전구약의 많은 예가 문헌[Prodrugs: Challenges and Rewards(Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R.Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007]에 기재되어 있다).
- [0130] 특별한 유용성을 갖는, 구조적으로 관련된 화합물들의 임의의 기와 마찬가지로, 화학식 I의 화합물의 변수들의 소정 실시 형태가 그들의 최종 용도 응용에 특히 유용하다.
- [0131] 본 발명의 화합물에서, Y는 화학식 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_n-$ 의 기이다. 본 발명의 일 실시 형태에서, n은 1이고, Y는 $-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ 이다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, n은 2이고, Y는 $-\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ 이다.
- [0132] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, 각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H 및 CH_3 로부터 선택된다. 일 특정 실시

형태에서, R^9 및 R^{10} 은 둘 모두 H이다. 따라서, 본 발명의 일 실시 형태에서, Y는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, Y는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 본 발명의 또 다른 실시 형태에서, Y는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 이다.

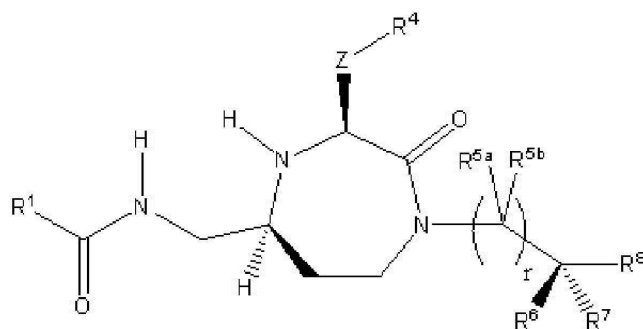
[0133] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, R^2 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 특정 실시 형태에서, R^2 는 H이다.

[0134] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, R^3 은 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 특정 실시 형태에서, R^3 은 H이다.

[0135] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, X는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 및 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 특정 실시 형태에서, X는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다. X가 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ 인 본 발명의 일 실시 형태에서, s는 1이다. X가 $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ 인 본 발명의 다른 실시 형태에서, s는 2이다. 각각의 이들 실시 형태의 일 형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, R^{11} 및 R^{12} 둘 모두는 H이고, s는 1이 되어, X는 $-\text{CH}_2-$ 가 된다.

[0136] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, Y는 CH_2 이고, R^2 는 H이고, R^3 은 H이고, X는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다. 이는 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0137] [화학식 II]



[0138]

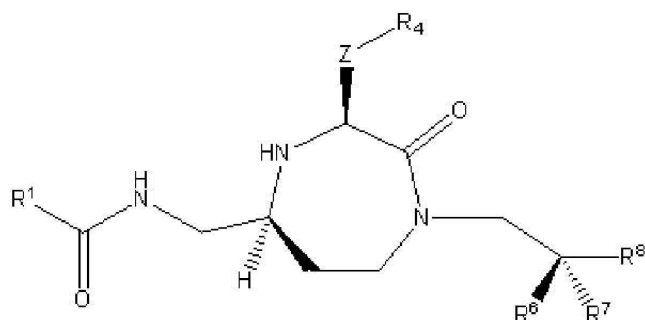
[0139] 여기서, R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , Z 및 r은 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같다.

[0140] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 및 화학식 II의 화합물의 일 실시 형태에서, r은 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 특정 실시 형태에서, r은 1이다. 다른 특정 실시 형태에서, r은 2이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, r은 3이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, r은 4이다.

[0141] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 및 화학식 II의 화합물의 일 실시 형태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 H 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 H 및 CH_3 으로부터 선택된다. 일 특정 실시 형태에서 R^{5a} 및 R^{5b} 는 둘 모두 H이다. 또 다른 실시 형태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 중 적어도 하나가 R^6 , R^7 및 R^8 중 적어도 하나 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R^{5a} 및 R^{5b} 중 적어도 하나는 선택적으로 치환된 사이클로알킬 기를 형성한다. 일 특정 실시 형태에서, R^{5a} 및 R^{5b} 중 적어도 하나가 R^6 , R^7 및 R^8 중 적어도 하나 및 그들이 부착된 원자들과 함께 취해질 때, R^{5a} 및 R^{5b} 중 적어도 하나는 사이클로헥실 기를 형성한다.

[0142] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, Y는 CH_2 이고, R^2 는 H이고, R^3 은 H이고, R^{5a} 및 R^{5b} 는 H이고, X는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고, r은 1이다. 이는 화학식 III의 화합물을 제공한다.

[0143] [화학식 III]



[0144]

[0145] 여기서, R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 Z 는 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같다.

[0146] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^{13} 및 R^{14} 는 H이어서 Z 는 화학식 $-(CH_2)_q-$ 의 기가 되며, 여기서 q 는 상기에 정의된 바와 같다.

[0147] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, q 는 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다. 일 특정 실시 형태에서, q 는 1이다. 다른 특정 실시 형태에서, q 는 2이고, 또 다른 특정 실시 형태에서, q 는 3이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, q 는 4이다. 이는 Z 가 각각 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ 및 $-(CH_2)_4-$ 인 화합물을 제공한다.

[0148] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^4 는 H, C_1 - C_{12} 알킬, C_3 - C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6 - C_{18} 아릴, 선택적으로 치환된 C-연결된 C_1 - C_{18} 헤테로아릴, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, OR^{16} , 및 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0149] 일 실시 형태에서, R^4 는 C^1 - C^{12} 알킬이다.

[0150] 다른 실시 형태에서, R^4 는 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 이다.

[0151] R^4 가 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 인 이 특정 실시 형태의 일 형태에서, R^{16} 및 R^{17} 이 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해질 때, R^{16} 및 R^{17} 은 선택적으로 치환된 C_2 - C_{12} 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다. 특정 실시 형태에서, R^{16} 및 R^{17} 이 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해질 때, R^{16} 및 R^{17} 은 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 사이클로헥산, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일 및 아제판-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다.

[0152] 다른 특정 실시 형태에서, R^4 는 선택적으로 치환된 C-연결된 C_1 - C_{18} 헤테로아릴이다. 다른 특정 실시 형태에서, R^4 는 C_3 - C_{12} 사이클로알킬이다.

[0153] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, R^{16} 은 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 및 페닐, 또는 그의 할로젠화 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, R^{17} 은 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 및 페닐, 또는 그의 할로젠화 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^7 은 H이다.

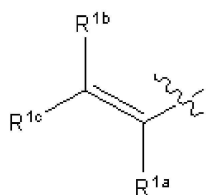
[0156] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^6 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6 - C_{18} 아릴

및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0157] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^6 및 R^8 은 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0158] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^6 및 R^8 은 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0159] 본 발명의 화합물, 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^6 은 H, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 2-메틸-부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_1-C_5 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0160] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^6 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴이다.
- [0161] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^8 은 H, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 이소프로페닐, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 2-메틸-부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_1-C_5 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0162] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_5 헤테로아릴이다.
- [0163] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해질 때, R^6 , R^7 및 R^8 은 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 부분을 형성한다.
- [0164] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해질 때, R^6 , R^7 및 R^8 은 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴 기를 형성한다.
- [0165] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 특정 실시 형태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해질 때, R^6 , R^7 및 R^8 은 이중치환된 페닐 기를 형성한다. 일 실시 형태에서, 이중치환된 페닐 기는 2,4-이중치환된 펜-1-일 기 또는 3,5-이중치환된 펜-1-일 기이다. 매우 다양한 치환기들이 상기에 정의된 이중치환된 페닐 기 상에 존재할 수 있다. 특히 적합한 치환기의 예에는 F, Br, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸, 옥틸, 페닐, NH_2 , 시아노, 페녹시, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 메틸렌디옥시, 피롤-1-일, 및 3,5-디메틸-피라졸-1-일이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일 특정 실시 형태에서, 이중치환된 페닐 기는 디클로로펜-1-일 기이다.
- [0166] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0167] 본 발명의 화합물 및 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴이다. C_6-C_{18} 아릴은 단환식, 이환식 또는 다환식 부분일 수 있다. 소정 실시 형태에서, C_6-C_{18} 아릴은 단환식 부분이다. 소정 실시 형태에서, C_6-C_{18} 아릴은 이환식 부분이다.
- [0168] 일 특정 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐, 비페닐, 및 선택적으로 치환된 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴이다. 이들 부분은 비치환될 수도 있고, 하나 이상의 선택적인 치환기로 치환될 수도 있다. 매우 다양한 선택적인 치환기들이 상기에 정의된 바와 같이 사용될 수 있다. 특히 적합한 선택적인 치환기의 예에는 F, Br, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸, 옥틸, 페닐, NH_2 , 시아노, 페녹시, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 피롤-1-일, 및 3,5-디메틸-피라졸-1-일이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0169] 이들 치환기는 당업자에게 명백하겠지만, 치환에 이용가능한 아릴 고리 주위의 임의의 치환가능한 위치에 위치될 수 있다. 적합한 선택적으로 치환된 페닐 화합물의 예에는 2-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2-트리플루오로메틸-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 2-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 2-플루오로-페닐, 3-플루오로-페닐, 4-플루오로-페닐, 4-하이드록시-페닐, 4-페닐-페닐, 4-메틸-페닐, 2,4-디클로로-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 2,5-디클로로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2-클로로-6-플루오로-페닐, 3-플루오로-4-클로로-페닐, 3-메틸-4-클로로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 2-하이드록시-페닐, 3-하이드록시-페닐, 4-하이드록시-페닐, 4-에톡시-페닐, 3-페녹시-페닐, 4-페녹시-페닐, 2-메틸-페닐, 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐, 4-이소프로필-페닐, 4-시아노-페닐, 3,4-디메틸-페닐, 2,4-디메틸-페닐, 4-t-부틸-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 및 3,4-메틸렌디옥시-페닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0170] R^1 이 선택적으로 치환된 비페닐일 때, 분자의 나머지에 대한 R^1 의 부착점은 제2 페닐 고리의 부착점에 대하여 2-, 3- 또는 4- 위치가 될 수 있다. 그렇기 때문에, 비페닐은 선택적으로 치환된 비펜-2-일, 또는 선택적으로 치환된 비펜-3-일, 또는 선택적으로 치환된 비펜-4-일일 수 있다. 일반적으로, 선택적으로 치환된 비페닐은 선택적으로 치환된 비펜-4-일이다. 선택적으로 치환된 비페닐은 임의의 적합한 위치에서 치환될 수 있다.
- [0171] R^1 이 선택적으로 치환된 나프틸일 때, 분자의 나머지에 대한 R^1 의 부착점은 1 또는 2 위치가 될 수 있다. 그렇기 때문에, 나프틸은 선택적으로 치환된 나프트-1-일, 또는 선택적으로 치환된 나프트-2-일일 수 있다. 일반적으로, 선택적으로 치환된 나프틸은 나프트-2-일이다. 선택적으로 치환된 나프틸은 임의의 적합한 위치에서 치환될 수 있다. 적합한 선택적으로 치환된 나프트-2-일의 예에는 6-플루오로-나프트-2-일, 6-브로모-나프트-2-일, 6-클로로-나프트-2-일, 1-메톡시-나프트-2-일, 3-메톡시-나프트-2-일, 6-메톡시-나프트-2-일, 1-하이드록시-나프트-2-일, 및 6-아미노-나프트-2-일이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0172] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴이다. C_1-C_{18} 헤테로아릴은 단환식, 이환식 또는 다환식 부분일 수 있다. 소정 실시 형태에서, C_1-C_{18} 헤테로아릴은 단환식 부분이다. 소정 실시 형태에서, C_1-C_{18} 헤테로아릴은 이환식 부분이다. 적합한 헤테로아릴 부분의 예에는 인돌-2-일, 인돌-3-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-3-일, 퀴놀살린-2-일, 벤조[b]푸란-2-일, 벤조[b]티오펜-2-일, 벤조[b]티오펜-5-일, 티아졸-4-일, 벤즈이미다졸-5-일, 벤조트리아졸-5-일, 푸란-2-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 피라졸-1-일, 피라졸-4-일 및 티오펜-2-일이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이들은 또한 상기에 논의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0173] 본 발명의 화합물 및 특히 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 일 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐이다. 선택적으로 치환된 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있으며, 이때 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 형태이다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 알케닐은 E 형태인 단일 이중 결합을 함유한다.

[0174] 이 실시 형태의 일 특정 형태에서, R^{1c} 은 하기 화학식의 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐이다:

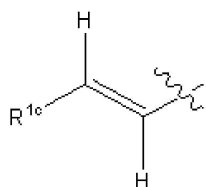


[0175]

[0176] R^{1a} 는 H, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_{12} 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{12} 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_{18} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0178] 이 실시 형태의 일 형태에서, R^{1a} 는 H이다. 이 실시 형태의 일 형태에서, R^{1b} 는 H이다. 이는 R^{1c} 이 하기 화학식을 갖는 화합물을 제공한다:



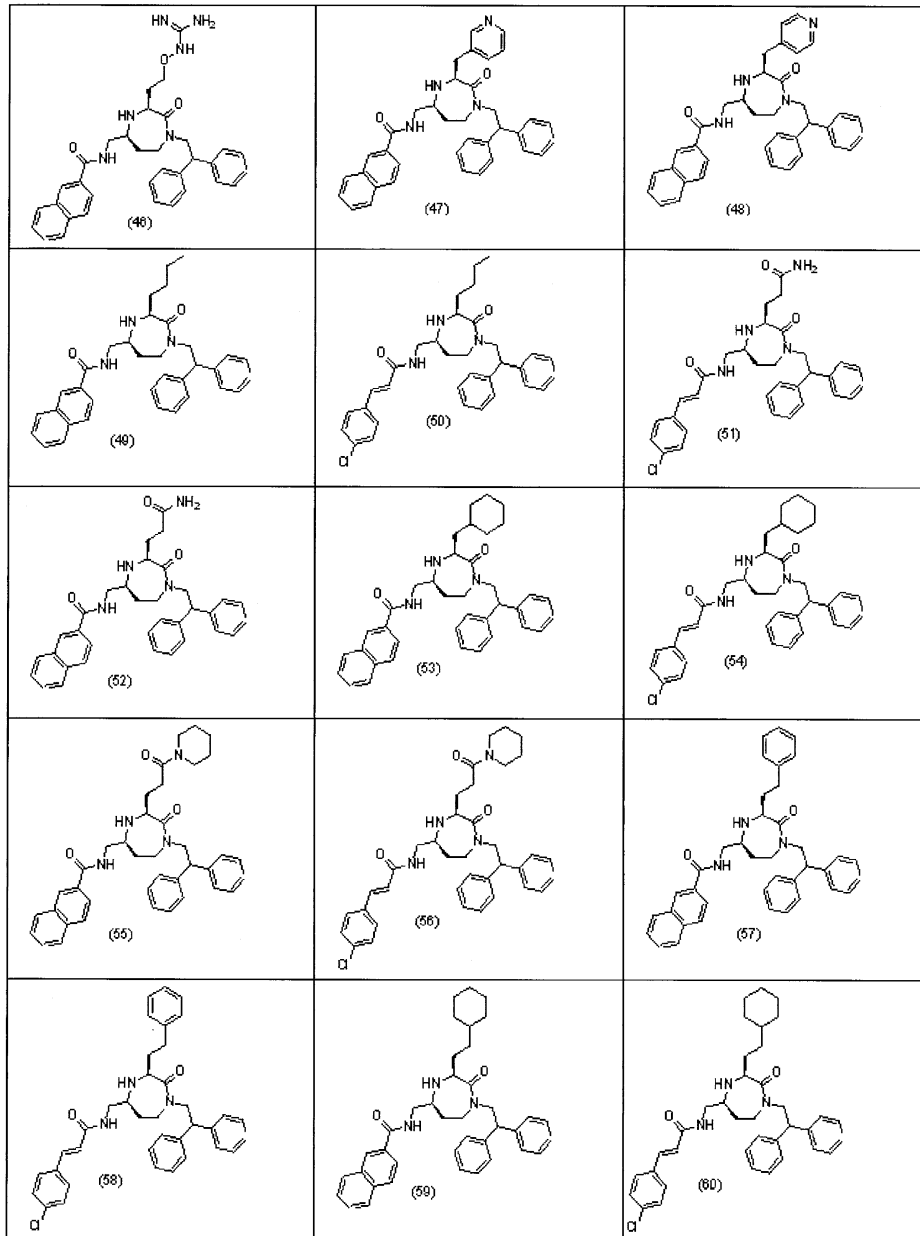
[0179]

[0180] 본 발명의 화합물의 일 실시 형태에서, R^{1c} 는 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴이다. C_6-C_{18} 아릴은 단환식, 이환식 또는 다환식 부분일 수 있다. 소정 실시 형태에서, C_6-C_{18} 아릴은 단환식 부분이다. 소정 실시 형태에서, C_6-C_{18} 아릴은 이환식 부분이다.

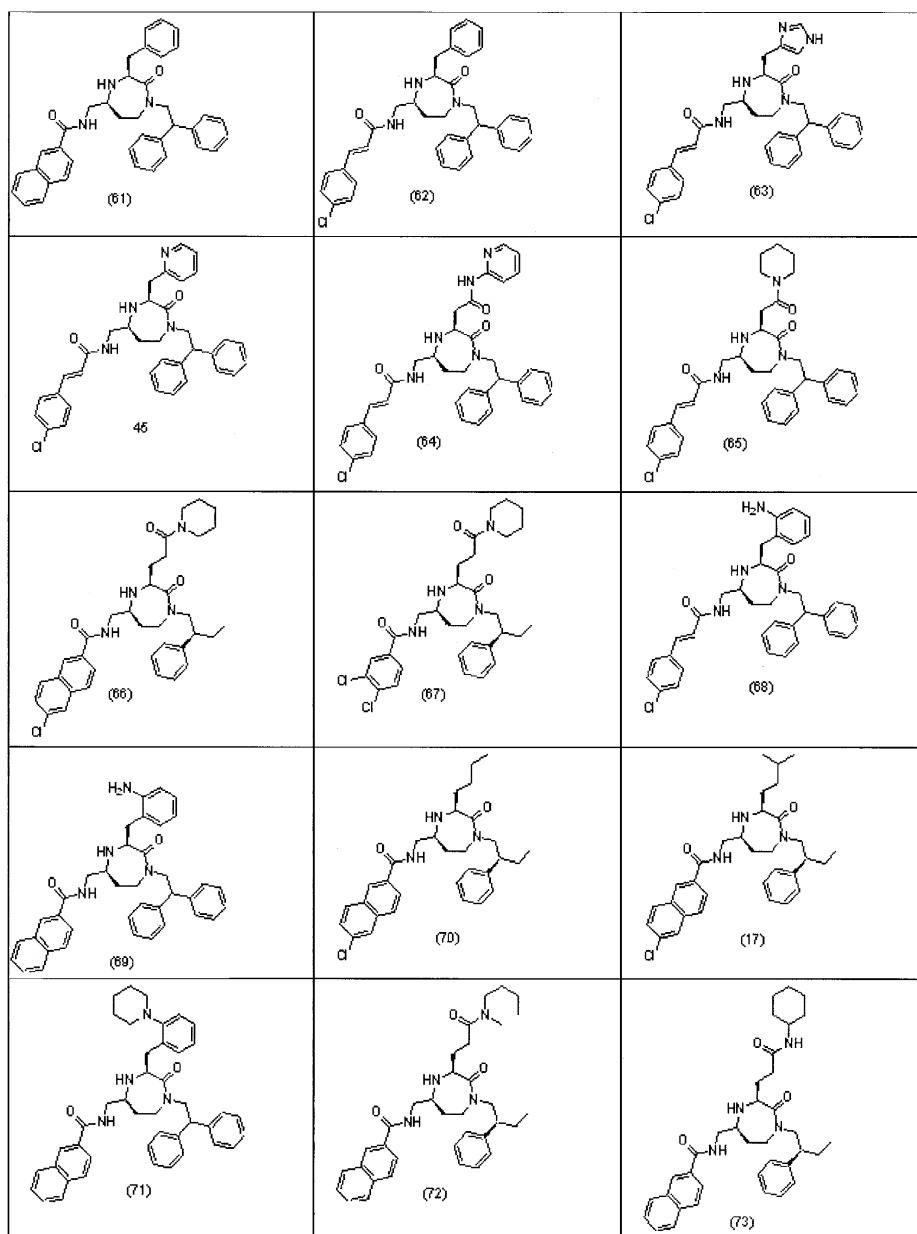
[0181] 일 특정 실시 형태에서, R^{1c} 는 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_6-C_{18} 아릴이다. 이들 부분은 비치환될 수도 있고, 하나 이상의 선택적인 치환기로 치환될 수도 있다. 매우 다양한 선택적인 치환기들이 상기에 정의된 바와 같이 사용될 수 있다. 특히 적합한 선택적인 치환기의 예에는 F, Br, Cl, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸-펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸, 옥틸, 페닐, NH_2 , 시아노, 페녹시, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 메틸렌디옥시, 피롤-1-일, 및 3,5-디메틸-피라졸-1-일이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0182] 이들 치환기는 당업자에게 명백하겠지만, 치환에 이용가능한 아릴 고리 주위의 임의의 치환가능한 위치에 위치될 수 있다. 적합한 선택적으로 치환된 페닐 화합물의 예에는 2-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2-트리플루오로메틸-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 4-트리플루오로메틸-페닐, 2-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-클로로-페닐, 4-브로모-페닐, 2-플루오로-페닐, 3-플루오로-페닐, 4-플루오로-페닐, 4-하이드록시-페닐, 4-페닐-페닐, 4-메틸-페닐, 2,4-디클로로-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 2,5-디클로로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2-클로로-6-플루오로-페닐, 3-플루오로-4-클로로-페닐, 3-메틸-4-클로로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 2-하이드록시-페닐, 3-하이드록시-페닐, 4-하이드록시-페닐, 4-에톡시-페닐, 3-페녹시-페닐, 4-페녹시-페닐, 2-메틸-페닐, 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐, 4-이소프로필-페닐, 4-시아노-페닐, 3,4-디메틸-페닐, 2,4-디메틸-페닐, 4-t-부틸-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 및 3,4-메틸렌디옥시-페닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

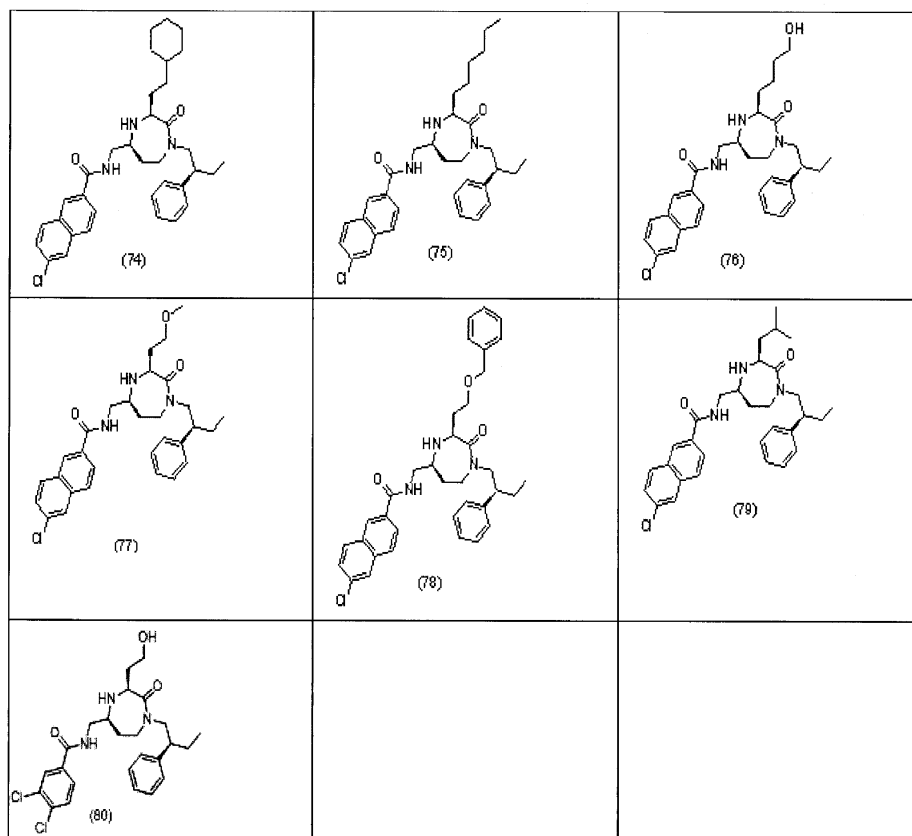
[0183] 본 발명의 특정 화합물은 하기의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약을 포함한다:



[0184]



[0185]



[0186]

[0187]

독자에게 도움을 주기 위해서, 상기에 논의된 본 발명의 화합물들의 명칭은 다음과 같다:

[0188]

(17) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소펜틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드 디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드

[0189]

(45) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드

[0190]

(46) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(구아니디노옥시)에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0191]

(47) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-3-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0192]

(48) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-4-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0193]

(49) N-(((3S,5S)-3-부틸-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0194]

(50) (E)-N-(((3S,5S)-3-부틸-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드

[0195]

(51) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-아미노-3-옥소프로필)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드

[0196]

(52) N-(((3S,5S)-3-(3-아미노-3-옥소프로필)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0197]

(53) N-(((3S,5S)-3-(사이클로헥실메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0198]

(54) N-(((3S,5S)-3-(2-아미노에틸)-1-(3,5-디클로로벤질)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0199]

(55) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0200]

(56) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드

- [0201] (57) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-페네틸-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0202] (58) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-페네틸-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드
- [0203] (59) N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0204] (60) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드
- [0205] (61) N-(((3S,5S)-3-벤질-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0206] (62) (E)-N-(((3S,5S)-3-벤질-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-3-(4-클로로페닐)아크릴아미드
- [0207] (63) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-
- [0208] (64) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소-2-(피리딘-2-일아미노)에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드
- [0209] (65) (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드
- [0210] (66) 6-클로로-N-(((3S,5S)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0211] (67) 3,4-디클로로-N-(((3S,5S)-2-옥소-3-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)벤즈아미드
- [0212] (68) (5S,9aS)-5-(2-아미노벤질)-2-((E)-3-(4-클로로페닐)아크릴로일)-7-(2,2-디페닐에틸)헥사하이드로-1H-이미다조[1,5-d][1,4]디아제핀-6(5H)-온
- [0213] (69) N-(((3S,5S)-3-(2-아미노벤질)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0214] (70) N-(((3S,5S)-3-부틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-클로로-2-나프트아미드
- [0215] (71) N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-(피페리딘-1-일)벤질)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0216] (72)
N-(((3S,5S)-3-(3-(부틸(메틸)아미노)-3-옥소프로필)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0217] (73) N-(((3S,5S)-3-(3-(사이클로헥실아미노)-3-옥소프로필)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0218] (74) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-사이클로헥실에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0219] (75) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-헥실-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0220] (76) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(4-하이드록시부틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0221] (77) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0222] (78) N-(((3S,5S)-3-(2-(벤질옥시)에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-클로로-2-나프트아미드
- [0223] (79) 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소부틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드
- [0224] (80) 3,4-디클로로-N-(((3S,5S)-3-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)벤

즈아미드

[0225] 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[0226] **산업적 이용가능성**

[0227] 앞서 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 MC5R의 길항제이며, 따라서 MC5R 또는 그의 단편 또는 유사체 또는 기능적 등가물을 본 발명의 화합물에 노출시킴으로써 MC5R 또는 그의 단편 또는 유사체 또는 기능적 등가물의 활성을 조절하는 데 사용될 수 있다.

[0228] 따라서, 본 발명의 화합물은 MC5R 또는 그의 단편 또는 유사체 또는 기능적 등가물의 활성의 조절이 상태에 유익한 효과를 가져올 임의의 상태의 치료에 사용될 수 있다. 그렇기 때문에, 본 발명의 화합물은 포유류에서 MC5R 또는 그의 단편 또는 유사체 또는 기능적 등가물의 활성과 직접적으로 또는 간접적으로 관련된 상태를 치료, 예방, 또는 제어하는 방법에 사용될 수 있으며, 이 방법에서는 본 발명의 화합물의 MC5R 조절량이 포유류에 투여된다. MC5R 활성과 관련된 한 가지 상태는 과잉 피지 분비 및 그와 관련된 상태이다. 상기 방법의 일 실시 형태에서, 상태는 여드름, 지루, 및 지루성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 여드름은 보통여드름, 여드름, 응집성 여드름 및 전격성 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 특정 실시 형태에서, 상태는 보통여드름이다.

[0229] 예를 들어, MC5R의 하향조절은 피지 분비의 감소로 이어지며, 따라서 과잉 피지 분비가 관찰되는 다수의 상태, 예를 들어 여드름, 지루 및 지루성 피부염의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0230] 본 발명의 화합물은 또한 MC5R에 의해 제어되는 생물학적 과정과 관련된 다수의 상태, 예를 들어 염증과 관련된 질환의 치료, 예방 또는 제어에 유용할 수 있다. 화합물은 또한 암, 예를 들어 무어-토레 증후군 또는 피지선의 다른 암의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0231] 피지 분비에 대한 그들의 영향으로 인해, 본 발명의 화합물은 또한 감소된 피지 분비가 바람직한 치료에서, 예를 들어 미용 치료에서 응용을 찾을 수 있다. 따라서, 화합물은 포유류에 의한 피지 분비를 감소시키는 방법에 사용될 수 있으며, 이 방법은 화학식 I의 화합물의 효과적인 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0232] 환자, 예를 들어 사람에의 화학식 I의 범위 내의 화합물의 투여는 국소 투여에 의하거나, 임의의 허용되는 장내 투여 방식, 예를 들어 경구 또는 직장내 투여에 의하거나, 비경구 투여, 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 및 피내 경로에 의할 수 있다. 주사는 볼루스이거나 일정 또는 간헐 주입에 의할 수 있다. 활성 화합물은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 내에, 그리고 환자에게 치료학적 유효 용량을 전달하기에 충분한 양으로 포함된다.

[0233] 본 발명의 화합물을 사용할 때, 그것은 화합물을 생물학적으로 이용가능하게 하는 임의의 형태 또는 방식으로 투여될 수 있다. 제형을 제조하는 당업자는 선택되는 화합물의 특정 특성, 치료될 상태, 치료될 상태의 단계 다른 관련 상황에 따라 적절한 투여 형태 및 방식을 용이하게 선택할 수 있다. 상세한 정보를 위해 독자는 문헌 [Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co.(1995)]을 참조하기 바란다.

[0234] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합되어 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 그 자체도 유효하지만, 전형적으로 그의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제형화되고 투여되는데, 이는 이러한 형태가 전형적으로 보다 안정하고, 보다 용이하게 결정화되고, 증가된 용해도를 갖기 때문이다.

[0235] 그러나 화합물은 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 사용되며, 이러한 약제학적 조성물은 원하는 투여 방식에 따라 제형화된다. 그렇기 때문에, 본 발명의 추가의 실시 형태에서는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물은 당업계에 익히 공지된 방법으로 제조된다.

[0236] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 추가의 약물(들)과 조합되어 사용되거나 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 다른 항여드름 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 다른 약제학적으로 활성인 제제는 항생제, 레티노이드, 항안드로겐, 및 스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물과 조합되어 이것과 동시 또는 순차 조합으로 투여될 수 있는 다른 약제학적으로 활성인 화합물의 예에는 비제한적인 예로서, 다른 항여드름제, 예를 들어 경구 레티노이드(예: 이

소트레티노인), 국소 레티노이드(예: 이소트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐), 경구 또는 국소 항생제(예: 클린다마이신, 에리트로마이신, 미노사이클린, 테트라사이클린, 벤조일 퍼옥사이드), 또는 호르몬 요법제(예: 드로스피레논, 노르제스티메이트-에티닐 에스트라디올, 사이프로테론 아세테이트)가 포함될 수 있다. 기재된 바와 같이, 이들 성분은 동일한 제형으로 또는 개별 제형들로 투여될 수 있다. 개별 제형들로 투여될 경우, 본 발명의 화합물은 다른 약물(들)과 순차 또는 동시 투여될 수 있다.

[0237] 본 발명의 화합물은 전형적으로 담체와 조합되어, 치료되는 특정 환자 및 특정 투여 방식에 적합한 투여형을 생성한다. 예를 들어, 사람에게의 경구 투여를 위해 의도된 제형은 약 0.5mg 내지 약 5g의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있으며, 이러한 화합물은 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 컴파운딩되고, 이러한 담체 물질은 총 조성물의 약 5 내지 약 99.95%로 다양할 수 있다. 대표적인 투여형은 일반적으로 약 1mg 내지 약 500mg의 본 발명의 화합물을 함유할 것이며, 전형적으로 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, 또는 1000mg을 함유할 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 국소 전달용으로 용액제, 연고, 로션, 젤, 크림, 마이크로에멀전 또는 경피 패치와 같은 제형으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 이들 국소 제형은 0.005 내지 5%(wt/wt 또는 wt/vol)의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

[0238] 비경구 주사용으로 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전뿐만 아니라, 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로의 재구성을 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예를 들어, 올리브 오일), 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트가 포함된다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용함으로써, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성이 유지될 수 있다.

[0239] 이들 조성물은 또한 보조제, 예를 들어 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시킴으로써 확보될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 행할 수 있다.

[0240] 필요하다면, 그리고 보다 효과적인 분포를 위해서라면, 화합물이 느린 방출 또는 표적 전달 시스템, 예를 들어 중합체 매트릭스, 리포솜, 및 미소구 내로 혼입될 수 있다.

[0241] 주사용 제형은, 예를 들어 세균 유지 필터(bacterial-retaining filter)를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질 내에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0242] 경구 투여용 고체 투여형은 캡슐, 정제, 환제, 분말제, 및 과립제를 포함한다. 그러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들어 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들어 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들어 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예를 들어 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0243] 유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐제 내의 충전제로서 이용될 수 있다.

[0244] 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제, 및 과립제의 고체 투여형은 약제학적 제형 분야에 익히 공지된 장용 코팅 및 다른 코팅과 같은, 코팅 및 셸(shell)을 갖는 상태로 제조될 수 있다. 그들은 유백제를 선택적으로 함유할 수 있으며, 또한 그들이 활성 성분(들)만을 단지 방출하는 조성물의 것일 수 있거나, 또는 우선적으로는, 소화관의 소장 부분에서, 선택적으로, 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물(embedding composition)의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

- [0245] 필요하다면, 그리고 보다 효과적인 분포를 위해서라면, 화합물이 느린 방출 또는 표적 전달 시스템, 예를 들어 중합체 매트릭스, 리포솜, 및 미소구 내로 혼입될 수 있다.
- [0246] 활성 화합물은 또한, 적절한 경우, 상기에 언급된 부형제들 중 하나 이상과 함께, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0247] 경구 투여용 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 화합물에 더하여, 액체 투여형은 당업계에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 캐스터유, 및 세사미유), 글리세롤, 테트라하이드로프로퍼필 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0248] 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들어 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 착향제, 및 향료제를 포함할 수 있다.
- [0249] 활성 화합물에 더하여, 현탁액은 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 메타수산화알루미늄, 벤토나이트, 한천-한천, 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0250] 직장내 또는 질내 투여용 조성물은 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이거나, 또는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스이다.
- [0251] 국소 투여를 위하여, 활성제는 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일의 형태일 수 있다. 대안적으로, 조성물은 리포솜, 나노솜, 리보솜, 또는 뉴트리-디퓨저 비히클(nutri-diffuser vehicle)을 거쳐 전달될 수 있다. 대안적으로, 제형은 경피 패치 또는 드레싱, 예를 들어 활성 성분 및 선택적으로 하나 이상의 담체 또는 희석제로 함침된 밴드를 포함할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서, 물론 용량 투여는 투여 계획 전체에 걸쳐 간헐적이라기보다는 연속적일 것이다. 국소 투여용 제형을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0252] 국소 투여용으로 사용되는 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는데, 이러한 담체는 독성학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 임의의 비히클일 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 전형적인 약제학적으로 허용되는 담체는 물, 에탄올, 아세톤, 이소프로필 알코올, 스테아릴 알코올, 프레온, 폴리비닐 피롤리돈, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 방향제, 젤-생성 재료, 광유, 스테아르산, 스페르마세티, 소르비탄, 모노올레에이트, 폴리소르베이트, "트윈즈(Tweens)", 소르비톨, 메틸 셀룰로오스, 페트콜라텀, 광유(바셀린유)(이것은 임의의 석유 기재 생성물일 수 있음); 개질 또는 비개질된 식물성 오일, 예를 들어 땅콩유, 밀배아유, 아마인유, 호호바유, 살구씨유, 호두유, 팜유, 피스타치오유, 세사미유, 평지유, 노간주유(cade oil), 옥수수 배아유, 복숭아씨유, 양귀비씨유, 송유, 캐스터유, 대두유, 홍화유, 코코넛유, 개암유, 포도씨유, 아보카도유, 두유(soya oil), 감편도유, 칼로필롭유, 캐스터유, 올리브유, 해바라기유, 또는 동물성 오일, 예를 들어 고래 기름, 바다표범 오일, 청어 기름, 넙치 간유, 대구 간유, 대구, 참치, 거북 텔로, 말의 발굽, 양의 발, 밍크, 수달, 마르모트 기름 등; 합성 오일, 예를 들어 실리콘 오일, 예를 들어 디메틸폴리실록산; 지방산의 알킬 및 알케닐 에스테르, 예를 들어 미리스탄산, 팔미탄산 및 스테아르산의 이소프로필 에스테르 및 실온에서 고체인 지방 에스테르; 왁스, 예를 들어 라놀린 왁스, 칸텔릴라 왁스, 스페르마세티, 코코아 버터, 카라이트 버터, 실리콘 왁스, 실온에서 고체인 수소화 오일, 수크로-글리세라이드, 올레에이트, 미리스테이트, 리놀레에이트, 스테아레이트, 파라핀, 밀납, 카르나우바 왁스, 오조케라이트, 칸텔릴라 왁스, 미세결정질 왁스; 지방 알코올, 예를 들어 라우릴, 세틸, 미리스틸, 스테아릴, 팔미틸 및 올레일 알코올; 폴리옥시에틸화 지방 알코올; 및 왁스 에스테르, 라놀린 및 그의 유도체, 퍼하이드로스쿠알렌 및 포화 에스테르, 에틸 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 알킬 미리스테이트, 예를 들어 이소프로필 미리스테이트, 부틸 미리스테이트 및 데실 미리스테이트, 헥실 스테아레이트, 트리글리세라이드 에스테르, 옥탄산 및 데칸산의 트리글리세라이드, 세틸 리시놀레에이트, 스테아릴 옥타노에이트(퍼셀린 오일), 지방산, 다가 알코올, 폴리에테르 유도체, 지방산 모노글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 알킬 에톡시 에테르 설포네이트, 암모늄 알킬 설페이트, 지방산 비누, 및 수소화 폴리이소부텐, 및 왁스 및 오일의 혼합물을 포함한다.
- [0253] 국소 투여용 조성물은 다수의 형태로 제형화될 수 있다. 그러나, 이러한 조성물은 흔히 수성 또는 유성 용액 또

는 분산액 또는 에멀전 또는 겔 또는 크림의 형태를 취할 수 있다. 에멀전은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전 일 수 있다.

[0254] 유중수 또는 수중유 에멀전의 오일상은, 예를 들어 a) 탄화수소 오일, 예를 들어 파라핀 또는 광유; b) 왁스, 예를 들어 밀납 또는 파라핀 왁스; c) 천연 오일, 예를 들어 해바라기유, 살구씨유, 시어 버터 또는 호호바유; d) 실리콘 오일, 예를 들어 디메티콘, 사이클로메티콘 또는 세틸디메티콘; e) 지방산 에스테르, 예를 들어 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 디옥틸말레에이트, 글리세릴 올레에이트 및 세토스테아릴 이소노나노에이트; f) 지방 알코올, 예를 들어 세틸 알코올 또는 스테아릴 알코올 및 이들의 혼합물(예: 세테아릴 알코올); g) 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 에테르(예: PPG-14 부틸 에테르); 또는 h) 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0255] 사용되는 유화제는 당업계에 공지된 유중수 또는 수중유 에멀전에 사용하기 위한 임의의 유화제일 수 있다. 공지된 화장품적으로 허용되는 유화제는 a) 세스퀴올레에이트, 예를 들어 소르비탄 세스퀴올레에이트(예를 들어 상표명 Arlacel 83(ICI)로 구매가능함), 또는 폴리글리세릴-2-세스퀴올레에이트; b) 천연 오일의 유도체의 에톡실화 에스테르, 예를 들어 수소화 캐스터유의 폴리에톡실화 에스테르(예를 들어, 상표명 Arlacel 989(ICI)로 구매가능함); c) 실리콘 유화제, 예를 들어 실리콘 폴리올(예를 들어, 상표명 ABIL WS08(Th. Goldschmidt AG)로 구매가능함); d) 음이온성 유화제, 예를 들어 지방산 비누(예: 칼륨 스테아레이트) 및 지방산 설페이트(예: 상표명 Dehydag(Henkel)로 구매가능한 나트륨 세토스테아릴 설페이트); e) 에톡실화 지방 알코올, 예를 들어 상표명 Brij(ICI)로 구매가능한 유화제; f) 소르비탄 에스테르, 예를 들어 상표명 Span(ICI)으로 구매가능한 유화제; g) 에톡실화 소르비탄 에스테르, 예를 들어 상표명 Tween(ICI)으로 구매가능한 유화제; h) 에톡실화 지방산 에스테르, 예를 들어 에톡실화 스테아레이트(예를 들어, 상표명 Myrj(ICI)로 구매가능한 유화제); i) 에톡실화 모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드, 예를 들어 상표명 Labrafil(Alfa Chem.)로 구매가능한 유화제; j) 비이온성 자기-유화성 왁스, 예를 들어 상표명 Polawax(Croda)로 구매가능한 왁스; k) 에톡실화 지방산, 예를 들어 상표명 Tefose(Alfa Chem.)로 구매가능한 유화제; l) 메틸글루코오스 에스테르, 예를 들어 상표명 Tegocare 450(Degussa Goldschmidt)으로 구매가능한 폴리글리세롤-3 메틸 글루코오스 디스테아레이트; 또는 m) 이들의 혼합물을 포함한다.

[0256] 국소 투여용 겔은 수성 또는 비수성일 수 있다. 수성 겔이 바람직하다. 겔은 겔에 충분한 점도를 제공하기 위해서 증점제 또는 겔화제를 함유할 것이다. 액체 담체의 성질 및 필요한 점도에 따라 다양한 증점제가 사용될 수 있으며, 이들은 나중에 언급된다. 특히 적합한 증점제는 아크릴로일 디메틸 타우르산(또는 그의 염)의 공중합체, 바람직하게는 그 단량체와 다른 비닐 단량체의 공중합체이다. 예를 들어, 증점제는 아크릴로일 디메틸 타우르산의 염과 다른 비닐 단량체의 공중합체이다. 상기 염은 I족 알칼리 금속의 염일 수 있지만, 더 바람직하게는 암모늄 염이다. 적합한 공중합체 증점제의 예는 i) 암모늄 아크릴로일 디메틸 타우레이트 I 비닐 피롤리돈 공중합체, 즉 암모늄 아크릴로일 디메틸 타우레이트와 비닐 피롤리돈(1-비닐-2-피롤리돈)의 공중합체이다.

[0257] 조성물은 추가적으로, 당업계에 익히 공지된, 피부의 정상적인 기능을 돕는 데 효과적일 수 있는 다른 피부보호 활성제를 포함할 수 있다. 바람직한 조성물의 한 군은 가수분해된 우유 단백질을 포함하여 피지 생성을 조절한다.

[0258] 조성물은 추가적으로 당업자에게 익히 공지된, 유화제, 보습제, 에멀전 안정화 염, 방부제, 킬레이트화제 또는 봉쇄용 제제(봉쇄제), 연마제, 산화방지제, 안정제, pH 조정제, 계면활성제, 증점제, 희석제, 향료 및 착색제와 같은 다른 성분들을 포함할 수 있다.

[0259] 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 이환된 부위를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 포함할 수 있다. 그러한 피부 침투 증강제의 예에는 디메틸설폭사이드 및 관련 유사체가 포함된다.

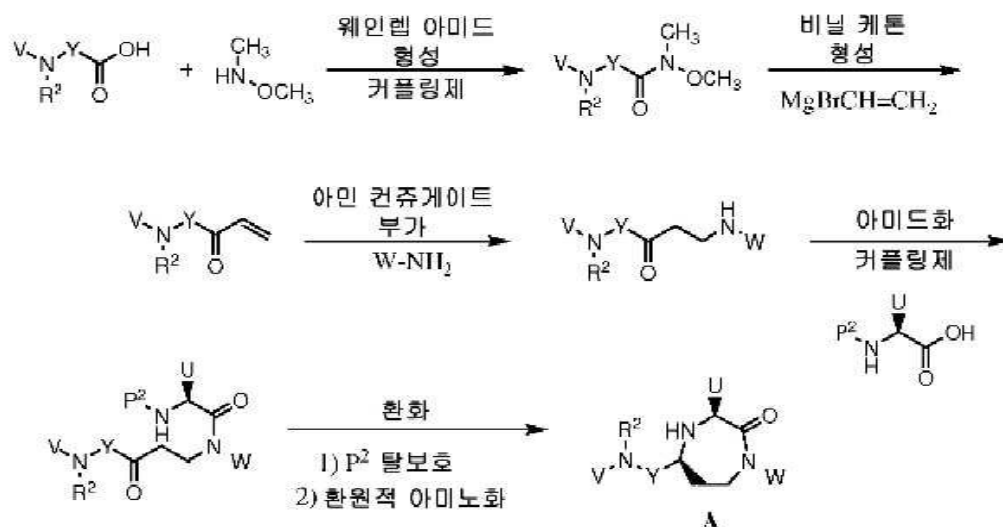
[0260] 본 발명의 화합물의 합성

[0261] 청구된 생성물에 대한 일반적 합성 경로는 반응식 1 또는 반응식 2에 개시된 바대로 생성되는, 핵심 중간체 A를 통해 진행된다.

[0262] 반응식 1에서는, 아미노산 유도체 $V-N(R^2)-Y-CO_2H$ ($V = R^1X$ 또는 아민 보호기 P^1)가 카르복실 기의 활성화 및 N -메틸 메톡시아민에 의한 아마이드화를 통해 웨인랩 아마이드(Weinreb amide)로 변환된다. 비닐 그리냐르 시약의 첨

가는 아미노알킬 비닐 케톤을 생성하며, 이는 $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH_2$ 아민 성분(간략함을 위해 WNH_2 로 나타냄)에 의한 컨쥬게이트 부가를 겪는다. 생성되는 2차 아민이 표준 펩티드 커플링 조건 하에서 보호된 아미노산, $P^2-NHCH(U)-CO_2H$ (여기서, U는 최종 ZR^4 측쇄, 보호된 최종 측쇄 ZR^4-P^3 , 또는 최종 ZR^4 측쇄를 형성하기 위해서 화학 개질을 필요로 하는 전구체를 나타냄)에 의해 아실화된다. P^2 보호기의 탈보호에 이어, 표준 환원 조건, 예를 들어 H_2/Pd 촉매, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, 또는 $NaBH(OAc)_3$ 을 사용하여 케톤의 분자내 환원적 아미노화가 행해져 핵심 중간체 **A**를 형성한다. $Y = CH_2$ 또는 CH_2CH_2 일 경우, **A**는 주된 부분입체 이성체로서 형성된다. $V = R^1X$ 이고 $U = ZR^4$ 일 경우, **A**는 최종 생성물이다.

반응식 1: 분자내 환원적 아미노화를 통한 중간체 A의 합성



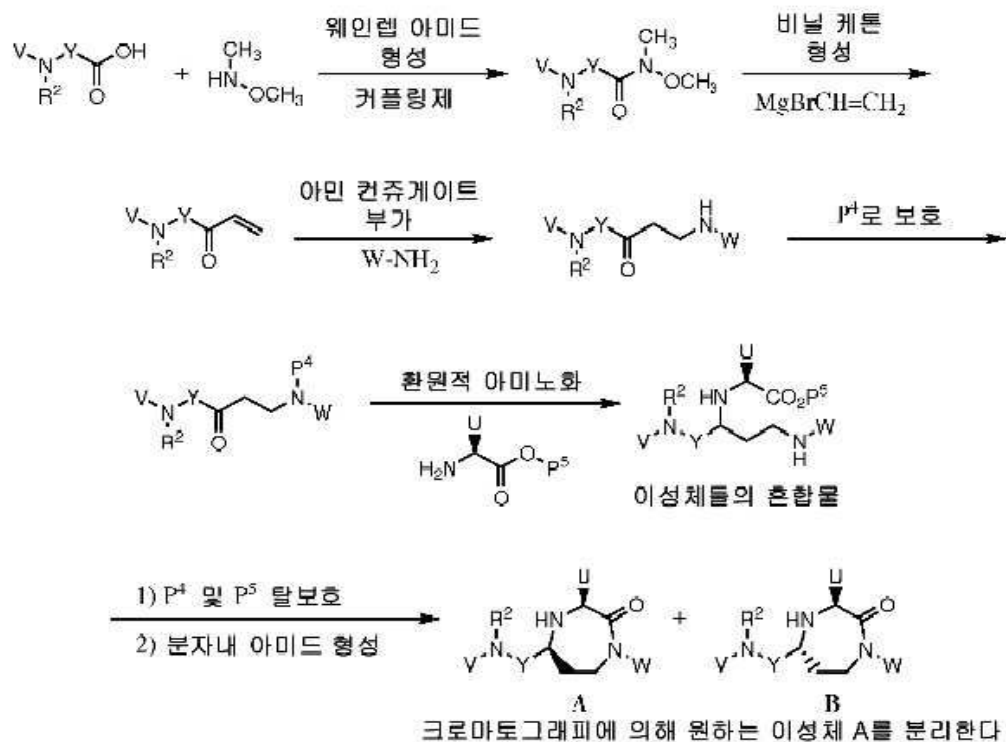
여기서, $U = ZR^4$, 그의 탈보호된 형태 또는 그의 전구체,
 $V = P^1$ 또는 R^1X , 및 $W = R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_r-$
 $V = R^1X, U = ZR^4$ 일 경우, 최종 생성물

[0263]

[0264]

반응식 2에서, 원하는 중간체 **A**의 대안적인 경로는 동일한 웨인렘 아마이드 형성, 비닐 그리냐르 부가, 및 아민 컨쥬게이트 부가로 시작된다. 이 시점에서, 2차 아민이 아민 보호기 P^4 로 보호된다. 이어서, 케톤이, 보호된 아미노 에스테르, $H_2NCH(U)-CO_2P^5$ 에 의해 환원적으로 아미노화되어, 부분입체 이성체들의 혼합물을 생성하며, 이들 부분입체 이성체들은 다음 반응 단계들을 통해 운반된다. P^4 및 P^5 보호기의 탈보호에 의해 환계가 생성되며, 이어서 표준 펩티드 커플링 시약을 사용하여 아마이드 결합 형성이 행해진다. 대안적으로, P^4 보호기가 제거되고, P^5 -보호 에스테르를 이용한 열 또는 염기-유도 환화(cyclization)에 의해 환화가 달성된다. 환화는 2가지 부분입체 이성체, **A** 및 **B**의 혼합물을 생성하며, 이로부터 바람직한 부분입체 이성체 **A**가 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

반응식 2: 분자간 환원적 아미노화를 통한 중간체 A의 합성



[0265]

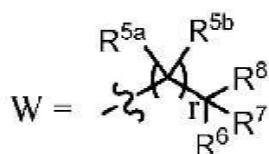
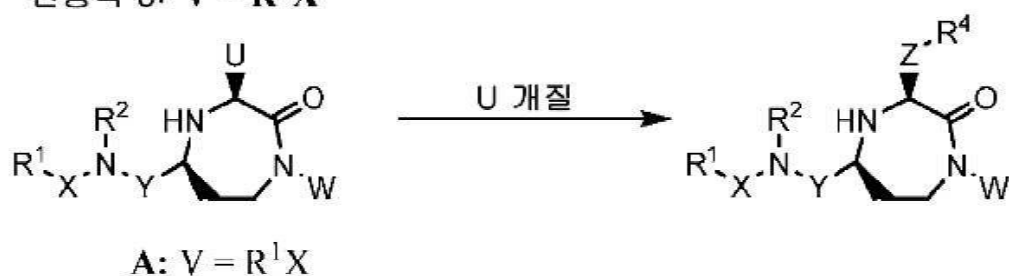
[0266]

핵심 중간체 A는 $U = ZR^4$ 이고 $V = R^1X$ 일 경우, 최종 생성물일 수 있지만, 달리 반응식 3, 반응식 4 및 반응식 5에 예시된 바와 같이 최종 생성물로 변환된다.

[0267]

$V = R^1X$ 인 반응식 3에서는, 최종 생성물이 U 측쇄의 개질, 예를 들어 P^3 보호기의 제거, 또는 P^3 보호기의 제거에 이어, 추가의 화학 개질에 의해 획득된다.

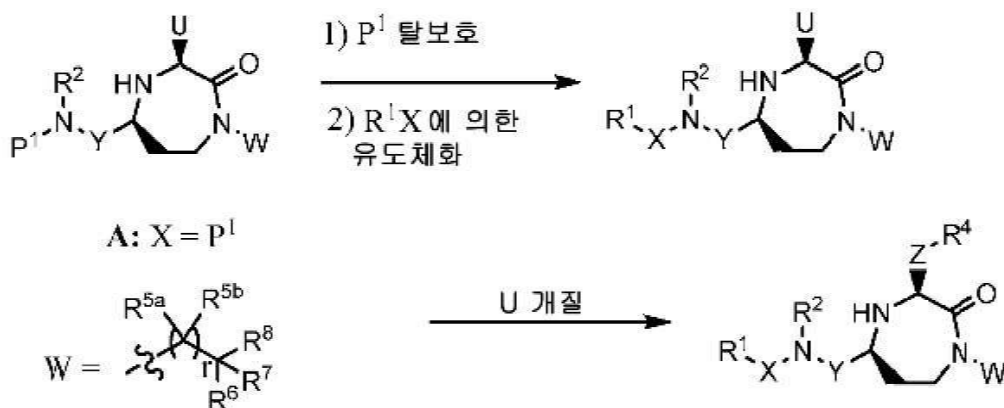
반응식 3: $V = R^1X$



[0268]

[0269] $V = P^1$ 인 반응식 4에서는, 최종 생성물이 P^1 보호기의 제거에 이어, R^1X 치환기의 도입에 의해 획득된다. $U = ZR^4$ 일 경우, 이는 최종 생성물을 생성한다. 대안적으로, 이어서, U 측쇄가 개질되어 반응식 3에서와 같이 최종 ZR^4 기를 생성한다.

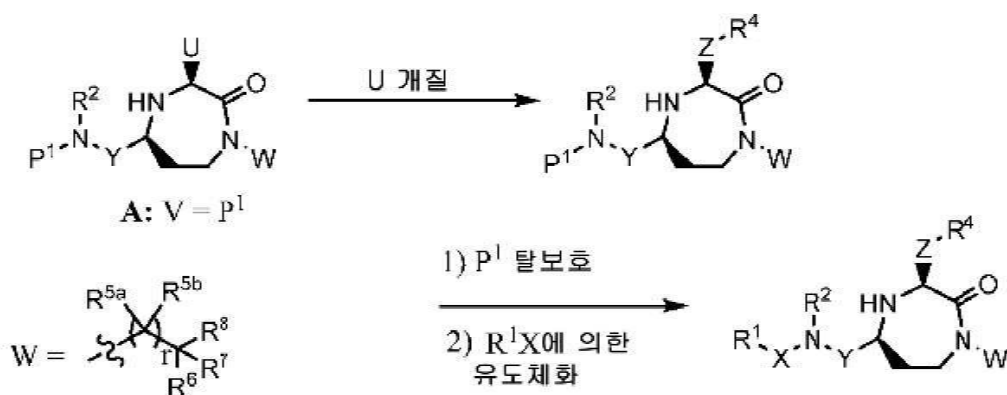
반응식 4: $V = P^1$



[0270]

[0271] $V = P^1$ 인 반응식 5에서는, 최종 생성물이 반응식 3에서와 같이, 먼저 U 측쇄를 개질하여 최종 ZR^4 기를 생성함으로써 획득된다. 이후, P^1 보호기의 제거가 행해지고, 이어서 R^1X 치환기가 도입된다.

반응식 5: $V = P^1$



[0272]

[0273] 또한, 필요하다면, 이들 반응 순서 동안, W 치환기를 개질하는 것이 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0274] 실시예

[0275] 하기의 실시예는 개시된 실시 형태들을 예시하고자 하며, 그들로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 하기에 기재된 것들 이외의 추가의 화합물을 상기에 논의된 바와 같은 하기에 기재된 반응식 또는 그의 적절한 변형 또는 변경을 이용하여 제조할 수 있다. 하기의 실시예에 기재된 모든 출발 물질은 구매가능하거나 당업자에 의해 용이하게 합성된다.

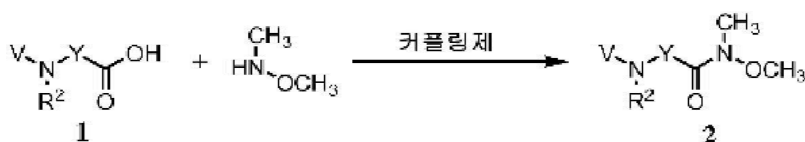
[0276] 계측

[0277] HPLC 분석은 UV에 의한 피크 검출을 이용하는, Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50 x 2.00mm 분석용 HPLC

컬럼을 가진 Agilent 1100 시리즈 정제 시스템 상에서 수행하였다. 표준 분석은 물 중 0.05% 트리플루오로아세트산(TFA)(용매 A) 및 90:10 아세토니트릴:물 중 0.05% TFA(용매 B)의 1mL/min 유속을 이용하였는데, 이때 9분에 걸쳐 5% B(초기) 내지 95% B의 구배를 사용하였다. 질량 스펙트럼은 Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS 3중 4중극 질량 분석계 상에서 실시하고, 이온 분무 질량 분석법(ISMS)에 의해 분석하였다. 분취 규모 HPLC는 Phenomenex Luna 10 μ C5 100A, 250 x 21.20 mm(20mg 규모), Phenomenex Luna 15 μ C8(2) 100A, 250 x 30.00 mm(50mg 규모), 또는 Phenomenex Luna 15 μ C8(2) 100A, 250 x 50.00 mm(100mg 규모) HPLC 컬럼을 사용하여, UV에 의한 피크 검출(Waters 모델 486 조절가능한 흡광도 검출기)을 이용하는 Waters Delta Prep 3000 HPLC 시스템 상에서 수행하였다. 용매 시스템은 물 중 0.05% TFA(용매 A) 및 90:10 아세토니트릴:물 중 0.05% TFA(용매 B)의 다양한 구배를 이용하였다.

[0278] 하기의 실시예 1 내지 실시예 6은 반응식 1 내지 반응식 5에 기재된 변환을 수행하기 위해서 따를 수 있는 일반적인 합성 절차를 제공한다. 이들 절차를 사용하여 상이한 최종 생성물을 제조하기 위해서는, 반응의 성질에 따라 출발 물질 상의 가변기(variable group)를 변화시키거나 시약들 중 하나 상의 가변기를 변화시키는 것이 필요하다. 일반적 절차를 읽는 것으로부터 당업자에게는, 상이한 최종 생성물을 생성하기 위해서 당해 절차에 사용되는 출발 물질 또는 시약을 변화시키는 방법이 명백할 것이다. 추가적으로, 출발 물질 및 시약에 따라서는, 원하는 최종 생성물의 가장 용이한 합성을 제공하기 위해서, 기재된 일반적 절차에 약간의 변경을 가하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다.

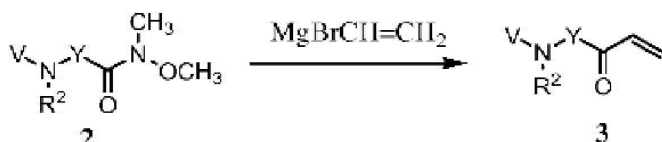
[0279] **실시예 1 - 일반적 절차 - 웨인렙 아마이드 형성**



[0280]

[0281] BOP 시약(100mmol) 및 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(100mmol)을 디클로로메탄(DCM)(100mL) 중 아미노산(1)(100mmol)의 교반된 용액에 첨가한다. 이어서, 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후, *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(100mmol) 및 DIPEA(100mmol)의 사전혼합된 용액을 첨가하고, 이어서 실온에서 하룻밤 교반한다. 이어서, DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(200mL)에 흡수시킨다. 이어서, 유기상을 1N HCl(3 x 100mL), H₂O(3 x 100mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(3 x 100mL) 및 염수(1 x 10mL)로 세척한다. 이어서, 유기상을 건조시키고(MgSO₄), EtOAc를 제거하여 백색 고형물 또는 오일로서 웨인렙 아마이드(2)를 생성한다.

[0282] **실시예 2 - 일반적 절차 - 웨인렙 아마이드에의 비닐 그리나르 부가에 의한 화학식 3의 α, β -불포화 케톤의 형성**

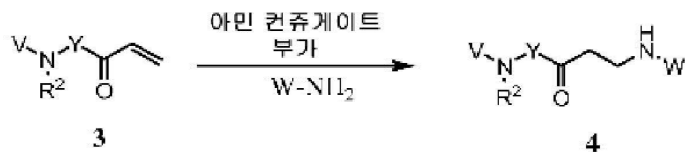


[0283]

[0284] 0°C에서 DCM(10mL) 중 웨인렙 아마이드(2)(15mmol)에 THF(45mL) 중 비닐 마그네슘 브로마이드(45mmol)를 첨가한다. 반응물을 2시간 동안 교반하고 HPLC에 의해 모니터링한다. 이어서, 반응물을 얼음 및 1M HCl(200mL)의 혼합물에 첨가함으로써 반응물을 급랭시킨다. 수성 혼합물을 DCM(3x 100mL)으로 추출하고, 이들 유기층을 합하고, 1M HCl(2x 200mL) 및 H₂O(3x 100mL)로 세척한다. 유기상을 건조시켜(MgSO₄) α, β -불포화 케톤(3)의 용액을 제공한다. α, β -불포화 케톤(3)은 회전 증발에 의해 분리할 수 있거나 또는 그것은 추가의 정제 없이 용액으로 사용될 수 있다. 의도가 용액으로의 α, β -불포화 케톤(3)을 사용하는 것이라면, 회전 증발에 의해 부피를 100mL까지 감소시키고 나중의 사용을 위해 저장한다.

[0285] **실시예 3 일반적 절차 - 화학식 3의 α, β -불포화 케톤에의 아민의 켄쥬게이트 부가에 의한 화학식 4의 화합물**

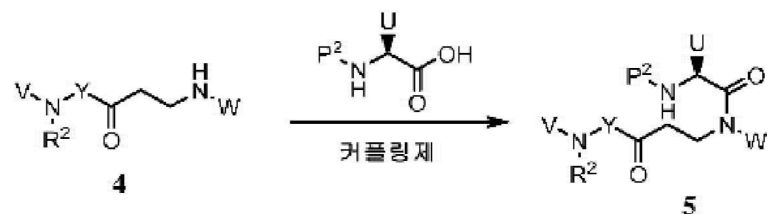
생성



[0286]

[0287] DCM(10mL) 중 아민 W-NH₂(7.4mmol)에 DCM(50mL) 중 α, β-불포화 케톤(3)(5.7mmol)의 용액을 첨가한다. 이 용액을 실온에서 15분 동안, 또는 분석이(3)의 전부가 소비되었음을 나타낼 때까지 교반한다. 화합물(4)의 용액을 정제 없이 후속 반응에 곧바로 사용한다.

[0288] **실시예 4 일반적 절차 - 아미노케톤(4)의 아실화**

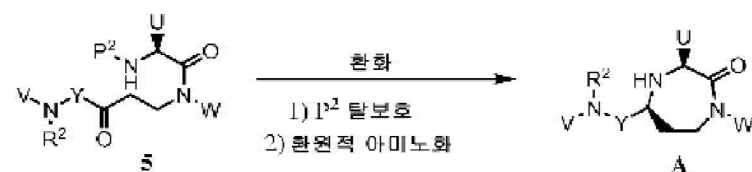


[0289]

[0290] 아민 산 P²-NHCH(U)-CO₂H(15mmol) 및 DIC(15mmol)를 10mmol의 컨쥬게이트 부가 부가물 4를 함유하는 DCM의 용액에 첨가한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 이어서 잔류물을 석유 스피릿:EtOAc 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 5를 생성한다.

[0291] 대안으로서, DIC를 HATU(15mmol) 및 DIPEA(15mmol)로 대체할 수 있다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)에 흡수시킨다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액(2 x 100mL), 포화 염화암모늄 용액(2 x 100mL) 및 염수(2 x 100mL)로 세척한다. 유기상을 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거한다. 잔류물을 석유 에테르:EtOAc 를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 5를 생성한다.

[0292] **실시예 5 일반적 절차 - P² 탈보호 및 환화**



[0293]

[0294] P² 보호기의 제거를 위해 채택되는 절차는 보호기의 정확한 성질에 따라 다를 것이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 대다수의 가능한 보호기가 사용될 수 있으며, 당업자는 당업계에 공지된 절차로부터, 임의의 특정 보호기를 제거하기 위한 적절한 절차를 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 그럼에도 불구하고, 독자를 돕기 위해서, 보다 일반적인 보호기들의 제거를 위한 일반적 절차를 제공한다.

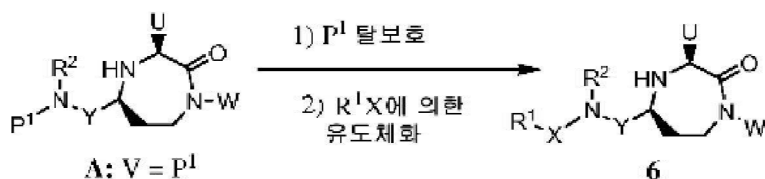
[0295] P² = Fmoc: DCM(3mL) 중 화합물 5(2mmol)에 디에틸아민(20mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서, DCM 및 디에틸아민을 회전 증발에 의해 제거한다. 이어서, DCM(5mL) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액(25mL)으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), DCM을 제거하여 환화된 생성물 A를 생성한다. 이것은 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제할 수도 있고, 정제 없이 사용할 수도 있다.

[0296] P² = Boc: DCM(3mL) 중 화합물 5(2mmol)에 TFA(3mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 이어

서, DCM 및 TFA를 회전 증발에 의해 제거한다. 이어서, DCM(5mL) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액(25mL)으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), DCM을 제거하여 환화된 생성물 **A**를 생성한다. 이것은 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제할 수도 있고, 정제 없이 사용할 수도 있다.

[0297] $P^2 = \text{Cbz}$: 2-프로판올(15mL) 중 조 생성물 **5**(1mmol) 및 5% Pd/C(200mg)의 혼합물을 수소(30psi) 하에서 실온에서 24시간 동안 진탕한다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 생성한다. 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(100% EtOAc)에 의한 정제를 사용하여 **A**를 생성할 수 있다.

[0298] **실시예 6 일반적 절차 - P^1 탈보호 및 R^1X 에 의한 유도체화**



[0299]

[0300] P^1 보호기의 제거를 위해 채택되는 절차는 보호기의 정확한 성질에 따라 다를 것이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 대다수의 가능한 보호기가 사용될 수 있으며, 당업자는 당업계에 공지된 절차로부터, 임의의 특정 보호기를 제거하기 위한 적절한 절차를 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 그럼에도 불구하고, 독자를 돕기 위해서, 보다 일반적인 보호기들의 제거를 위한 일반적 절차를 제공한다.

[0301] 탈보호, $P^1 = \text{Cbz}$:

[0302] 메탄올(5mL) 중 환화된 생성물 **A**(1mmol)에 촉매 Pd/C를 첨가한다. 반응물을 수소 분위기 하에서 하룻밤 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 회전 증발에 의해 제거하여 유리 아민을 생성한다. 이 아민은 정제 없이 다음 반응에 사용할 수 있다.

[0303] 탈보호, $P^1 = \text{Boc}$:

[0304] DCM(1mL) 중 환화된 생성물 **A**(1mmol)에 TFA(1mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하여 아민 TFA 염을 생성하며, 이것은 정제 없이 다음 반응에 사용할 수 있다.

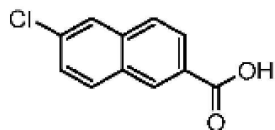
[0305] 탈보호, $P^1 = \text{Alloc}$:

[0306] DCM(6mL) 중 환화된 생성물 **A**(1mmol)에 1,3-디메틸바르비투르산(0.2mmol) 및 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 (10mg)을 첨가한다. 반응물을 진공화하고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. DCM을 감압 하에서 제거하여 조 유리 아민을 생성하며, 이것은 정제 없이 다음 반응에 사용할 수 있다.

[0307] $X = \text{C}(=\text{O})$ 일 때 R^1X 에 의한 유도체화:

[0308] DCM(5mL) 중 유리 아민(1mmol)에 DIPEA(1mmol), BOP 시약(1.5mmol) 및 산 성분 $R^1\text{CO}_2\text{H}$ (1.5mmol)를 첨가한다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 회전 증발 및 분취용 HPLC는 정제된 부가물을 생성한다.

[0309] **실시예 7 - 화합물 7 6-클로로-2-나프토산의 합성**



7

6-클로로-2-나프토산

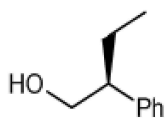
[0310]

[0311]

탈기된 DMF(45mL) 중 6-브로모-2-나프토산(3.0g, 11.47mmol), CuCl(11.7g, 114.64mmol) 및 CuI(2.19g, 11.50mmol)의 현탁액을 암소에서 아르곤 하에서 4시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 용액을 H₂O(200mL) 내로 디캔팅하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 500mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기층들을 H₂O(4 x 500mL)에 이어 염수(1 x 500mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH₃CN으로 분쇄(trituate)하고, 이어서 획득된 고형물을 EtOAc로부터 재결정하여 순백이 아닌(off-white) 고형물로서 순수한 생성물 7(2.2g, 93%)를 생성하였다. HPLC *t_R* 6.47분.

[0312]

실시예 8 - 화합물 8 (S)-2-페닐부탄올의 합성



8

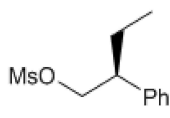
[0313]

[0314]

THF(50mL) 중 수소화붕소나트륨(2.36g, 62.4mmol)의 현탁액에 THF(40mL) 중 (S)-2-페닐부티르산(4.27g, 26.0mmol)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 기체의 발생이 중단될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이어서, THF(40mL) 중 요오드(6.60g, 26.0mmol)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 용액을 1N HCl 용액(280mL) 내로 서서히 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(250mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(150mL x 3)로 추출하고, 이어서 합한 유기층들을 포화 NaHCO₃(aq), 0.5M Na₂S₂O₃(aq) 및 염수로 세척하였다. 이 유기 용액을 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 생성하였다. 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc 4:1)에 의해 정제하여 정량적인 수율로 무색 오일로서 원하는 생성물 8을 생성하였다. HPLC *t_R* 5.24분.

[0315]

실시예 9 - 화합물 9 (S)-1-메실옥시-2-페닐부탄의 합성



9

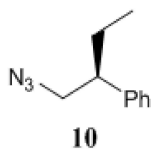
[0316]

[0317]

DCM(90mL) 중 알코올 8(3.9g, 26.0mmol) 및 트리에틸아민(5.5mL, 39.5mmol)의 혼합물에 DCM(30mL) 중 메탄설포닐 클로라이드(4.47g, 39.0mmol)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 1N HCl(70mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 수성층을 DCM(1 x 70mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 염수(150mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 무색 오일로서 조 생성물 9를 생성하였다. 이 조 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. HPLC *t_R* 6.48분.

[0318]

실시예 10 - 화합물 10 (S)-1-아지도-2-페닐부탄의 합성

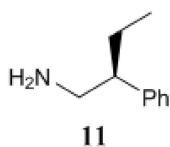


[0319]

[0320] DMF(60mL) 중 메실레이트 **9**(5.93g, 26.0mmol) 및 아지드화나트륨(5.7g, 78.0mmol)의 현탁액을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H₂O(200mL)로 희석하고, EtOAc(250mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 H₂O(4 x 150mL)에 이어 염수(150mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 생성하였다. 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(용출제로서 100% 석유에테르)에 의해 정제하여 무색 오일로서 순수한 아지드 생성물 **10**(4.03g, 88%)을 생성하였다.

[0321] HPLC *t_R* 7.67분.

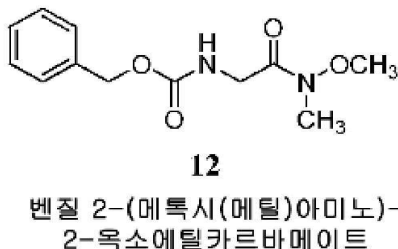
[0322] **실시예 11 - 화합물 11 (S)-2-페닐부틸아민의 합성**



[0323]

[0324] EtOAc(50mL) 중 아지드 **10**(4.0g, 22.8mmol) 및 린들러 촉매(1.5g)의 혼합물을 H₂(40psi) 하에서 실온에서 하룻밤 진탕하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 담황색 오일로서 아민 조 생성물 **11**(3.4g, 100%)을 생성하였다. 이 조 생성물은 추가의 정제 없이 건주게이트 부가 반응에 사용하였다. MS(ESI) 150(M+1); HPLC *t_R* 1.84분.

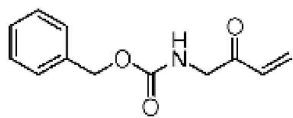
[0325] **실시예 12 - 화합물 12 벤질 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트의 합성**



[0326]

[0327] DCM(100mL) 중 Cbz-글리신(10g, 47.8mmol, Aldrich)에 BOP 시약(21.5g, 48.6mmol) 및 DIPEA(6.5mL, 46.0mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 실온에서 교반 후, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.9g, 50.2mmol) 및 DIPEA(6.5mL, 46.0mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)에 흡수시켰다. 유기상을 물(3x 100mL), 포화 중탄산나트륨 용액(3x 100mL), 물(3x 100mL), 1M 염산(3x 100mL), 염수(3x 100mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(황산마그네슘), EtOAc를 제거하여 백색 고형물로서 웨인랩 아마이드 **12**(7.78g, 64%)를 생성하였다.

[0328] **실시예 13 - 화합물 13 벤질 2-옥소부트-3-에닐카르바메이트의 합성**



13

벤질 2-옥소부트-3-에닐카르바메이트

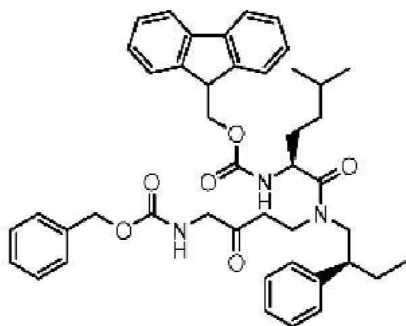
[0329]

[0330]

0℃에서 DCM(10mL) 중 웨인렘 아마이드 **12**(3.89g, 15.42mmol)에 THF(45mL) 중 비닐 마그네슘 브로마이드(45mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응물을 얼음 및 1M 염산(200mL)의 혼합물에 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM(3x 100mL)으로 추출하고, 1M 염산(2x 200mL) 및 물(3x 100mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(황산마그네슘), 회전 증발에 의해 부피를 100mL까지 감소시켰다. α, β-불포화 케톤 **13**을 저장하고, 정제 없이 용액으로 사용하였다.

[0331]

실시예 14 - 화합물 **14** (S)-9-플루오레닐메틸 7-[(S)-2-페닐부틸]-2-메틸-15-페닐-6,10,13-트리옥소-14-옥사-7,12-디아자옥타데칸-5-일카르바메이트의 합성



14

(S)-9-플루오레닐메틸 7-[(S)-2-페닐부틸]-2-메틸-15-페닐-6,10,13-트리옥소-14-옥사-7,12-디아자옥타데칸-5-일카르바메이트

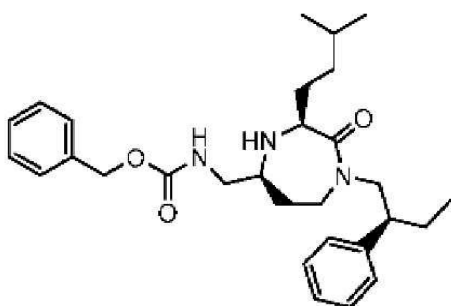
[0332]

[0333]

DCM(3mL) 중 (S)-페닐부틸아민(0.14g, 0.9mmol)에 DCM(7.5mL) 중 α, β-불포화 케톤 **13**(0.9mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반 후, Fmoc-L-호모류신(0.4g, 1.09mmol) 및 DIC(0.18mL, 1.16mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 1:1 내지 0:1 석유 에테르:EtOAc)에 의해 정제하여 **14**(0.54g, 84%)를 생성하였다.

[0334]

실시예 15 - 화합물 **15** 벤질((3S,5S)-3-이소펜틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트의 합성



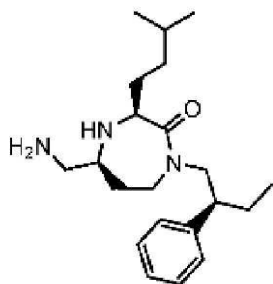
15

벤질 ((3S,5S)-3-이소펜틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트 1-(2,2-디페닐에틸)-1,4-디아제판-2-온

[0335]

[0336] DCM(3mL) 중 화합물 **14**(0.54g, 0.75mmol)에 디에틸아민(1.5mL, 14.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DCM 및 디에틸아민을 회전 증발에 의해 제거하였다. DCM(5mL) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.2g, 0.94mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액(25mL)으로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), DCM을 제거하여 환화된 생성물을 생성하였으며, 이것을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:EtOAc)에 의해 정제하여 0.32g(89 %)의 **15**를 생성하였다.

[0337] **실시예 16 - 화합물 16 (3S,5S)-5-(아미노메틸)-3-이소펜틸-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-2-온의 합성**



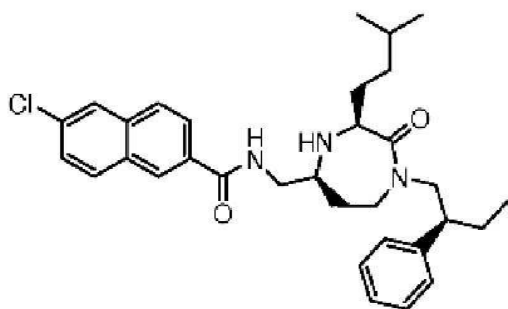
16

(3S,5S)-5-(아미노메틸)-3-이소펜틸-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-2-온

[0338]

[0339] 메탄올(5mL) 중 환화된 생성물 **15**(0.32g, 0.67mmol)에 촉매 Pd/C를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 회전 증발에 의해 제거하여 아민 **16**(0.23g, 100%)을 생성하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0340] **실시예 17 - 화합물 17 6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소펜틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드의 합성**



17

6-클로로-N-(((3S,5S)-3-이소펜틸-2-옥소-1-((S)-2-페닐부틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-2-나프트아미드

[0341]

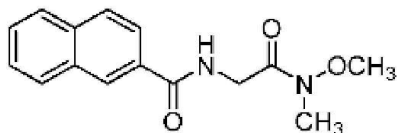
[0342] DCM(1mL) 중 아민 **16**(0.12mg, 0.34mmol)에 DIPEA(0.1mL, 0.57mmol), BOP 시약(0.16g, 0.36mmol) 및 6-클로로-2-나프트산(0.07g, 0.34mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 32.0mg(18%)의 **17**를 생성하였다. DCM(15mL) 중 TFA 염(30mg)을 포화 중탄산나트륨 용액(15mL)으로 세척하였다. DCM을 제거하고, 1M HCl(2mL) 및 아세트니트릴(2mL)을 첨가하였다. 동결 건조에 의해 용매를 제거하여 HCl 염으로서 24mg의 **17**를 생성하였다. MS (ESI) 534.4 (M+1); HPLC t_R 7.64분.

[0343] NMR: 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.08-7.75 (m, 5H), 7.41 (dd, $J=8.8$, 2.0Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 3H), 0.81-0.76 (m, 9H).

[0344] NMR: ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 167.6, 142.4, 135.5, 133.7, 130.8 (2C), 130.6, 128.7 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 127.8, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 125.1, 56.6, 46.7, 46.5, 35.3, 32.2, 29.6, 28.9, 28.0, 26.6, 22.9, 22.6, 22.3, 14.3, 12.1

[0345] UV: $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$, $\epsilon = 34100$; $\lambda_2 = 287 \text{ nm}$, $\epsilon = 5750$

[0346] 실시예 18 - 화합물 18 N-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-나프트아미드의 합성



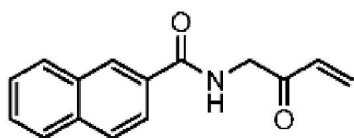
18

N-(2-(메톡시(메틸)아미노)-
2-옥소에틸)-2-나프트아미드

[0347]

[0348] DCM(70mL) 중 2-나프토산(5.8g, 33.7mmol), 2-아미노-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(Gly 웨인랩 아미드; 실시예 22의 대안적인 절차에서와 같이 Boc-Gly 웨인랩 아미드 27로부터 제조됨)(3.8g, 32.1mmol) 및 DIPEA(12.0mL, 68.9mmol)의 혼합물에 실온에서 한번에 BOP(14.9g, 33.7mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하였다. 유기층을 염수(5 x 60mL) 및 1 N HCl(2 x 30mL)로 세척하고, MgSO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 18을 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0349] 실시예 19 - 화합물 19 N-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-나프트아미드의 합성



19

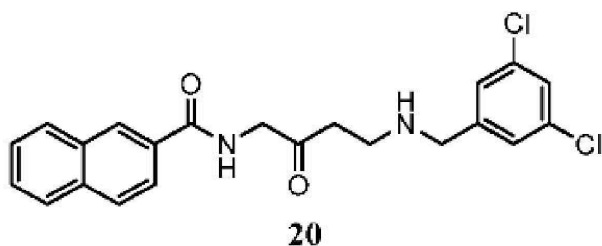
N-(2-옥소부트-3-에닐)-
2-나프트아미드

[0350]

[0351] 건조 THF(10mL) 중 18(3.5g, 12.85mmol)의 용액에 THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1M, 31mL)을 0°C 에서 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 얼음같이 찬 1N HCl 용액(50mL) 내로 부었다. 수성층을 DCM(3 x 80mL)으로 추출하고, 합한 유기층들을 MgSO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 α, β -불포화 케톤 19를 생성하였다.

[0352] MS (ESI) 240 ($\text{M}+1$); HPLC t_R 5.46분.

[0353] 실시예 20 - 화합물 20 N-(4-(3,5-디클로로벤질아미노)-2-옥소부틸)-2-나프트아미드의 합성



**N-(4-(3,5-디클로로벤질아미노)-
2-옥소부틸)-2-나프트아미드**

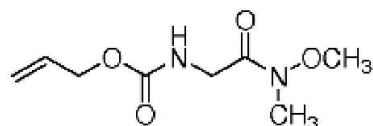
[0354]

[0355]

DCM(0.2mL) 중 3,5-디클로로벤질아민(12mg, 0.068mmol)의 용액에 실온에서 DCM(0.5mL) 중 α, β -불포화 케톤 19(13mg, 0.054mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 α, β -불포화 케톤 전부가 소비될 때까지(1시간 이내) 교반하였으며, 이어서 이것은 정제 없이 아실화/환화 반응에 사용하였다. **MS (ESI)** 415 (M+1); **HPLC** t_R 6.00분.

[0356]

실시예 21 - 화합물 21 알릴 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트의 합성



21

**알릴 2-(메톡시(메틸)-
아미노)-2-옥소에틸카르바메이트**

[0357]

[0358]

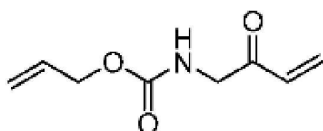
DCM(20mL) 중 Alloc-글리신(1.45g, 9.1mmol)에 BOP 시약(3.3g, 7.46mmol) 및 DIPEA(1.5mL, 10.7mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 실온에서 교반 후, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.8g, 8.2mmol) 및 DIPEA(1.5mL, 10.7mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)에 흡수시켰다. 유기상을 물(3x 100mL), 포화 중탄산나트륨 용액(3x 50mL), 물(3x 50mL), 1M 염산(3x 50mL), 염수(3x 50mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(황산마그네슘), EtOAc를 제거하여 백색 고형물로서 웨인랩 아마이드 21(0.43g, 23%)을 생성하였다.

[0359]

대안적으로, DCM(5mL) 및 TFA(3mL) 중 *tert*-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트 27(Boc-Gly 웨인랩 아마이드, 1.4g, 6.4mmol)을 실온에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거한 후, DCM(20mL)에 이어 DIPEA를 염기성이 될 때까지 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 알릴 클로로포르메이트를 첨가하였다(1.4mL, 13.2mmol). 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 염산으로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 석유 에테르:EtOAc(1:1 내지 0:1)를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 웨인랩 아마이드 21(0.86g, 66%)을 생성하였다.

[0360]

실시예 22 - 화합물 22 알릴 2-옥소부트-3-에닐카르바메이트의 합성



22

**알릴 2-옥소부트-3-
에닐카르바메이트**

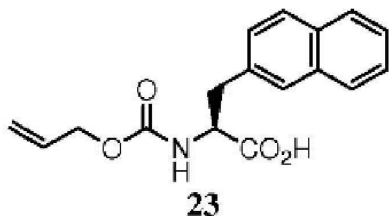
[0361]

[0362]

0°C에서 DCM(5mL) 중 웨인랩 아마이드 21(0.43g, 2.1mmol)에 THF(10mL) 중 비닐 마그네슘 브로마이드(10mmol)를

첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응물을 얼음 및 1M 염산(100mL)의 혼합물에 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM(3x 50mL)으로 추출하고, 1M 염산(2x 100mL) 및 물(3x 50mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(황산마그네슘), 회전 증발에 의해 부피를 50mL까지 감소시켰다. α, β -불포화 케톤 **22**를 저장하고, 추가의 정제 없이 용액으로 사용하였다.

[0363] **실시예 23 - 화합물 23 (S)-2-(알릴옥시카르보닐아미노)-3-(나프탈렌-2-일)프로판산의 합성**



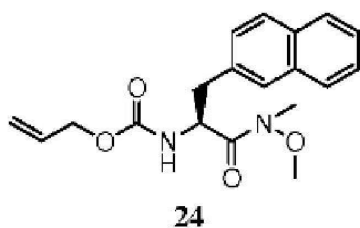
23
((S)-2-(알릴옥시카르보닐아미노)-3-(나프탈렌-2-일)프로판산

[0364]

[0365] H₂O(50mL) 중 L-3-(2-나프틸)알라닌 하이드로클로라이드(5.0g, 19.8mmol), Na₂CO₃(7.3g, 69.3mmol) 및 1,4-디옥산(30mL)의 교반된 혼합물에 0°C에서 알릴클로로포르메이트(2.1mL, 19.8mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트(50mL)로 희석하고, 0°C에서 pH 2로 산성화하였다. 수성상을 에틸아세테이트(3 x 20mL)로 추출하고, 합한 유기상을 H₂O(50mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 무색 오일로서 Alloc-2NaI-OH **23**(5.8g, 97%)을 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0366] HPLC t_R 6.60분.

[0367] **실시예 24 - 화합물 24 (S)-알릴 1-(메톡시(메틸)아미노)-3-(나프탈렌-2-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트의 합성**

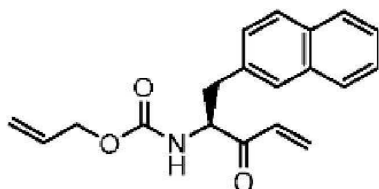


24
(S)-알릴 1-(메톡시(메틸)아미노)-3-(나프탈렌-2-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트

[0368]

[0369] DCM(10mL) 중 산 **23**(5.84g, 19.5mmol), DIPEA(3.7mL, 2.09mmol) 및 BOP(8.63g, 19.5mmol)의 교반된 혼합물에 실온에서 DCM(10mL) 중 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.9g, 19.5mmol) 및 DIPEA(7.3mL, 41.6mmol)의 사전혼합된 용액을 첨가하였다. 16시간 동안 교반을 계속하였으며, 반응 혼합물을 1N HCl(3 x 60mL), H₂O(3 x 60mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(3 x 60mL) 및 염수(60mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 용출제로서 석유 에테르 중 20% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제를 행하여 무색 오일로서 웨인랩 아마이드 **24**(4.83g, 71%)를 생성하였다. MS (ESI) 343 (M+1); HPLC t_R 7.07분.

[0370] **실시예 25 - 화합물 25 (S)-알릴 1-(나프탈렌-2-일)-3-옥소펜트-4-엔-2-일카르바메이트의 합성**



25

(S)-알릴 1-(나프탈렌-2-일)-3-옥소펜트-4-엔-2-일카르바메이트

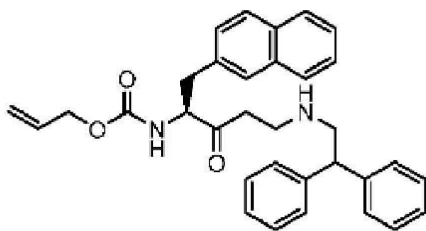
[0371]

[0372]

0℃에서, THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(11.5mL, 1 M)을 교반하면서 질소 하에서 웨인랩 아미드 **24**(1.58g, 4.62mmol)에 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반되게 하고, 1N HCl/얼음 혼합물(50mL) 내로 부었다. 수성 혼합물을 DCM(3x 20mL)으로 추출하고, 합한 DCM 추출물을 1N HCl(50mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(50mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 α,β-불포화 케톤 **25**(1.14g, 80%)를 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) 310 (M+1); HPLC *t_R* 7.51분.

[0373]

실시예 26 - 화합물 **26** (S)-알릴 5-(2,2-디페닐에틸아미노)-1-(나프탈렌-2-일)-3-옥소펜탄-2-일카르바메이트의 합성



26

(S)-알릴 5-(2,2-디페닐에틸아미노)-1-(나프탈렌-2-일)-3-옥소펜탄-2-일카르바메이트

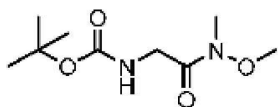
[0374]

[0375]

DCM(55mL) 중 2,2-디페닐에틸아민(0.45g, 2.3mmol)의 교반된 용액에 비닐 케톤 **25**(0.71g, 2.3mmol)를 한번에 첨가하였다. 2시간 동안 교반을 계속하였으며, 반응 혼합물을 정제 없이 아실화/환화 반응에 사용하였다. MS(ESI) 507 (M+1); HPLC *t_R* 7.22분.

[0376]

실시예 27 - 화합물 **27** tert-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트(Boc-Gly 웨인랩 아미드)의 합성



27

tert-부틸 2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트

[0377]

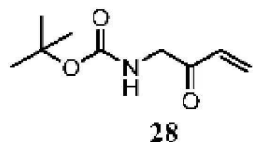
[0378]

DCM(20mL) 중 Boc-Gly-OH(20g, 114.1mmol), DIPEA(19.8mL, 114.1mmol) 및 BOP(50.5g, 114.1mmol)의 교반된 혼합물에 실온에서 DCM(20mL) 중 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(11.2g, 114.1mmol) 및 DIPEA(19.8mL, 114.1mmol)의 사전혼합된 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 이어서 1N HCl(3 x 120mL), H₂O(3 x 120mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(3 x 120mL) 및 염수(40mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 백색 고형물로서 **27**(20g, 80%)을 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없

이 다음 단계에 사용하였다.

[0379] MS(ESI) 219 (M+1); HPLC t_R 4.12분.

[0380] 실시예 28 - 화합물 28 tert-부틸 2-옥소부트-3-에닐카르바메이트의 합성

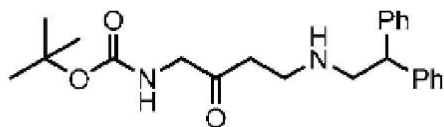


28
tert-부틸 2-옥소부트-3-에닐카르바메이트

[0381]

[0382] 0℃에서, THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(184mL, 1M)을 교반하면서 질소 하에서 웨인랩 아미드 **27**(20g, 91.6mmol)에 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반되게 하고, 1N HCl/얼음 혼합물(400mL) 내로 부었다. 수성 혼합물을 DCM(5 x 100mL)으로 추출하고, 합한 DCM 추출물을 1N HCl(2 x 100mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 이어서 MgSO₄에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 담황색 오일로서 케톤 **28**(12.9g, 76%)을 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI) 186 (M+1); HPLC t_R 4.19분.

[0383] 실시예 29 - 화합물 29 tert-부틸 4-(2,2-디페닐에틸아미노)-2-옥소부틸카르바메이트의 합성

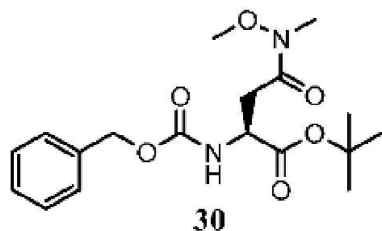


29
tert-부틸 4-(2,2-디페닐에틸아미노)-
2-옥소부틸카르바메이트

[0384]

[0385] DCM(10mL) 중 2,2-디페닐에틸아민(0.33g, 1.66mmol)의 교반된 용액에 실온에서 α, β-불포화 케톤 **28**(0.31g, 1.66mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반을 계속하였으며; **29**의 조 반응 혼합물은 정제 없이 아실화/환화 반응에 사용하였다. MS(ESI) 383 (M+1); HPLC t_R 5.98분.

[0386] 실시예 30 - 화합물 30 (S)-tert-부틸 3-메틸-4,8-디옥소-10-페닐-2,9-디옥사-3,7-디아자데칸-6-카르복실레이트의 합성



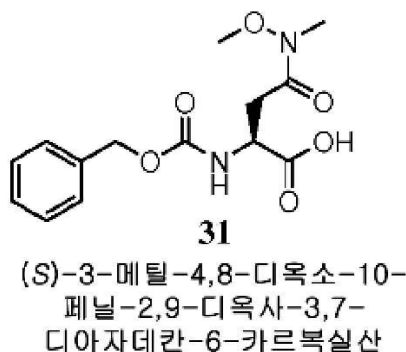
30
(S)-tert-부틸 3-메틸-4,8-
디옥소-10-페닐-2,9-디옥사-3,7-
디아자데칸-6-카르복실레이트

[0387]

[0388] DCM(150mL) 중 Cbz-L-Asp-OtBu DCHA 염(10.1g, 20.0mmol), N,O-디메틸하이드록실아민-HCl(5.9g, 60.5mmol) 및 DIPEA(12.0mL, 68.9mmol)의 현탁액에 실온에서 한번에 BOP(10.6g, 24.0mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 3

시간 동안 교반하고, 이어서 H₂O(100mL)를 첨가하였다. 유기층을 1 N HCl(2 x 100mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(2 x 100mL) 및 염수(3 x 100mL)로 세척하고, 이어서 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 생성하였다. 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(PET 에테르/ EtOAc 1:2)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **30**(6.4g, 87%)을 생성하였다. **MS (ESI)** 367 (M+1); HPLC *t_R* 6.87분.

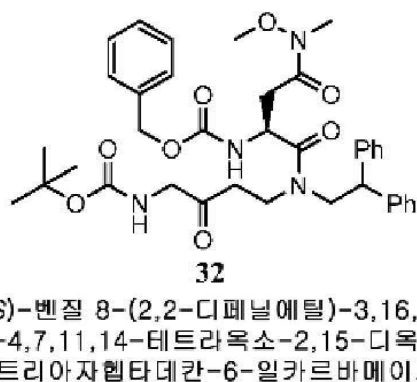
[0389] **실시예 31** 화합물 **31** (S)-3-메틸-4,8-디옥소-10-페닐-2,9-디옥사-3,7-디아자데칸-6-카르복실산의 합성



[0390]

[0391] 화합물 **30**(300mg, 0.82mmol)을 TFA/DCM(1:1) 용액(2mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM(10mL)에 재용해시켰다. 이 용액을 1N HCl(1 x 10mL)로 세척하고, 유기층을 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 **31**(235mg, 92%)을 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. **MS(ESI)** 311(M+1); HPLC *t_R* 4.96분.

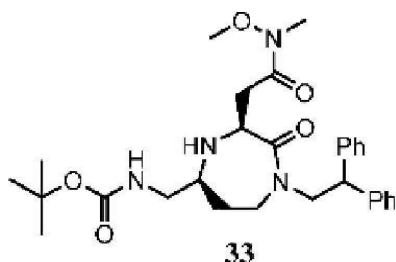
[0392] **실시예 32** - 화합물 **32** (S)-벤질 8-(2,2-디페닐에틸)-3,16,16-트리메틸-4,7,11,14-테트라옥소-2,15-디옥사-3,8,13-트리아자헵타데칸-6-일카르바메이트의 합성



[0393]

[0394] 화합물 **32**를 실시예 14의 절차에 따라 화합물 **29** 및 화합물 **31**로부터 제조하였다. **MS (ESI)** 675 (M+1); HPLC *t_R* 8.31분.

[0395] **실시예 33** - 화합물 **33** tert-부틸 ((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트의 합성



33
tert-부틸 ((3*S*,5*S*)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트

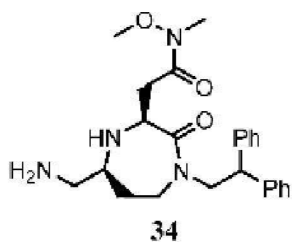
[0396]

[0397]

2-프로판올(15mL) 중 조 생성물 **32**(350mg) 및 5% Pd/C(200mg)의 혼합물을 수소(30psi) 하에서 실온에서 24시간 동안 진탕하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 생성하였다. 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(100%의 EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 **33**(3단계에 걸쳐 175mg, 65%)을 생성하였다. MS (ESI) 525 (M+1); HPLC t_R 6.24분.

[0398]

실시예 34 - 화합물 **34** 2-((2*S*,7*S*)-7-(아미노메틸)-4-(2,2-디페닐에틸)-3-옥소-1,4-디아제판-2-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드의 합성



34
2-((2*S*,7*S*)-7-(아미노메틸)-4-(2,2-디페닐에틸)-3-옥소-1,4-디아제판-2-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드

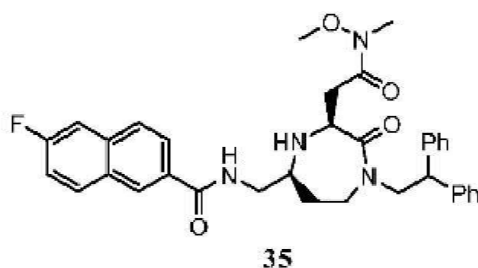
[0399]

[0400]

화합물 **33**(175mg, 0.333mmol)을 TFA/DCM(1:1) 용액(1mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc(20mL)에 재용해시켰다. 포화 NaHCO₃ 수용액(10mL) 및 염수(10mL)를 상기 용액에 첨가하고, 수성층을 EtOAc(9 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층들을 MgSO₄에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 황색 고형물로서 조 생성물 **34**(120mg, 85%)를 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) 425 (M+1); HPLC t_R 5.20분.

[0401]

실시예 35 - 화합물 **35** *N*-(((3*S*,5*S*)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-플루오로-2-나프트아미드의 합성



35
N-(((3*S*,5*S*)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(2-(메톡시(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-플루오로-2-나프트아미드

[0402]

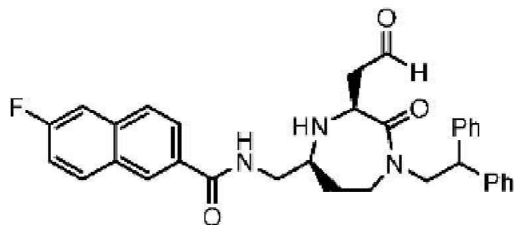
[0403]

DCM(4mL) 중 **34**(50mg, 0.118mmol) 및 6-플루오로-2-나프토산(27mg, 0.142mmol)의 용액에 실온에서 DIC(22 μ L, 0.142mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성

물을 생성하였다. (석유 에테르:EtOAc(1:1)에 이어 EtOAc로 용출하는) 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고형물로서 **35**(29mg, 41%)를 생성하였다. **MS (ESI)** 597 (M+1); HPLC t_R 6.75분.

[0404]

실시예 36 - 화합물 36 N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-플루오로-2-나프트아미드의 합성



36

N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)-6-플루오로-2-나프트아미드

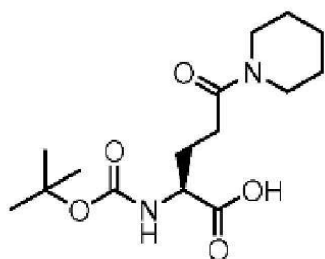
[0405]

[0406]

건조 THF(1mL) 중 **35**(29mg, 0.049mmol)의 용액에 실온에서 한번에 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (38mg, 0.145mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 현탁액을 차가운(0℃) 0.4 M KHSO_4 수용액(2mL, 0.8mmol) 내로 서서히 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 3mL)로 추출하고, 합한 유기층들을 1 N HCl(3 x 6mL), 포화 NaHCO_3 수용액(1 x 6mL), 및 염수(1 x 6mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 MgSO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 **36**(24mg, 91%)을 생성하였다. **MS (ESI)** 538 (M+1); HPLC t_R 6.41분.

[0407]

실시예 37 - Boc-L-Glu(피페리딘)-OH 37 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-5-(피페리딘-1-일)펜탄산의 합성



37

(S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소-5-(피페리딘-1-일)펜탄산

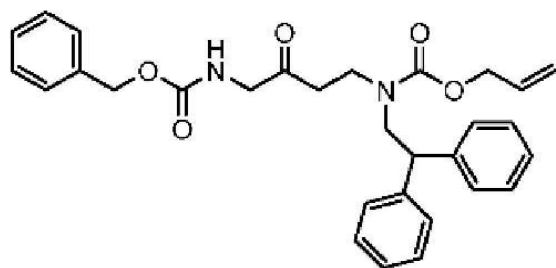
[0408]

[0409]

HATU(2.5g) 및 DIPEA(1.5mL)를 DCM(50mL) 중 Boc-L-Glu(OH)-OBn(2.0g)에 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 피페리딘(0.7mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 중탄산나트륨 용액(2x), 포화 NH_4Cl (2x), 염수(2x)로 세척하고, MgSO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 2.9g의 Boc-L-Glu(피페리딘)-OBn을 생성하였다. 벤질 에스테르(0.6g)를 촉매 Pd/C를 포함한 EtOH(15mL)에 용해시키고, 1시간 동안 수소화하고, 셀라이트에서 여과하고, EtOH를 회전 증발에 의해 증발시켜 0.51g의 **37**을 생성하였다.

[0410]

실시예 38 - 화합물 38 1-페닐-9-(2,2-디페닐에틸)-3,6,10-트리옥소-2,11-디옥사-4,9-디아자테트라데크-13-엔의 합성



38

1-페닐-9-(2,2-디페닐에틸)-3,6,10-트리옥소-2,11-디옥사-4,9-디아자테트라데크-13-엔

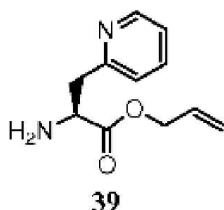
[0411]

[0412]

2,2-디페닐에틸아민(412mg, 2.09mmol)을 DCM(40mL) 중 Cbz-비닐케톤 **13**(1.9mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후, Alloc-Cl(0.41mL, 3.80mmol) 및 DIPEA(0.99mL, 5.70mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 증발 건조시켜 갈색 오일을 생성하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 겔, 석유 에테르/EtOAc)에 의해 정제하여 815mg의 **38**을 생성하였다.

[0413]

실시예 39 - 화합물 39 (S)-알릴 2-아미노-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트의 합성



39

(S)-알릴 2-아미노-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트

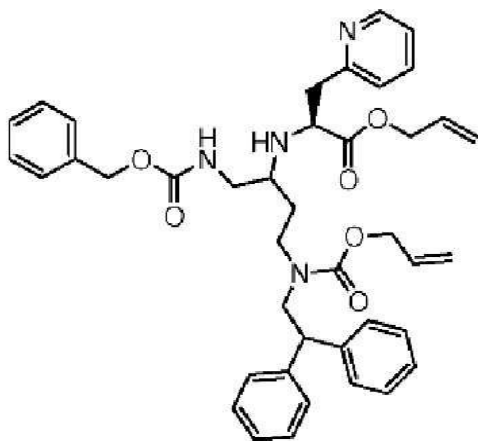
[0414]

[0415]

DCM(12mL) 중 Boc-L-3-(2-피리딜)-Ala-OH(810mg, 3.04mmol)의 용액에 알릴 알코올(0.31mL, 4.56mmol)에 이어 HATU(1736mg, 4.57mmol) 및 DIPEA(0.79mL, 4.57mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반 후, 이 용액을 농축시키고, 혼합물의 절반을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 겔, 석유 에테르/EtOAc)에 의해 정제하여 670mg의 Boc-L-3-(2-피리딜)-Ala-O알릴을 생성하였다. 이 생성물의 분액(290mg, 0.95mmol)을 DCM(3mL) 및 TFA(3mL)에 용해시키고, 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 농축시키고, 이어서 DCM을 첨가하고, 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 증발 건조시켜 무색 오일로서 **39**(280mg)를 생성하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0416]

실시예 40 - 화합물 40 (2S)-알릴 2-(9-(2,2-디페닐에틸)-3,10-디옥소-1-페닐-2,11-디옥사-4,9-디아자테트라데크-13-엔-6-일아미노)-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트의 합성



40

(2S)-알릴 2-(9-(2,2-디페닐에틸)-3,10-디옥소-1-페닐-2,11-디옥사-4,9-디아자테트라데크-13-엔-6-일아미노)-3-(피리딘-2-일)프로파노에이트

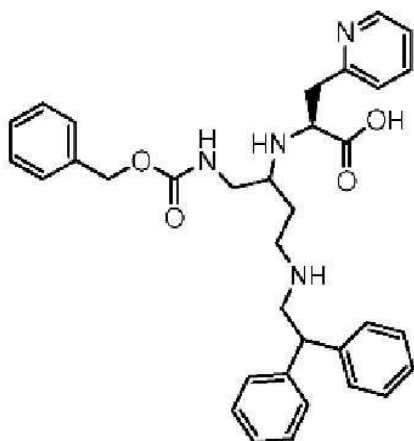
[0417]

[0418]

DCM(6.7mL) 중 보호된 아미노케톤 **38**(474mg, 0.95mmol), L-3-(2-피리딜)-Ala-O알릴 **39**(0.95mmol) 및 NaBH(OAc)₃(403mg, 1.90mmol)를 17시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃를 첨가하고, DCM(3x)으로 추출하였으며, 유기 추출물들을 합하고, 포화 NaHCO₃ 및 H₂O로 세척하고, MgSO₄에서 건조시키고, 증발 건조시켜 담황색 오일로 서(부분입체 이성체들의 혼합물로서) **40**(810mg)을 생성하였으며, 이것은 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0419]

실시예 41 - 화합물 **41** (2S)-2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(2,2-디페닐에틸아미노)부탄-2-일아미노)-3-(피리딘-2-일)프로판산의 합성



41

(2S)-2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(2,2-디페닐에틸아미노)부탄-2-일아미노)-3-(피리딘-2-일)프로판산

[0420]

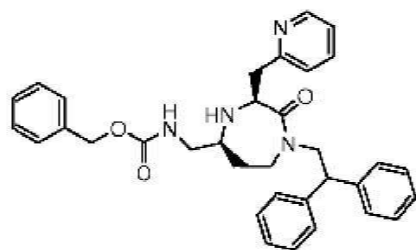
[0421]

Alloc/알릴 보호된 유도체 **40**(656mg, 0.95mmol)을 DCM(10mL)에 용해시키고, 이 용액을 진공 하에서 탈기하였다. 1,3-디메틸바르비투산(296mg, 1.90mmol) 및 촉매 Pd(PPh₃)₄(220mg, 0.19mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하여 탈보호된 **41**의 용액을 생성하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0422]

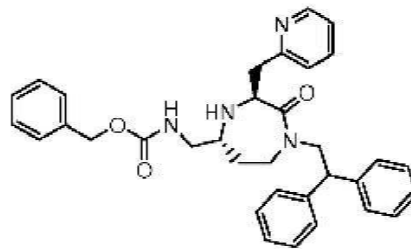
실시예 42 - 화합물 **42** 및 화합물 **43**: 벤질 ((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트 및 벤질 ((3S,5R)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판

-5-일)메틸카르바메이트의 합성



42

벤질 ((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트



43

벤질 ((3S,5R)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸카르바메이트

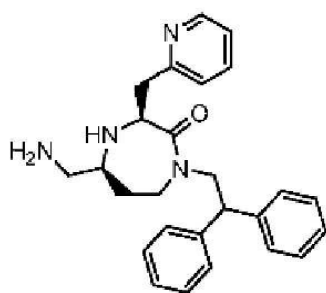
[0423]

[0424]

DCM(10mL) 중 조 보호된 **41**(0.95mmol)에 HATU(541mg, 1.43mmol)에 이어 DIPEA(0.50mL, 2.85mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 이 용액을 세척하고(포화 NaHCO₃, 염수), 건조시키고(MgSO₄), 증발시켰다. 2가지 부분입체 이성체 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂ 겔, 석유 에테르/EtOAc)에 의해 분리하여 260mg의 보다 조기에 용리하는 (3S,5S) 이성체 **42** 및 175mg의 보다 나중에 용리하는 (3S,5R) 이성체 **43**을 생성하였다.

[0425]

실시예 43 - 화합물 **44** ((3S,5S)-5-(아미노메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-2-온)의 합성



44

((3S,5S)-5-(아미노메틸)-1-(2,2-디페닐에틸)-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-2-온

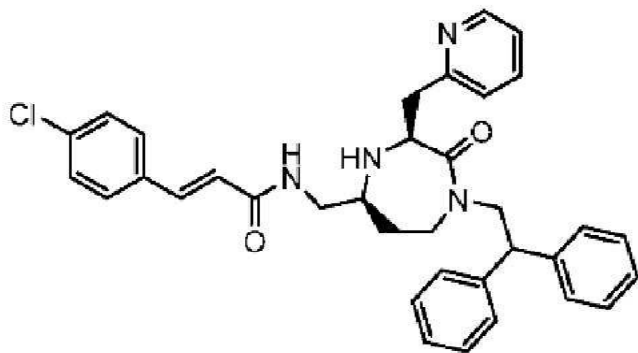
[0426]

[0427]

바람직한 부분입체 이성체 **42**의 Cbz 기를 하룻밤 EtOAc/메탄올 중 **42**(35mg) 및 Pd/C(50mg)의 현탁액의 수소화(H₂, 1 atm)에 의해 제거하였다. 이 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시켜 무색 오일(25mg)로서 **44**를 생성하였다.

[0428]

실시예 44 - 화합물 **45** (E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드의 합성



45

(E)-3-(4-클로로페닐)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-
디페닐에틸)-2-옥소-3-(피리딘-2-일메틸)-1,4-
디아제판-5-일)메틸)아크릴아미드

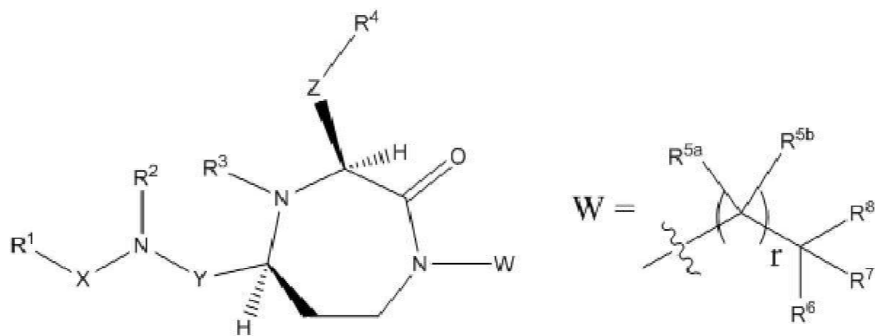
[0429]

[0430]

DCM 중 조 유리 아민 44(25mg, 0.06mmol)에 4-클로로신남산(13mg, 0.07mmol), DIPEA(25 μ L, 0.14mmol) 및 BOP(31mg, 0.07mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 교반 후, 이 용액을 세척하고(포화 NaHCO₃, 염수), 건조시키고 (MgSO₄), 고진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 30mg의 45를 생성하였다. MS (ESI) 579.3 (M+1); HPLC *t_R* 6.60분.

[0431]

실시예 45 - 화합물 46 내지 화합물 80의 합성



[0432]

[0433]

표 1에 확인된 치환기를 가진 화합물 17 및 화합물 45 내지 화합물 80을 표 2에 요약된 바와 같이, 반응식 1 내지 반응식 5에 확인된 경로에 따라 앞서의 실시예에서와 같이 제조하였으며, 실험 특성은 표 3에 요약되어 있다.

표 1

[0434]

화합물의 확인

화합물	R ¹ X	R ²	R ³	Y	ZR ⁴	W
17	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ <i>t</i> Pr	(S)-2-페닐부틸
45	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-피리디닐)	2,2-디페닐에틸
46	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	2,2-디페닐에틸
47	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ (3-피리디닐)	2,2-디페닐에틸
48	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-피리디닐)	2,2-디페닐에틸

49	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-디페닐에틸
50	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-디페닐에틸
51	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-디페닐에틸
52	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-디페닐에틸
53	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ 사이클로헥실	2,2-디페닐에틸
54	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ 사이클로헥실	2,2-디페닐에틸
55	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-피페리디닐)	2,2-디페닐에틸
56	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-피페리디닐)	2,2-디페닐에틸
57	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-디페닐에틸
58	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ Ph	2,2-디페닐에틸
59	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 사이클로헥실	2,2-디페닐에틸
60	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 사이클로헥실	2,2-디페닐에틸
61	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-디페닐에틸
62	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-디페닐에틸
63	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ (이미다졸-3-일)	2,2-디페닐에틸
64	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-피리딜)	2,2-디페닐에틸
65	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-피페리디닐)	2,2-디페닐에틸
66	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-피페리디닐)	(S)-2-페닐부틸
67	3,4-디클로로벤조일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-피페리디닐)	(S)-2-페닐부틸
68	4-클로로신나모일	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-디페닐에틸
69	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-디페닐에틸
70	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	(S)-2-페닐부틸
71	2-나프토일	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(피페리딘-1-일)페닐)-	2,2-디페닐에틸
72	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me)nBu	(S)-2-페닐부틸
73	2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHcHex	(S)-2-페닐부틸
74	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cHex	(S)-2-페닐부틸
75	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-페닐부틸
76	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(S)-2-페닐부틸
77	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-페닐부틸
78	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-페닐부틸
79	6-클로로-2-나프토일	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-페닐부틸
80	3,4-디클로로벤조일	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-페닐부틸

표 2

화합물의 합성

[0435]

화합물	A에 대한 경로	반응식 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	생성물로의 A의 변환	U 개질
17	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	반응식 4	없음
45	반응식 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-피리딜)-L-Ala-O알킬	반응식 4	없음

46	반응식 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-카나바닌 (Fmoc)-OH	반응식 4	P3 탈보호
47	반응식 1	2-나프토익-Gly-OH	Fmoc-L-3-피리딜Ala-OH	반응식 3	없음
48	반응식 1	2-나프토익-Gly-OH	Fmoc-L-4-피리딜Ala-OH	반응식 3	없음
49	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	반응식 4	없음
50	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	반응식 4	없음
51	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	반응식 4	없음
52	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	반응식 4	없음
53	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	반응식 4	없음
54	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	반응식 4	없음
55	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-피페리디닐)-OH	반응식 4	없음
56	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-피페리디닐)-OH	반응식 4	없음
57	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	반응식 4	없음
58	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	반응식 4	없음
59	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	반응식 4	없음
60	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	반응식 4	없음
61	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	반응식 4	없음
62	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	반응식 4	없음
63	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)-OH	반응식 4	P3 탈보호
64	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	반응식 4	P3 탈보호, 아미드화
65	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	반응식 4	P3 탈보호, 아미드화
66	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(피페리딜)-OH	반응식 4	없음
67	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(피페리딜)-OH	반응식 4	없음
68	반응식 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	반응식 5	니트로 수소화
69	반응식 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	반응식 4	니트로 수소화
70	반응식 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	반응식 4	없음
71	반응식 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	반응식 5	니트로 수소화에 이어 알킬 디브로마이드에 의한 디알킬화
72	반응식 1	2-나프토익-Gly	Boc-L-Gln(Me, nBu)-OH	반응식 4	없음
73	반응식 1	2-나프토익-Gly	Boc-L-Gln(chex)-OH	반응식 4	없음
74	반응식 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoCha-OH	반응식 4	없음
75	반응식 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-2-아미노옥탄산	반응식 4	없음
76	반응식 1	Cbz-Gly	Boc-L-5-HO-Nle-OH	반응식 4	없음
77	반응식 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	반응식 4	없음
78	반응식 1	Alloc-Gly	Boc-L-HoSer(Bzl)-OH	반응식 4	없음
79	반응식 1	Cbz-Gly	Boc-L-Leu-OH	반응식 4	없음
80	반응식 1	Boc-Gly	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	반응식 4	알데히드로의 P3 변환에 이어 환원

[0436] 실시예 46 사람 MC5R 방사성 리간드 결합 검정

[0437] ¹²⁵I-표지 NDP-MSH 수용체 리간드 펩티드의 치환에 의한 사람 MC5R(hMC5R)에의 화합물 결합의 평가를, 동결된 hMC5R 막(Perkin Elmer 카탈로그 번호 RBXMC5M400UA)이 첨부된, Perkin Elmer에 의해 제작된 데이터 시트에 기재된 바와 같이 본질적으로 수행하였다.

[0438] [¹²⁵I] NDP-MSH: 자가 방사성 표지(radiolabeled in house) 및 HPLC에 의한 정제:

[0439] Na ¹²⁵I(0.5 mCi, 17.4 Ci/mg)를 IODOGEN으로 사전코팅된 에헨도르프관 내의 50 μL 인산나트륨(50 mM, pH 7.4)에 첨가하였다. 10분 동안 인큐베이션 후, 요오드를 함유하는 인산염 완충액을 별도의 에헨도르프관 내의 NDP-MSH(1mg/mL로 10 ul)에 첨가하였다. 이것을 추가 10분 동안 인큐베이션하였다. 60분에 걸쳐 용매 A: 0.05% TFA 및 용매 B: 90% 아세트니트릴 0.045% TFA(0 내지 67% B의 선형 구배를 가짐)를 사용하는 Zorbax SB 300 컬럼 상에서의 HPLC에 의해 요오드화된 NDP-MSH를 정제하였다. ¹²⁵I NDP-MSH가 비표지된 출발 물질(48분) 후 52분에 용출되었으며, 이를 계수하고 냉동고에 저장하였다. 그것은 48시간 이내에 사용하였는데, 이는 방사성 붕괴

및 리간드 분해 결과 72시간 후에는 매우 감소된 특이적 결합이 관찰되었기 때문이다.

[0440] **시약:**

[0441] 인큐베이션 완충액: 25 mM HEPES-KOH(pH 7.0), 1.5 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 0.1 M NaCl, 1 mM 1,10-페난트롤린, 및 1 CompleteTM 프로테아제 저해제 정제/100mL(Roche, 카탈로그 번호 1873580)

[0442] Perkin Elmer 동결된 hMC5 막: 카탈로그 번호 RBXMC5M400UA, 0.4mL/바이알; 400 마이크로검정(microassay)/바이알, 0.78mg/mL 단백질 농도

[0443] 동결된 막들의 바이알들을 사용 직전에 급속 해동시키고, 결합 완충액으로 희석하고, 보텍스(vortex)하였다. 재현된 막들은 그들이 플레이트의 웰들에 첨가될 때까지 얼음 위에 유지하였다.

[0444] **바이알당 400 마이크로검정에 대한 결합 프로토콜:**

[0445] 96 웰 폴리프로필렌 플레이트 내에서 검정을 수행하였다. 막들(인큐베이션 완충액 중 1:40 희석액의 0.78 µg 40 µL)을 총 부피 140 µL의 [¹²⁵I] NDP-MSH(0.84nM; 2200 Ci/mmol) 및 시험 화합물에 첨가하였다. 이것을 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3mM NDP-MSH를 사용하여 비특이적 결합을 결정하였다. (0.6% 폴리에틸렌이민 중에 사전침전된) GF/A 필터(Wallac)를 가진 Tomtec 세포 수집기를 사용하여 플레이트들을 여과하고, 1.0mL 빙랭 세척 완충액(1,10-페난트롤린 및 CompleteTM 프로테아제 저해제 정제를 포함하지 않은 상기의 인큐베이션 완충액)으로 3회 세척하였다. 이들 필터를 37°C 오븐 내에서 건조시키고, 샘플 백 내에 두고, 5mL Betaplatescint(Wallac)를 첨가하였다. 제조된 필터를 Microbeta Trilux(Wallac) 내의 카세트 내에서 1분 동안 계수하였다. 비특이적 결합은 단지 5% 미만이었다. GraphPad Prism 4를 사용하여 데이터 분석을 수행하였는데, 단일 부위 모델 및 고정된 힐(Hill) 계수를 사용하면서 경합 결합을 채용하였다. 하기의 식을 사용하였다: $Y = \text{바닥부} + (\text{상부} - \text{바닥부}) / 10^{(X - \log EC_{50})}$ (여기서, $X = \log(\text{농도})$ 이고, $Y = \text{데이터 피팅을 위한 결합}$).

[0446] **실시예 47 - 선택된 화합물들의 활성: hMC5R 결합**

[0447] 실시예 46에서와 같이 hMC5R 검정에서 결합에 대하여 본 발명의 대표적인 화합물들을 시험하였으며, 표 3에 열거된 바와 같다. 이들 화합물은 그들의 트리플루오로아세테이트 또는 염산 염으로서, 또는 그들의 유리 염기로 시험하였다.

표 3

[0448] 화합물의 특성

$x = < 10 \mu\text{M}$; $xx = < 1 \mu\text{M}$,

$xxx = < 100 \text{ nM}$

화합물	MS (M+1)	t_R (분)	MC5R 방사성 리간드 IC ₅₀
17	534.3	7.66	xxx
45	579.3	6.60	x
46	579.3	5.83	xx
47	569	5.87	xx
48	569	5.83	x
49	534	7.27	xx
50	544.5	7.42	xx
51	559.4	6.59	xx
52	549.4	6.42	xx
53	574.5	7.69	xx
54	584.5	7.83	xx
55	617.7	7.04	xx
56	627.5	7.11	xxx

57	582	7.44	xx
58	592.4	7.55	xx
59	588.4	8.00	xx
60	598.4	8.15	xx
61	568.1	7.28	xx
62	578.3	7.45	xx
63	568.1	5.91	x
64	622.3	6.49	xx
65	613.4	7.03	xx
66	603.2	7.23	xxx
67	587.2	7.01	x
68	593.3	6.56	xx
69	583.3	6.38	xx
70	520.2	7.40	xx
71	651.3	6.85	x
72	571.1	7.11	xx
73	583.3	6.98	xx
74	574.2	8.16	x
75	548.3	7.86	xxx
76	536.2	6.57	xxx
77	522.4	6.72	xxx
78	598.2	7.49	x
79	520.1	7.36	x
80	492.2	6.16	x

실시예 48 다른 종들로부터의 MC5 수용체를 사용한 MC5R 방사성 리간드 결합 검정

다른 종들로부터 클로닝된 MC5R을 발현하는 막 및 세포를 사용하여 방사성 리간드 결합 및 cAMP 검정을 또한 수행하였다(마우스 MC5R 막은 Euroscreen으로부터 획득하였으며, 개, 붉은털원숭이, 사이노(cyno) 원숭이, 및 기니아 돼지는 실시예 50 및 실시예 52에서와 같이 cDNA 라이브러리로부터 클로닝하고 발현하였다. 이들 세포로부터의 원형질막을 실시예 46에서와 같이 방사성 리간드 검정에서 시험하였다).

실시예 49 - 선택된 화합물들의 활성: 다른 종들의 MC5R

실시예 48에 기재된 바와 같이 다른 종들로부터의 MC5R에 대한 결합에 대하여 본 발명의 대표적인 화합물들을 시험하였으며, 이들 결과가 표 4에 열거되어 있다.

표 4

상이한 종들로부터의 MC5R에 대한 선택된 화합물들의 결합

화합물	사람 MC5R (막) IC ₅₀ (nM)	마우스 MC5R (막) IC ₅₀ (nM)	붉은털원숭이 MC5R (막) IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	2300 nM	3760 nM

이들 결과는 다른 종들 내의 MC5R과 비교할 때 사람 MC5R에 대한 본 발명의 화합물의 선택성을 보여준다. 다른 종들에서 활성이 있지만, 사람 MC5R과 비교하여 상당히 감소되어 있는데, 이는 종들 사이에 높은 수용체 상동성이 주어진다면 예상되지 않을 것이다.

[0455] **실시예 50 - 사람 MC1R, MC3R 및 MC4R 방사성 리간드 결합 검정**

[0456] 시판되거나 자가 제조된 hMC1R, hMC3R 및 hMC4R 막 및 [¹²⁵I] NDP-MSH를 사용하여, 실시예 46에서의 hMC5R 절차에 따라 방사성 리간드 결합 검정을 수행하였다.

[0457] (복제의 포유류 기원을 가진 플라스미드 벡터 내의 사람 MC1R, MC3R 또는 MC4R 유전자를 함유하는 플라스미드 DNA를 사용하여, 실시예 52에서와 같이 제조된) 형질감염된 포유류 세포로부터 자가 원형질막을 제조하였다:

[0458] 따뜻한 헹크스 완충 식염수 용액(Hanks buffered saline solution, HBSS)으로 부착 세포들을 세척하였다. 1mL의 차가운 HBSS를 각각의 플라스크에 첨가하고, 고무 폴리스팬을 사용하여 세포들을 스크래핑하였다. 스크래핑된 세포들을 얼음 상의 50mL 관에 첨가하였다. 이어서, 플레이트들을 5mL의 차가운 HBSS로 2회 헹구고, 이것을 또한 이 관에 첨가하였다. 세포들을 벤치 탑 원심분리기 내에서 1000 x g에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 디캔팅하였다. 남아 있는 세포 펠릿을 0.25M 수크로오스에 재현탁하였다. 이 세포 현탁액을 앞서와 같이 다시 원심분리하고, 펠릿을 프로테아제 저해제를 함유하는 0.25M 수크로오스 5mL에 재현탁하였다. Ika 분산기를 사용하여 10초 펄스에 의해 균질화하고, 이어서 얼음 상에서 30초 있었다. 균질화 및 얼음 인큐베이션을 3회 반복하였다. 이어서, 혼합물을 1260 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 다른 원심분리관 내로 디캔팅하고, 이것에 50mM Tris, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 5mM EGTA 및 프로테아제 저해제를 함유하는 완충액을 첨가하여 부피가 최대 30mL가 되게 만들었다. 이것을 30,000 x g에서 4°C에서 90분 동안 원심분리하였다. 생성된 펠릿을 10% 글리세롤을 또한 함유하는 1mL의 상기의 완충액에 재현탁하였다. 막들을 크라이오바이알(cryovial)들 내로 분취하였으며, 이들을 드라이아이스/에탄올 배쓰 내에서 스냅-동결한 후, 사용에 대한 요구가 있을 때까지 -80°C에서 저장하였다.

[0459] **실시예 51** 선택된 화합물들의 선택성: hMCR 결합

[0460] 실시예 46 및 실시예 50에 기재된 바와 같이 hMC1R, hMC3R, hMC4R 및 hMC5R 검정에서 결합에 대하여 본 발명의 대표적인 화합물들을 시험하였으며, 이들 결과가 표 5에 열거되어 있다.

표 5

[0461] 선택된 화합물들의 hMCR 결합 선택성

화합물	사람 MC5R (nM)	사람 MC1R IC ₅₀ (nM)	사람 MC3R IC ₅₀ (nM)	사람 MC4R IC ₅₀ (nM)
17	30 nM	>10000 nM	3050 nM	>10000 nM
66	50 nM	>10000 nM	4960 nM	>10000 nM

[0462] 이들 결과는 사람 멜라노코르틴 수용체 패밀리의 다른 구성원들과 비교하여 사람 MC5R에 대한 본 발명의 화합물의 선택성을 입증한다.

[0463] **실시예 52** 사람 MC5R을 발현하는 세포에서 cAMP 신호의 억제 또는 자극

[0464] **포유류 세포주의 일시적 형질감염:**

[0465] 포유류 세포주인 사람 배아 신장 세포(HEK 293)를 5% 소 태아 혈청, L-글루타민, 고 글루코오스 및 항생제/항진균제를 포함한 돌베코스 변형된 이글의 배지(Dulbeccos Modified Eagle's medium, DMEM) 내에 유지하였다. 형질감염 전달에, 트립신/EDTA를 사용하여 세포들을 통과시키고, 75cm² 플라스크들 내로 시딩(seeding)하여, 다음 날 그들이 약 90% 융합되도록 하였다. 다음 날, 세포 배지를 새로운 항생제/항진균제-함유 DMEM으로 대체하였다. 약 100 μl의 형질감염 지질 Turbofectin 8.0(Origene Technologies, 미국 매릴랜드주 소재)을 멸균 15mL 관 내의 1.0mL의 혈청 및 항생제/항진균제가 없는 OptiMEM에 희석하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 관심있는 유전자를 발현하는 약 10 내지 20 μg의 플라스미드 DNA(예를 들어, pCMV6-XL4: 호모 사피엔스 멜라노코르틴 5 수용체(Origene Technologies, 미국 매릴랜드주 소재)를 형질감염 믹스 내로 희석하고, 실온에서 추가 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플라스크를 온화하게 흔들면서 세포들을 덮고

있는 상기 배지에 DNA/지질 용액을 적가하였다. 형질감염 24시간 후, 세포들을 통과시키고, 2개의 75cm² 플라스크 내로 직접 시딩하고, 그대로 두어 회복시켰다. 형질감염 48시간 후, 검정에 사용하기 위해서 세포 해리 용액을 사용하여 세포들을 수집하였다.

[0466] **환형-아데노신 일인산 [cAMP] 자극 검정:**

[0467] 멜라노코르틴 MC5 수용체를 일시적으로 발현하는 HEK 293 세포들을 4 x 10⁶ 세포/mL로 자극 완충액(헝크스 완충 식염수 용액(HBSS), 0.1% 소 혈청 알부민, 프로테아제 저해제 및 0.5mM 3-이소부틸-1-메틸크산틴)에 현탁하였다. 5 μl의 세포 + 하기에 기재된 화합물들/펩타이드들을 재현탁 후 가능한 한 곧바로 384 웰 플레이트의 웰들에 첨가하였다.

[0468] 길항제 활성을 검출하기 위해서, 다양한 농도들에 있는 시험 화합물을 4배 농축물로 자극 완충액에 희석하고, 세포가 들어 있는 웰들에 2.5 μl를 첨가하였다. 4배의 필요 농도의 2.5 μl의 NDP-MSH 또는 알파-MSH를 화합물이 들어 있는 모든 웰들에 첨가하였다. 음성 대조 웰들에는 화합물 없이 2배 농축된 NDP-MSH 또는 알파-MSH만이 들어 있었다.

[0469] 작용제 활성을 검출하기 위해서, 다양한 농도들에 있는 시험 화합물을 2배의 농축물로 자극 완충액에 희석하고, 세포가 들어 있는 웰들에 5 μl를 첨가하였다. 양성 대조 웰들에는 2배 농축물로 (화합물 없이) NDP-MSH 또는 알파-MSH만이 들어 있었다.

[0470] (cAMP의) 기저 수준 대조 웰에는 (작용제 또는 화합물 없이) 자극 완충액만이 들어 있었다. 자극 완충액 내의 기저의 농도의 cAMP(표준물질)를 플레이트 상에 포함시켰지만, 어떠한 세포도 이들 웰에 첨가하지 않았다. 이어서, 플레이트를 온화하게 진탕하면서 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 10 μl의 용해 완충액(lysis buffer)(10% Tween 20, 1 M HEPES, 0.1% BSA, 프로테아제 저해제, ddH₂O)를 측정할 모든 웰들에 첨가하였다. 이어서, 하기와 같이 간략하게 기재된, Alphascreen cAMP 키트(Perkin Elmer, 미국)를 사용하여 cAMP의 검출을 달성하였다. 10 μl 엑셉터 비드/mL 용해 완충액의 희석액을 저광(low light) 조건에서 제조하였다. 5 μl의 희석된 엑셉터 비드를 측정할 각각의 웰에 첨가하고, 이어서 플레이트를 온화하게 진탕하면서 암소에서 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 저광 조건에서, 도너 비드를 10 μl/mL 용해 완충액으로 희석하였으며, 이것에 0.75 μl 비오틴화 cAMP/mL 용해 완충액을 첨가하였다. 검정을 진행하기 전에, 이 혼합물을 실온에서(암소에서) 30분 동안 인큐베이션되게 하였다. 인큐베이션 후, 5 μl/mL의 비오틴화 cAMP/도너 비드 믹스를 저광 조건에서 각 웰마다 첨가하고, 플레이트를 암소에서 실온에서 추가 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 1시간 및 약 16시간 후, 플레이트들을 Envision 플레이트 리더(Perkin Elmer) 상에서 판독하였다. 하기에 기재된 바와 같이 기저의 cAMP 농도들의 출력으로부터 생성된 ‘표준 곡선’의 사용에 의해 세포 내의 cAMP 농도를 측정하였다.

[0471] 각각의 검정 플레이트는 10배 희석액에서, cAMP의 기저의 농도들의 “표준 곡선”을 포함하였다. 플레이트간 변동성(inter-plate variability)이 높기 때문에, 이것은 당해 검정의 필수 부분이다. 이들 플레이트는 Alphascreen 기술을 구비한 Envision 멀티라벨 플레이트 리더 상에서 판독하였으며, 분석을 위하여 원 데이터를 GraphPad Prism 4 소프트웨어(GraphPad, 미국)로 보냈다. 곡선을 비선형 회귀를 사용하여, 특히 S자형 용량-반응식($Y = \text{바닥부} + (\text{바닥부} + (\text{상부} - \text{바닥부}) / (1 + 10^{\log EC_{50} - X}))$)을 사용하여 기저의 농도들에 피팅하였으며, 여기서 상기 식은 농도의 로그 함수로서의 반응을 보여준다. X는 펩타이드/화합물 농도의 로그이며, Y는 반응이다. 또한 이 식에서는 곡선의 바닥부 안정기(plateau), 상부 안정기 및 EC₅₀(유효 농도, 50%)이 고려된다.

[0472] **실시예 53 - 선택된 화합물들의 활성: hMC5R**

[0473] 실시예 52에 기재된 바와 같이 hMC5R의 작용 또는 길항작용에 대하여 본 발명의 대표적인 화합물들을 시험하였으며, 이들 결과가 표 6에 열거되어 있다.

표 6

[0474]

선택된 화합물들에 의한 hMC5의 작용 및 길항작용

화합물	사람 MC5R EC ₅₀ (cAMP, 작용) (nM)	사람 MC5R IC ₅₀ (cAMP, 10 ⁻⁶ M 알파-MSH의 길항작용) (nM)
17	>10000	6000
66	>10000	600

[0475]

참조문헌

[0476]

Andersen, G.N.; H, M.; Nagaeva, O.; Fr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J.E.S. *Scand. J. Immunol.* **2005**, *61*, 279-284 "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and proo-opio-melanocortin peptide gene expression in substes of human peripheral blood leukocytes"

[0477]

Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. *J. Molec. Endocrin.* **1994**, *12*, 203-213 "Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"

[0478]

Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Sasieni, P.; Spector, T.D. *J. Invest. Dermatol.* **2002**, *119*, 1317-1322 " The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women"

[0479]

Bhardwaj, S.S.; Rohrer, T.E.; Arndt, K.A. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, *24*, 107-112 "Lasers and light therapy for acne vulgaris"

[0480]

Bohm, M.; Luger, T.A.; Tobin, D.J.; Garcia-Borron, J.C. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, *126*, 1966-1975 "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"

[0481]

Buggy, J.J. *Biochem J.* **1998**, *331*, 211-216 "Binding of α-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"

[0482]

Burke, B.M.; Cunliffe, W.J.; *Br. J. Dermatol.* **1984**, *112* 124-126 " Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"

[0483]

Caldwell, H.K.; Lepri, J.J.. *Chem. Senses* **2002**, *27*, 91-94 "Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice"

[0484]

Cerd, J.M.; Ling, M.K.; Schi, H.B.; Peter, R.E. *J. Neurochem.* **2003**, 1354-1367 "Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish"

[0485]

Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. *Cell*, **1997**, *91*, 789-798 "Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides"

[0486]

Chhajlani, V.; Muceniece, R.; Wikberg, J.E.S. *BBRC* **1993**, *195*, 866-873 "Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor"

[0487]

Clarke, S.B.; Nelson, A.M.; George, R.E.; Thiboutot, D.M. *Dermatol. Clin.* **2007**, *25*, 137-146 "Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications".

[0488]

Cordain, L. *Sem. Cut. Med Surg.* **2005**, *24*, 84-91 "Implications for the Role of Diet in Acne"

[0489]

Cotterill, J.A.; Cunliffe, W.J.; Williamson, B. *Brit. J. Dermatol.* **1971**, *85*, 93-94 "Severity of Acne and Sebum Excretion Rate"

[0490]

Danby, F.W. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, *52*, 1071-1072 "Why we have sebaceous glands"

[0491]

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO03/040117 15 May 2003a "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

- [0492] Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO03040118A1 15 May 2003b "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0493] Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2003/0162819A1 Aug 28 2003c "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0494] Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2003/0176425A1 Sep 18 2003d "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0495] Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2006/0030604A1 Feb 9 2006a "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0496] Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2006/0128772A1 Jun 15 2006b "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"
- [0497] Fathi, Z.; Iben, L.G.; Parker, E.M. *Neurochemical Res.* **1995**, *20*, 107-113 "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype"
- [0498] Follador, I.; Campelo, L. *Expert Rev. Dermatol.* **2006**, *1* 181-184 "Impact of acne on quality of life"
- [0499] Fong, T.M.; Van der Ploeg, L.H.T.; Huang, R.-R.C. US6645738B1 Nov 11 2003 "DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey"
- [0500] Gantz, I.; Shimoto, Y.; Konda, Y.; Miwa, H.; Dickinson, C.J.; Yamada, T. *BBRC* **1994**, *200*, 1214-1220 "Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor"
- [0501] Goldstein, J.A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R.J.; Pochi, P.E.; Shalita, A.R.; Strauss, J.S. *Am. J. Dermatol.* **1982**, *6*, 760-765 "Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion"
- [0502] Goodfellow, A.; Alaghband-Zadeh, J.; Carter, G.; Cream, J.J.; Holland, S.; Scully, J.; Wise, P. *Brit. J. Dermatol.* **1984**, *111*, 209-214 "Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion"
- [0503] Goulden, V.; Mcgeown, C.H.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* **1999**, *141*, 297-300 "Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals"
- [0504] Graefe, T.; Wollina, U.; Schulz, H.-J.; Burgdorf, W. *Dermatology* **2000**, *200*, 331-333 "Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development"
- [0505] Griffon, N.; Mignon, V.; Facchinetti, P.; Diaz, J.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. *BBRC* **1994**, *200*, 1007-1014 "Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor"
- [0506] Gupta, A.K.; Bluhm, R. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **2004** *18*:1 13 "Seborrheic dermatitis"
- [0507] Haitina, T.; Klovins, J.; Andersson, J.; Fredriksson, R.; Lagerstr, M.C.; Larhammar, D.; Larson, E.T.; Schi, H.B. *Biochem. J.* **2004**, *380*, 475-486 "Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes"
- [0508] Harper, J.C. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, *24*, 103-106 "Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills"
- [0509] Harris, H.H.; Downing, D.T.; Stewart, M.E.; Strauss, J.S. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1983**, *8*, 200-203

"Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls"

- [0510] Hatta, N.; Dixon, C.; Ray, A.J.; Phillips, S.R.; Cunliffe, W.J.; Dale, M.; Todd, C.; Meggit, S.; Birch-Machin, M.A.; Rees, J.L. *J. Invest. Dermatol.* **2001**, *116*, 564-570 "Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor"
- [0511] Houseknecht, K.L.; Robertson, A.S.; Xiao, X. US2003/0110518A1 Jun 12 2003 "Melanocortin-5 receptor sequences and uses thereof"
- [0512] Huang, R.-R.C.; Singh, G.; Van der Ploeg, L.H.T.; Fong, T.M. *J. Receptor & Signal Transduction Res.* **2000**, *20*, 47-59 "Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor"
- [0513] Ide, F.; Shimoyama, T.; Horie, N.; Kaneko, T.; Matsumoto, M. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **1999**, *87*, 721-724 "Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation"
- [0514] Jeong, S.K.; Hwang, S.W.; Choi, S.Y.; An, J.M.; Seo, J.T.; Zouboulis, C.C.; Lee, S.H. *J. Investigative Dermatol.* **2007**, *127*, pS72 "Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes"(Abstract 431, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)
- [0515] Jih, M.H.; Friedman, P.M.; Goldberg, L.H.; Robles, M.; Glaich, A.S.; Kimyai-Asadi, A. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *55*, 80-87 "The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study" .
- [0516] Jones, D.H.; King, K.; Miller, A.J.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* **1983**, *108*, 333-343 "A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris"
- [0517] Kim, K.S.; Marklund, S.; Rothschild, M.F. *Animal Genetics* **2000**, *31*, 230-231. "The porcine melanocortin-5-receptor(MC5R) gene: polymorphisms, linkage and physical mapping"
- [0518] King, K.; Jones, D.H.; Daltrey, D.C.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* **1982**, *107*, 583-590 "A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population"
- [0519] Kligman, A.M. *Brit. J. Dermatol.* **1963**, *75*, 307-319 "The uses of sebum"
- [0520] Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; L, M.; Fridmanis, D.; Slaidina, M.; Stier, S.; Schi, H.B. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 4320-4331 "Cloning of two melanocortin(MC) receptors in spiny dogfish"
- [0521] Kruse, R.; R.A.; Schweiger, N.; Jakob, E.; Mathiak, M.; Propping, P.; Mangold, E.; Bisceglia, M.; Ruzicka, T. *J. Invest. Dermatol.* **2003**, *120*, 858-864 "Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias"
- [0522] Labb, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem.* **1994**, *33*, 4543-4549 "Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues"
- [0523] Ling, M.K.; Hotta, E.; Kilianova, Z.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Johansson, L.; Gallo-Payet, N.; Takeuchi, S.; Schi, H.B. *Brit. J. Pharmacol.* **2004**, *143*, 626-637 "The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides"
- [0524] Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. *Brit. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 428-432 "Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes"
- [0525] Mariappan, M.R.; Fadare, O.; Jain, D. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2004**, *128*, 245-246 "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands"
- [0526] Mallon, E.; Newton, J.N.; Klassen, A.; Stewart-Brown, S.L.; Ryan, T.J.; Finlay, A.Y. *Brit. J. Dermatol.* **1999**, *140*, 672-676 "The quality of life in acne: a comparison with general medical

conditions using generic questionnaires"

- [0527] Marqueling A.L.; Zane, L.T. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, *24*, 92-102 "Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review"
- [0528] Morgan, C.; Thomas, R.E.; Ma, W.; Novotny, M.V.; Cone, R.D. *Chem. Senses* **2004a**, *29*, 111-115 "Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice"
- [0529] Morgan, C.; Thomas, R.E.; Cone, R.D. *Horm. Behav.* **2004b**, *45*, 58-63 "Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice"
- [0530] Morgan, C.; Cone, R.D. *Behaviour Genetics* **2006**, *36*, 291-300 "Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression"
- [0531] Mourelatos, K.; Eady, E.A.; Cunliffe, W.J.; Clark, S.M.; Cove, J.H. *Brit. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 22-31 "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne"
- [0532] Nelson, A.M.; Gilliland, K.L.; Cong, Z.; Thiboutot, D.M. *J. Investigative Dermatol.* **2006**, *126*, 2178-2189 "13-*cis*-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"
- [0533] Phan, J.; Kanchanapoomi, M.; Liu, P.; Jalian, H.; Gilliland, K.; Nelson, A.; Thiboutot, D.; Kim, J. *J. Investigative Dermatol.* **2007**, *127*, pS126 "P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes"(Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)
- [0534] Pi, G.E.; Pi, T.L. *Dermatologica* **1987**, *175*, 5-9 "Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients"
- [0535] Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, EisenAZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB,(Eds). *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York:McGraw Hill, 1999: 1482-1489
- [0536] Pochi, P.E.; Strauss, J.S. *J. Invest. Dermatol.* **1964**, *43*, 383-388 "Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"
- [0537] Porter, A.M.W. *J. Royal Soc. Med.* **2001**, *94*, 236-237 "Why do we have apocrine and sebaceous glands"
- [0538] Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakova, N.; Yan, Y.-L.; Postlethwait, J.H.; Larhammar, D.; Schi, H.B. *J. Neurochem.* **2002**, *82*, 6-18 "One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology"
- [0539] Smith, K.R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. *J. Investigative Dermatol.* **2007a**, *127*, pS68 "Iron status affects human sebocyte survival"(Abstract 408, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)
- [0540] Smith, R.N.; Mann, N.J.; Braue, A.; Makelainen, H.; Varigos, G.A. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007b**, *57*, 247-256 "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial"
- [0541] Shuster, S. *Lancet* **1976**, *7973*, 1328-1329 "Biological purpose of acne"
- [0542] Simpson, N.B. and Cunliffe, W.J. in Rooks' *Textbook of Dermatology*, 7th Ed 2004 Blackwell Science, Malden Mass, p 43.1-43.75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands"
- [0543] Taylor, A.; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* **2001**, *79*, 358-367 "*In vitro* induction of CD25+CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone(α -MSH)"
- [0544] Thiboutot, D.; Sivarajah, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. *J. Invest. Dermatol.* **2000**, *115*, 614-619 "The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells"

- [0545] Thody, A.J.; Shuster, S. *Nature* **1973**, *245*, 207-209 "Possible role of MSH in the mammal"
- [0546] Thody, A.J.; Cooper, M.F.; Bowden, P.E.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* **1975a**, *67*, 18P-19P "The sebaceous gland response to α -melanocyte-stimulating hormone and testosterone"
- [0547] Thody, A.J.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* **1975b**, *64*, 503-510 "Control of sebaceous gland function in the rat by α -melanocyte-stimulating hormone"
- [0548] Thody, A.J.; Goolamali, S.K.; Burton, J.L.; Plummer, N.A.; Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* **1975c**, *92*, 43-47 "Plasma β -MSH levels in acne vulgaris"
- [0549] Wikberg, J.E.S. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2001**, *11*, 61-76 "Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery";
- [0550] Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1 Sep 10 2002 "Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA"
- [0551] Williams, C.; Layton, A.M. *Exp. Rev. Dermatol.* **2006**, *1*, 429-438 "Treatment of Acne: an update"
- [0552] Yamada, T.; Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, "Genes Encoding Melanocortin Receptors"
- [0553] Yaswen, L.; Diehl, N.; Brennan, M.B.; Hochgeschwender, U. *Nature Med.* **1999**, *5*, 1066-1070 "Obesity on the mouse model of proo-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"
- [0554] Youn, S.-W.; Park, E.-S.; Lee, D.-H.; Huh, C.-H.; Park, K.-C. *Brit. J. Dermatol.* **2005**, *153*, 919-924 "Does facial sebum secretion really affect the development of acne?"
- [0555] Zhang, L.; Anthonavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *994*, 154-161 "Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis"
- [0556] Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. *Peptides* **2006**, *27*, 413-420 "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation"
- [0557] Zouboulis, C.C.; B, M. *Exp. Dermatol.* **2004**, *13*, 31-35 "Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne"
- [0558] 본 발명에 개시된 특정 실시 형태들의 상세한 사항은 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 본질 및 범주를 벗어남 없이 다양한 등가물 및 변형물이 이루어질 수 있으며, 그러한 등가의 실시 형태들은 본 발명의 일 부인 것으로 이해된다.