



등록특허 10-2300675



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월13일
(11) 등록번호 10-2300675
(24) 등록일자 2021년09월03일

- (51) 국제특허분류 (Int. Cl.)
C07D 249/12 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 249/12 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7017924
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월10일
심사청구일자 2018년12월05일
- (85) 번역문제출일자 2015년07월03일
- (65) 공개번호 10-2015-0099537
- (43) 공개일자 2015년08월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/074197
- (87) 국제공개번호 WO 2014/099503
국제공개일자 2014년06월26일
- (30) 우선권주장
61/739,906 2012년12월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
European Journal of Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 42, pp. 893-901*
WO2012037299 A2*
WO2000012489 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

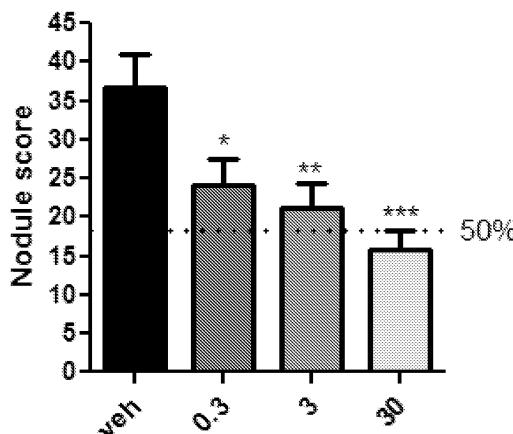
전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 이정아

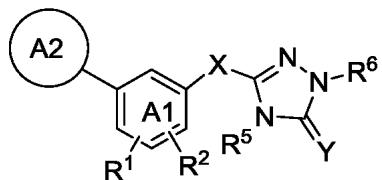
(54) 발명의 명칭 트리아졸론 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 (뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1

치료에 유용한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



I

또한, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 치료적 유효량의 선택적 PPAR α 길항제의 투여를 포함하는 전립선암, 유방암, 대장암, 췌장암, 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 HCV 감염 및 HIV 감염과 같은 바이러스성 감염의 치료에도 유용하다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

(72) 발명자

브라보, 얄다, 모스토퍼

미국, 캘리포니아주 92104 샌디에이고 데일 스트리트 2226

야친토, 제이슨, 두아르테

미국, 캘리포니아주 92116 샌디에이고 브리스톨 로드 5187

바치, 질, 멜리사

미국, 캘리포니아주 92064 파웨이 세이지우드 드라이브 13630

스턴스, 브라이언, 앤드류

미국, 캘리포니아주 92024 엔시니타스 비치트리 드라이브 157

클락, 라이언, 크리스토퍼

미국, 캘리포니아주 92126 샌디에이고 카니스 레인 10961

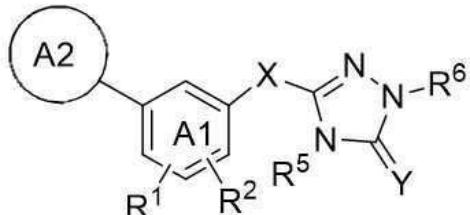
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

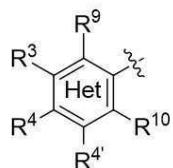
[화학식 I]



도

여기서

A1은 페닐 또는 헤테로방향족 고리에서 1, 2, 또는 3개의 N을 갖는 6-원 헤테로방향족 고리이고;



A2a

A2는 A2a의 며:

여기서 Het는 페닐 또는 피리딜이고;

X는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$ 이고; 각각은 임의로 할로겐으로 모노- 또는 디-치환되며;

Y는 0이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3 는 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-O-R^7$, $-C_{1-6}알킬-C(=O)OH$, $-C_{3-6}시클로알킬-C(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-C_{1-6}알킬$, 할로겐, $-O-C_{1-6}알킬-N(R^7)(R^8)$, 5-원 헤테로아릴(5-membered heteroaryl), 및 $-C_{1-4}알킬-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소 및 $-C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^6 는 $-C_{1-6}알킬$ (6- 내지 10-원 아릴) 및 $-C_{1-6}알킬$ (5- 내지 10-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 아릴 부분 및 상기 헤테로아릴 부분은 임의로 할로겐 및 $C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-6}알킬$, 6-원 아릴, $-C_{1-6}알킬-C_{3-6}시클로알킬$, 및 $-C_{1-6}알킬$ (6-원 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CF_2CH_2CH_2-$ 인 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, A1은 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, A1은 피리딘인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 는 각각 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^3 는 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-O-R^7$, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(=O)OH$, $-C_{3-6}$ 시클로알킬- $C(=O)OH$, $-C(=O)OH$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-O-R^7$, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(=O)OH$, $-C_{3-6}$ 시클로알킬- $C(=O)OH$, 및 $-C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-O-R^7$, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(=O)OH$, 및 $-C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^5 는 $-C_{1-6}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R^6 은 임의로 C_{1-6} 알킬로 모노- 또는 디-치환된 $-C_{1-6}$ 알킬(6-원 아릴)인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 및 $-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서,

A1은 폐널 또는 피리딘이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 는 수소이고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-O-R^7$, $-C_{1-6}알킬-C(=O)OH$, $-C_{3-6}시클로알킬-C(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-C_{1-6}알킬$, 할로겐, $-O-C_{1-6}알킬-N(R^7)(R^8)$, 5-원 헤테로아릴, 및 $-C_{1-4}알킬-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소 및 $-C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^6 는 $-C_{1-6}알킬$ (6- 내지 10-원 아릴) 및 $-C_{1-6}알킬$ (5- 내지 10-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 아릴 부분 및 상기 헤테로아릴 부분은 임의로 할로겐 및 $C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-6}알킬$, 6-원 아릴, $-C_{1-6}알킬-C_{3-6}시클로알킬$, 및 $-C_{1-6}알킬$ (6-원 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 $C_{1-6}알콕시$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

Het는 폐널이고;

R^1 및 R^2 는 각각 수소이고;

R^3 는 수소이고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, $-O-R^7$, $-C_{1-6}알킬-C(=O)OH$, $-C_{3-6}시클로알킬-C(=O)OH$, 및 $-C(=O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 $-C_{1-6}알킬$ 이며;

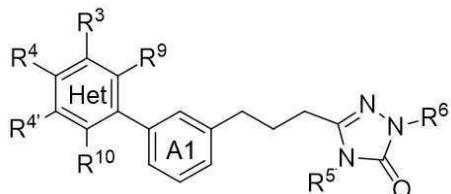
R^6 는 $-C_{1-6}알킬$ (6-원 아릴)이고; 여기서 상기 아릴 부분은 임의로 할로겐 및 $C_{1-6}알킬$ 로 이루어진 군에서 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-6}알킬$, 6-원 아릴, $-C_{1-6}알킬-C_{3-6}시클로알킬$, 및 $-C_{1-6}알킬$ (6-원 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 $C_{1-6}알콕시$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

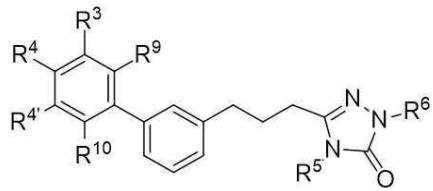
제1항에 있어서, 하기 화학식 1a인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



1a

청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 1b인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



1b

청구항 18

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-카복실산,

1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)시클로프로판카복실산,

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로포시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페닐)페리딘-

3-일) 벤젠설폰아미드,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

2-(4-(벤질옥시)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-6-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

N-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)벤젠설폰아미드,

3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)페닐)페리딘-3-일)벤젠설폰아미드,

2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아세트산,

3-(3'-(3'-(1*H*-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온,

2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페리미딘-2-일)-2-에톡시페닐)아세트산,

2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페리미딘-4-일)-2-에톡시페닐)아세트산,

(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-에톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산, 및

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(2-(디메틸

아미노)에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산.

청구항 19

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-카복실산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

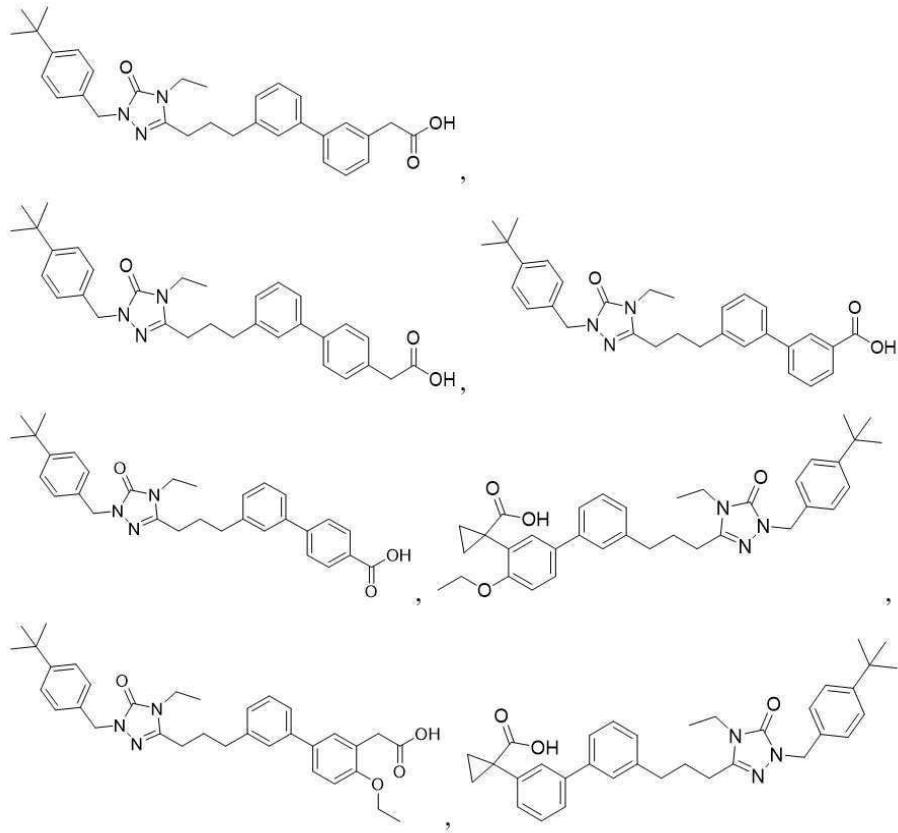
2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

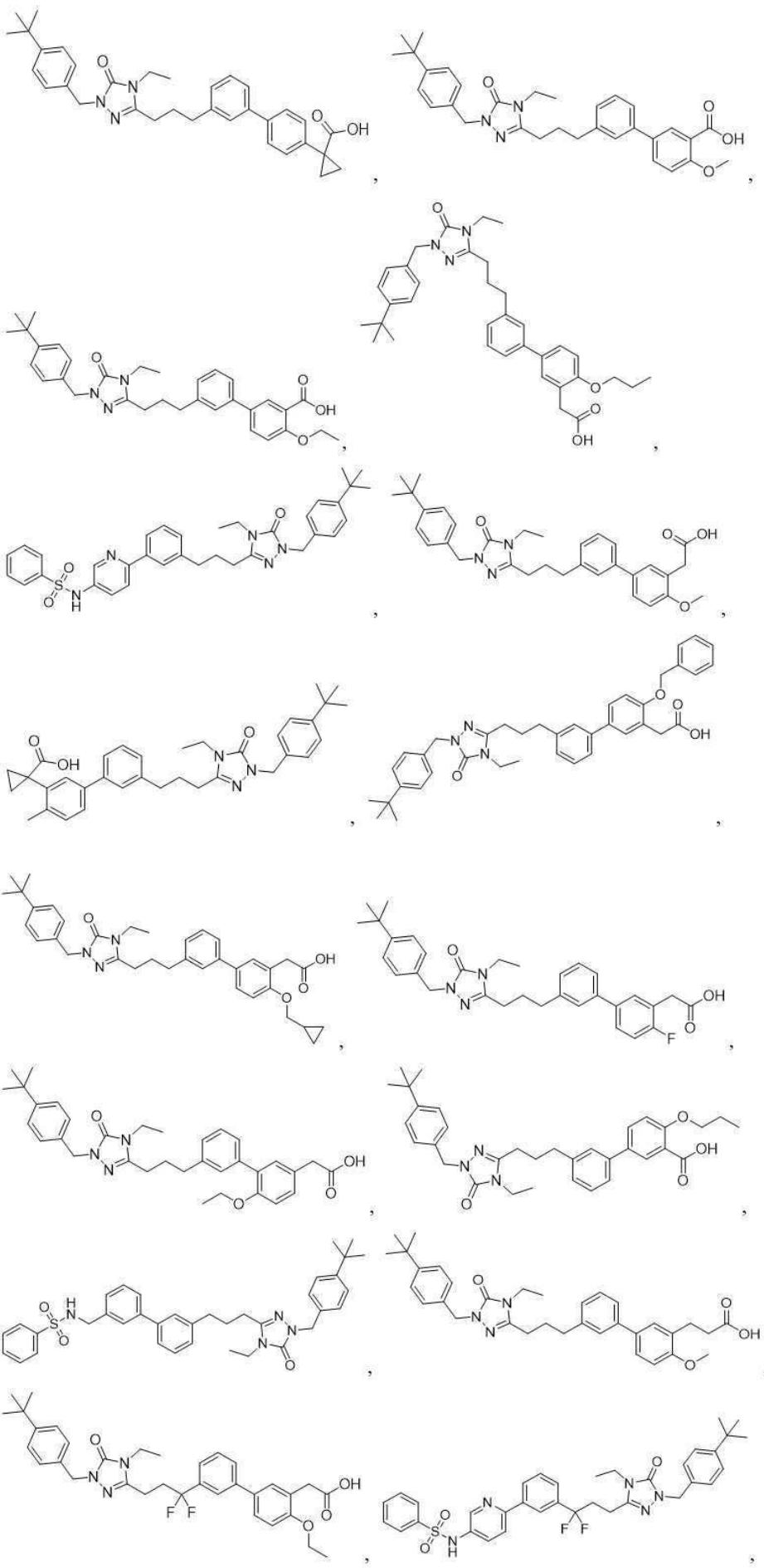
(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산, 및

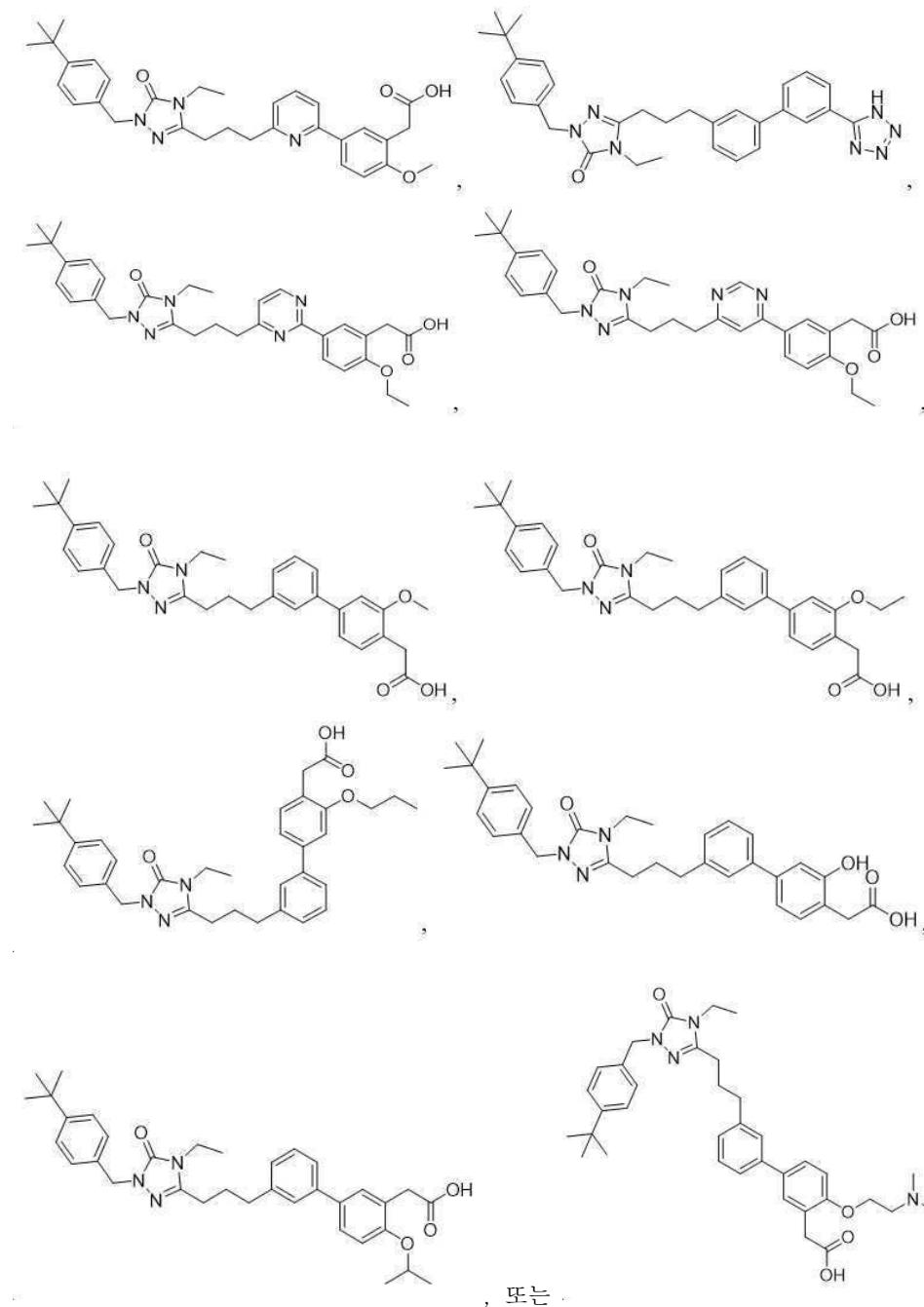
(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:







청구항 21

제1항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류의 암 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 22

제1항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 지방산 대사의 감소에 의해 부정적인 영향을 받는 포유류의 암 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 및 흑색종으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류의 급성 및 만성 골수성 백혈병 또는 기타 암의 발병 또는 재발의 예방을 위한 약학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 전립선암, 유방암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료에 유용한, 신규한 트리아졸론, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 선택적 PPAR α 길항제 (antagonists)의 투여를 포함하는 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 HCV 감염 및 HIV 감염과 같은 바이러스성 감염의 치료에도 유용하다.

관련 출원

[0003]

이 출원은 2012년 12월 20일에 출원된 "트리아졸론 화합물 및 이의 용도"라는 제목의 미국 가출원번호 제 61/739,906호의 이익을 청구하고, 전체 참조로 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0004]

다양한 암의 치료에서 장족의 발전이 이루어지는 동안, 많은 경우에 있어서, 암 치료는 조금 덜 화학독성인 하나 이상의 항암제를 해당 암에 보다 건강한 세포에 투여하는 문제가 계속되고 있다. 이 문제의 인식에서, 특정 암세포에 특이적인 표현형 행동(phenotypical behavior)을 식별, 이해 및 이용을 목표로 한 상당한 연구 노력이 있었다. 대부분의 암세포 유형은 정상 세포에서 확인된 것처럼 산화성 인산화(oxidative phosphorylation)를 통해서라기 보다는 호기성 해당(aerobic glycolysis)을 통해 세포 과정을 위한 에너지를 발생하는 것으로 오래도록 관찰되었다. "바르부르크 효과(Warburg effect)"로 알려진 이 과정은 매우 비효율적인 에너지이고, 에너지 결손을 형성하기 위해 암세포 미토콘드리아를 포도당 발효에 의지하는 것이 필요하다. 아마도 1990년대 중반 이후, 연구자들은 "바르부르크 효과" 및 암세포 미토콘드리아 대사의 관련된 측면을 이용하는 암의 치료 방법을 확인하기 위해 노력하였다. 참조, Wang, *et al.*, Small mitochondrial-targeting molecules as anti-cancer

agents, Mol. Aspects Med. 2010 February; 31(1): 75-92.

[0005] Samudio, et al., J. Clin. Invest. 120: 142-156 (2010)는 특정 백혈병 세포주에서 "미토콘드리아 언커플링 (mitochondrial uncoupling) - ATP 합성 없이 산소의 연속적인 환원 - 이 해당(glycolysis)을 저해하는 산소의 능력을 피하기 위해 최근 백혈병 세포에 나타났고, 피루베이트 산화(pyruvate oxidation)로부터 지방산 산화 (fatty acid oxidation, FAO)로 이동하여 해당에 대해 선호하는 대사를 촉진할 수 있음"을 개시하였다. 또한, Samudio 등은 FAO의 저해가 인간 백혈병 세포를 아폽토시스로 감작시킬 수 있고, 더욱이 FAO의 저해가 백혈병 치료에 유용함을 입증할 수 있음을 나타내는 데이터를 제공하였다.

[0006] PPAR α 는 지방산 산화의 중요한 조절자로 알려져 있다. 참조, Pyper, et al., Nucl. Recept. Signal. 8:e002., e002 (2010). PPAR α 유전자의 발현은 FAO의 감소를 목표로 한 치료에 민감한 이러한 암 유형을 만드는 인간 만성 림프성 백혈병(human chronic lymphocyte leukemia, CLL)에서 높을 수 있다고 보고되었다 (Samudio et al., J. Clin. Invest. 120:142-156 (2010)). 이러한 효과는 여러 암 유형에 일반화할 수 있다. 예를 들어, 난소암 및 유방암 (Linher-Melville et al., 2011, BMC, 4:11:56)은, 지방 풍부 환경에서 성장하고, 그 결과 지방산 대사를 감소시키는 표적 치료에 의해 부정적인 영향을 받을 수 있다 (Nieman et al., 2011, Nat Med. 2011 Oct 30;17(11):1498-503). FAO에 의존하는 여전히 다른 암들은 전립선암 (Liu, Prostate Cancer Prostatic Dis. 2006; 9(3):230-4), 대장암 (Holla et al., 2011, JCB 286(34):30003-30009), 췌장암 (Khasawneh et al., 2009, PNAS 106(9):3354-3359) 및 폐암 (Zaugg et al., 2011, Genes and Development, 25:1041-1051)을 포함한다.

[0007] GW6471 (Xu et al., Nature 415, 813-817 (2002)) 및 MK-866 (Kehrer et al., Biochem. J. 356, 899-906 (2001))은 PPAR α 의 길항제로서 확인되었다. 또한, 주요 활성이 FLAP의 저해제인 MK-866은, FLAP-독립 방법 (independent manner)으로 인간 만성 림프성 백혈병 세포주에서 아폽토시스를 유도하는 것으로 개시되었고; 전립선 및 교아종(glioblastoma) 세포주에서도 아폽토시스를 유도하는 것으로 개시되었다.

[0008] FAO에 아주 많이 의존하는 암에서, 소분자에 의한 PPAR α 의 길항작용 (antagonism)은 증식의 감소 또는 정지; 면역억제의 감소 또는 역전(reverse); 아폽토시스의 향상; 및 다른 항암제에 암세포의 민감성의 증가를 위한 많은 항암 처리 기회를 제공한다고 믿는다. 그중에서도, 이러한 암들은 전립선암, 유방암, 대장암 및 췌장암을 포함한다.

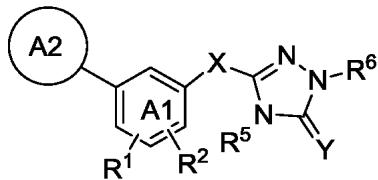
[0009] 만성 골수성 백혈병(Chronic myeloid leukemia, CML)은 조혈 줄기세포 (hematopoietic stem cell, HSC) 질환의 모델이다. 2008년에, Ito 등은 CML에서 전골수성 백혈병(promyelocytic leukemia, PML) 유전자 발현의 손실을 유리한 결과로 연결하는 증거를 개시하였다 (Nature, 2008 June 19; 453 (7198): 1072-1078). 최근 들어, Ito 등은 PML 경로에서 PPAR δ 의 손실 및 수반하는 미토콘드리아 FAO의 저해가 조혈 줄기세포(HSC) 유지의 손실을 유도함을 개시하였다 (Nature Medicine, doi:10.1038/nm.2882). 또한, Carracedo 등은 PML 발현이 3D 기저막 유방암에서 관강내 충진(luminal filling)을 허용하는 반면, 효과는 FAO의 저해에 의해 역전되었음을 개시하였다 (J. Clin. Invest. 2012;122(9):3088-3100). 이것 및 다른 증거는 PPAR's (PPAR α 포함)의 길항작용을 통해 지방산 산화의 저해가 비대칭 백혈병 줄기세포 분화를 저해하는데 효과적임을 입증할 것이고, 따라서 급성 및 만성 골수성 백혈병, 및 기타 암의 발병 및/또는 재발을 예방하는데 효과적임을 입증할 것이라는 우리의 견해를 지지한다.

[0010] 또한, PPAR α 길항제는 HCV 복제를 저해함으로써 HCV 감염의 치료에 유용한 것으로 나타났다 (Rakic et al., Chem. & Biol. 13, 23-30 (January 2006)). 어떤 실시예에서, PPAR 조절자는 바이러스성 전사 및 복제를 저해함으로써 바이러스성 질환의 치료에 유용한 것으로 나타났다 (Capeau et al., PPAR Research Volume 2009, Article ID 393408, 2 pages). 어떤 실시예에서, PPAR α 길항제는 HIV 감염의 치료에 유용하다. PPAR α 길항제는 대사성 장애의 치료에도 유용한 것으로 개시되었다 (WO2012/027482A2). 대사성 장애는 당뇨병, 비만, 대사증후군, 내당능 장애(impaired glucose tolerance), 증후군 X, 및 심혈관계 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료에 유용한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



I

[0012]

또한, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 치료적 유효량의 선택적 PPAR α 길항제의 투여를 통해 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 HCV 감염 및 HIV 감염과 같은 바이러스성 감염의 치료에도 유용하다.

과제의 해결 수단

[0014]

문현의 원용

[0015]

이 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특히 출원은 각 개개의 간행물 또는 특히 출원이 참조로 포함되는 것으로 명확하게 개별적으로 나타낸 것과 같은 정도로 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0016]

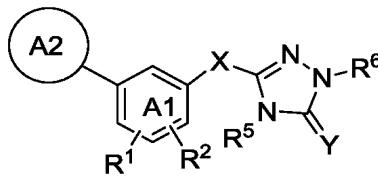
발명의 상세한 설명

[0017]

하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0018]

[화학식 I]



[0019]

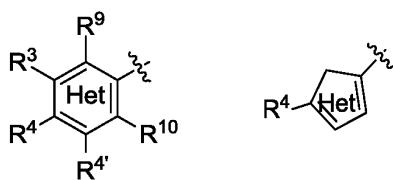
여기서

[0021]

A1은 페닐 또는 헤테로방향족 고리에서 1, 2 또는 3 N을 갖는 6-원 헤테로방향족 고리이고;

[0022]

A2는 A2a 또는 A2b로부터 선택되며



[0023]

A2a 또는 A2b

[0024]

여기서 A2a는 페닐 또는 헤테로방향족 고리에서 1, 2 또는 3 N을 갖는 6-원 헤테로방향족 고리이고, A2b는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로방향족 고리이며;

[0025]

X는 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-0-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S(=O)_o-(CH_2)_n-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 할로겐으로 모노- 또는 디-치환되며, 여기서 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 각 o는 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0026]

Y는 O 또는 S이고;

[0027]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- [0028] (a) 수소,
- [0029] (b) 할로겐,
- [0030] (c) CN,
- [0031] (d) CF_3 ,
- [0032] (e) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,
- [0033] (f) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,
- [0034] (g) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,
- [0035] (h) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$,
- [0036] (i) $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
- [0037] (j) $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-(\text{R}^8)$,
- [0038] (k) $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{R}^8)$,
- [0039] (l) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,
- [0040] (m) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$,
- [0041] (n) $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^7)$,
- [0042] (o) 아릴,
- [0043] (p) 헤테로아릴,
- [0044] (q) $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
- [0045] (r) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,
- [0046] (s) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, 및
- [0047] (t) $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$,
- [0048] 여기서 선택 (e) 및 (f)의 알킬 부분, 및 선택 (m)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐으로 치환되고,
- [0049] 선택 (o)의 아릴 및 선택 (p)의 헤�테로아릴은 임의로 할로겐, 니트로, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알콕시}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;
- [0050] R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0051] (a) 수소,
- [0052] (b) 할로겐,
- [0053] (c) CN,
- [0054] (d) CF_3 ,
- [0055] (e) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,
- [0056] (f) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

[0057] (g) $-O-(R^7),$ [0058] (h) $-S(=O)_oR^7,$ [0059] (i) $-N(R^7)(R^8),$ [0060] (j) $-N(R^7)-C(=O)-(R^8),$ [0061] (k) $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8),$ [0062] (l) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8),$ [0063] (m) $-C_{3-6}시클로알킬,$ [0064] (n) $-C(=O)(R^7),$

[0065] (o) 아릴,

[0066] (p) 해테로아릴,

[0067] (q) $-OC(=O)N(R^7)(R^8),$ [0068] (r) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8),$ [0069] (s) $-C(=O)N(R^7)(R^8),$ [0070] (t) $-C(R^7)(R^8)OH,$ [0071] (u) $-NHC(=O)-N(R^7)(R^8),$ [0072] (v) $-C_{3-6}시클로알킬-COOH,$

[0073] (w) 해테로고리, 및

[0074] (x) $-C_{1-6}알킬C(=O)-N(R^7)(R^8),$

[0075] 여기서 선택 (e), (f) 및 (x)의 알킬 부분, 및 선택 (m) 및 (v)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 히드록실로 치환되고,

[0076] 선택 (o)의 아릴, 선택 (p)의 해테로아릴, 및 선택 (w)의 해테로고리는 임의로 할로겐, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬)₂, $-N(C_{3-6}$ 시클로알킬)₂, $-S(=O)_oC_{1-6}$ 알킬, $-S(=O)_oC_{3-6}$ 시클로알킬, 히드록실 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0077] R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0078] (a) 수소,

[0079] (b) $-N(R^7)(R^8),$ [0080] (c) $-N(R^7)S(=O)_2R^8,$ [0081] (d) $-N(R^7)-C(=O)R^8,$ [0082] (e) $-N(R^7)C(=O)OR^8,$

- [0083] (f) $-S(=O)_2R^7$,
- [0084] (g) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0085] (h) $-C(=O)R^7$,
- [0086] (i) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0087] (j) $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0088] (k) $-O-R^7$,
- [0089] (l) $-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0090] (m) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0091] (n) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0092] (o) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0093] (p) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- [0094] (q) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0095] (r) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0096] (s) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- [0097] (t) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -O-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0098] (u) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)(R^7)$,
- [0099] (v) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -C(R^7)(R^8)OH$,
- [0100] (w) $-C_{1-4} \text{ 알} \text{ 칼} -O(R^7)$,
- [0101] (x) $-C_{1-6} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)OH$,
- [0102] (y) $-C_{2-6} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)OH$,
- [0103] (z) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)OH$,
- [0104] (aa) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0105] (bb) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0106] (cc) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0107] (dd) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- [0108] (ee) $-C_{3-6} \text{ 시} \text{ 클} \text{ 로} \text{ 알} \text{ 칼} -N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0109] (ff) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0110] (gg) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^8)$,

[0111] (hh) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0112] (ii) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^7)$,

[0113] (jj) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$,

[0114] (kk) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{O}(\text{R}^7)$,

[0115] (ll) $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

[0116] (mm) 아릴,

[0117] (nn) 헤테로아릴,

[0118] (oo) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,

[0119] (pp) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^8)$,

[0120] (qq) $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0121] (rr) $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0122] (ss) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0123] (tt) $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0124] (uu) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$,

[0125] (vv) $-\text{CF}_3$,

[0126] (ww) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0127] (xx) $-\text{헤테로고리}$,

[0128] (yy) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

[0129] (zz) 할로겐, 및

[0130] (aaa) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0131] 여기서 선택 (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (xx), (yy) 및 (aaa)의 알킬 부분, 선택 (y)의 알케닐 부분, 및 선택 (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) 및 (uu)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{3-6} 시클로알콕시로 모노- 또는 디-치환되며,

[0132] 선택 (mm)의 아릴, 선택 (nn)의 헤테로아릴, 및 선택 (xx)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, 히드록실 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고, 또는

[0133] 여기서 R^3 및 R^4 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 는 서로 결합하여 5- 또는 6-원 헤테로고리를 형성하고, 상기 고리는 O 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 가지며, 상기 고리는 R^3 , R^4 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나가 수소 이외의 것이라는 조건 하에 임의로 $-C(=O)OH$, 또는 $-C_{1-6}알킬-C(=O)OH$ 로 치환되고;

[0134] R^5 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0135] (a) 수소,

[0136] (b) $-C_{1-6}알킬$,

[0137] (c) $-C_{1-4}알킬(R^7)$,

[0138] (d) 아릴,

[0139] (e) 헤테로아릴,

[0140] (f) $-C_{3-6}시클로알킬$,

[0141] (g) $-C_{3-6}시클로알킬(R^7)$,

[0142] (h) $-C_{3-6}시클로알킬-O(R^7)$,

[0143] (i) $-C_{1-4}알킬-C_{3-6}시클로알킬$,

[0144] (j) $-C_{1-6}알콕시$, 및

[0145] (k) $-C_{3-6}시클로알콕시$,

[0146] 여기서 선택 (b), (c), (i) 및 (j)의 알킬 부분, 선택 (f), (g), (h), (i) 및 (k)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 $C_{1-4}알킬$ 로 치환되고,

[0147] 선택 (d)의 아릴 및 선택 (e)의 헤테로아릴은 임의로 할로겐, 니트로, $C_{1-6}알킬$, CF_3 , $C_{1-6}알콕시$, 할로 $C_{1-6}알킬$, 아릴, 헤�테로아릴, $C_{3-6}시클로알킬$, $C_{3-6}시클로알콕시$, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0148] R^6 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0149] (a) 수소,

[0150] (b) $-C_{1-6}알킬$,

[0151] (c) $-C_{1-6}알킬아릴$,

[0152] (d) $-C_{1-6}알킬헤테로아릴$,

[0153] (e) $-S(=O)_2C_{1-6}알킬(R^7)$,

[0154] (f) $-C(=O)C_{1-6}알킬(R^7)$,

[0155] (g) $-C_{3-6}시클로알킬$,

[0156] (h) 아릴,

[0157] (i) 헤�테로아릴,

[0158] (j) $-C(=O)C_{3-6}시클로알킬(R^7)$,

[0159] (k) $-S(=O)_nC_{3-6}$ 시클로알킬(R^7), 및

[0160] (l) $-C_{1-6}$ 알킬(R^7),

[0161] 여기서 선택 (b), (c), (d), (e), (f) 및 (l)의 알킬 부분, 및 선택 (g), (j) 및 (k)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되며,

[0162] 선택 (c) 및 (h)의 아릴 부분, 및 선택 (d) 및 (i)의 헤테로아릴 부분은 임의로 할로겐, 니트로, $-CF_3$, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐으로 임의로 치환된 헤테로고리, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬)₂, $-N(C_{3-6}$ 시클로알킬)₂, $-S(=O)_nC_{1-6}$ 알킬, $S(=O)_nC_{3-6}$ 시클로알킬 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

[0163] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0164] (a) 수소,

[0165] (b) $-C_{1-6}$ 알킬,

[0166] (c) $-C_{3-6}$ 시클로알킬,

[0167] (d) -아릴,

[0168] (e) -헤테로아릴,

[0169] (f) $-C_{1-6}$ 알킬아릴,

[0170] (g) $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴,

[0171] (h) $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬,

[0172] (i) $-S(=O)_n$ -아릴,

[0173] (j) $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-6} 시클로알킬, 및

[0174] (k) CF_3 ,

[0175] 여기서 선택 (b), (f), (g), (h), 및 (j)의 알킬, 및 선택 (c) 및 (j)의 시클로알킬은 각각 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환되고,

[0176] 선택 (d), (f) 및 (i)의 아릴 부분, 및 선택 (e) 및 (g)의 헤�테로아릴 부분은, 각각 임의로 할로겐, $-C(=O)OH$, $-CF_3$, $-NHC(=O)CH_3$, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-NH(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-N(C_{3-6}$ 시클로알킬)₂, $-S(=O)_nC_{1-4}$ 알킬, $S(=O)_nC_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 히드록실, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0177] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0178] (a) 수소,

[0179] (b) $-C_{1-6}$ 알킬,

[0180] (c) $-C_{3-6}$ 시클로알킬,

[0181] (d) 할로겐,

[0182] (e) $-OC_{3-6}$ 시클로알킬,

[0183] (f) CF_3 , 및

[0184] (g) $-C_{1-6}Alkyl$,

[0185] 여기서 선택 (b)의 알킬 부분, 및 선택 (c) 및 (e)의 시클로알킬 부분은 각각 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환된다. 대안적으로, R^9 및 R^{10} 의 선택 (g)은 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수도 있다.

[0186] 이러한 측면에서, X는 $-(CH_2)_m-$, 및 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 할로겐으로 모노- 또는 디-치환되며, 여기서 $m + n$ 은 2, 3 또는 4인 속(genus)이 있다.

[0187] 이러한 속에서, X는 $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CF_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되는 아속 (sub-genus)이 있다.

[0188] 이러한 측면에서, X는 $-(CH_2)_m-$, 및 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 할로겐으로 모노- 또는 디-치환되며, 여기서 $m + n$ 은 1, 2, 3 또는 4인 대안적인 속이 있다.

[0189] 이러한 대안적인 속에서, X는 $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CF_2CH_2CH_2-$, 또는 $-OCH_2-$ 로부터 선택되는 아속이 있다.

[0190] 이러한 측면에서, A1은 치환된 페닐 또는 치환된 피리딘인 속이 있다.

[0191] 이러한 속에서, A2는 A2a인 아속이 있다.

[0192] 이러한 아속에서, A2a는 치환된 페닐, 치환된 피리미딘, 치환된 피라진, 또는 치환된 피리딘인 클래스가 있다.

[0193] 이러한 측면에서, Y는 0인 속이 있다.

[0194] 이러한 측면에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0195] (a) 수소,

[0196] (b) 할로겐,

[0197] (c) CN,

[0198] (d) CF_3 ,

[0199] (e) $-C_{1-6}Alkyl$,

[0200] (f) $-O-(R^7)$,

[0201] (g) $-C_{3-6}SikloAlkyl$, 및

[0202] (h) $-N(R^7)(R^8)$,

[0203] 여기서 선택 (e)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐으로 치환되는 속이 있다.

[0204] 이러한 속에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0205] (a) 수소,

[0206] (b) 할로겐,

[0207] (c) CF_3 ,

[0208] (d) $-C_{1-6}Alkyl$, 및

[0209] (e) $-O-(R^7)$,

[0210] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분은 임의로 할로겐으로 치환되는 아속이 있다.

[0211] 이러한 아속에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소인 클래스가 있다.

[0212] 이러한 측면에서, R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0213] (a) 수소,

[0214] (b) 할로겐,

[0215] (c) CF_3 ,[0216] (d) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,[0217] (e) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,[0218] (f) $-\text{S}(=\text{O})_o\text{R}^7$,[0219] (g) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$,

[0220] (h) 아릴,

[0221] (i) 헤테로아릴,

[0222] (j) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,[0223] (k) $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$,

[0224] (l) 헤테로고리, 및

[0225] (m) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,

[0226] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 히드록실로 치환되고,

[0227] 선택 (h)의 아릴, 선택 (i)의 헤테로아릴, 및 선택 (l)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_o\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_o\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, 히드록실 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다.[0228] 이러한 속에서, R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0229] (a) 수소,

[0230] (b) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,[0231] (c) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$, 및[0232] (d) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

[0233] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 히드록실로 치환되는 아속이 있다.

[0234] 이러한 측면에서, R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0235] (a) 수소,

[0236] (b) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$,[0237] (c) $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$,[0238] (d) $-\text{S}(=\text{O})_o\text{R}^7$,[0239] (e) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

- [0240] (f) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0241] (g) $-O-R^7$,
- [0242] (h) $-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0243] (i) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0244] (j) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0245] (k) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0246] (l) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- [0247] (m) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0248] (n) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0249] (o) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0250] (p) $-C_{1-4} \text{ 알킬}-O(R^7)$,
- [0251] (q) $-C_{1-6} \text{ 알킬}-C(=O)OH$,
- [0252] (r) $-C_{2-6} \text{ 알케닐}-C(=O)OH$,
- [0253] (s) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-C(=O)OH$,
- [0254] (t) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0255] (u) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0256] (v) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0257] (w) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0258] (x) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0259] (y) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- [0260] (z) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0261] (aa) $-C_{3-6} \text{ 시클로알킬}-O(R^7)$,
- [0262] (bb) $-C(=O)OH$,
- [0263] (cc) 아릴,
- [0264] (dd) 헤테로아릴,
- [0265] (ee) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0266] (ff) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^8),$ [0267] (gg) $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8),$ [0268] (hh) $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8),$ [0269] (ii) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬},$ [0270] (jj) $-\text{CF}_3,$ [0271] (kk) $-\text{헵테로고리},$ [0272] (ll) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬},$ 및

[0273] (mm) 할로겐,

[0274] 여기서 선택 (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) 및 (ll)의 알킬 부분, 선택 (r)의 알케닐 부분, 및 선택 (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), 및 (aa)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 또는 $\text{C}_{3-6}\text{시클로알콕시}$ 로 모노- 또는 디-치환되며,

[0275] 선택 (cc)의 아릴, 선택 (dd)의 헤테로아릴, 및 선택 (kk)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알콕시}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다. 대안적으로, R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 의 선택 (ii)는 할로겐, CN, 아릴, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 할로 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, 또는 $\text{C}_{3-6}\text{시클로알콕시}$ 할로겐으로 모노- 또는 디-치환될 수도 있다.

[0276] 이러한 속에서, R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0277] (a) 수소,

[0278] (b) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8,$ [0279] (c) $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8,$ [0280] (d) $-\text{O}-\text{R}^7,$ [0281] (e) $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH},$ [0282] (f) $-\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7,$ [0283] (g) $-\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8),$ [0284] (h) $-\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8),$ [0285] (i) $-\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{O}(\text{R}^7),$ [0286] (j) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(=\text{O})\text{OH},$ [0287] (k) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{C}(=\text{O})\text{OH},$ [0288] (l) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8),$ [0289] (m) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8),$

[0290] (n) $-C_{3-6}SiCl_2O(R^7)$,[0291] (o) $-C(=O)OH$,[0292] (p) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,[0293] (q) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,[0294] (r) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,[0295] (s) $-C_{3-6}SiCl_2O$,[0296] (t) CF_3 ,

[0297] (u) 헤테로고리,

[0298] (v) $-C_{1-6}Alk$, 및

[0299] (w) 할로겐,

[0300] 여기서 선택 (f), (g), (h), (i), (j), 및 (v)의 알킬 부분, 및 선택 (k), (l), (m), (n), 및 (s)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, $C_{1-6}Alk$, 할로 $C_{1-6}Alk$, $C_{3-6}SiCl_2O$, $C_{3-6}SiCl_2O$, 또는 $C_{3-6}SiCl_2O$ 로 모노- 또는 디-치환되며,

[0301] 선택 (u)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, $C_{1-6}Alk$, $C_{1-6}AlkO$, 할로 $C_{1-6}Alk$, $C_{3-6}SiCl_2O$, $C_{3-6}SiCl_2O$, $-NH(C_{1-6}Alk)$, $-NH(C_{3-6}SiCl_2O)$, $-N(C_{1-6}Alk)_2$, $-N(C_{3-6}SiCl_2O)_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}Alk$, $-S(=O)_2C_{3-6}SiCl_2O$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 아속이 있다.

[0302] 이러한 아속에서, R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0303] (a) $-C(R^7)(R^8)OH$,[0304] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,[0305] (c) $-O-(R^7)$,[0306] (d) $-C_{1-6}Alk-C(=O)OH$,[0307] (e) $-C(=O)OH$,[0308] (f) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,[0309] (g) $-C_{3-6}SiCl_2O$,[0310] (h) CF_3 ,

[0311] (i) 헤테로고리,

[0312] (j) $-C_{1-6}Alk$, 및

[0313] (k) 할로겐,

[0314] 여기서 선택 (d) 및 (j)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, $C_{1-6}Alk$, 할로 $C_{1-6}Alk$, $C_{3-6}SiCl_2O$, $C_{3-6}SiCl_2O$, $C_{1-6}AlkO$, 또는 $C_{3-6}SiCl_2O$ 로 모노- 또는 디-치환되며,

[0315] 선택 (i)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, $C_{1-6}Alk$, $C_{1-6}AlkO$, 할로 $C_{1-6}Alk$,

C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-NH(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NH(C_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})_2$, $-N(C_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}\text{알킬}$, $-S(=O)_oC_{3-6}\text{시클로알킬}$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 클래스가 있다.

[0316] 이러한 측면에서, R^5 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0317] (a) 수소,

[0318] (b) $-C_{1-6}\text{알킬}$,

[0319] (c) $-C_{1-4}\text{알킬}(R^7)$,

[0320] (d) 아릴,

[0321] (e) 헤테로아릴,

[0322] (f) $-C_{3-6}\text{시클로알킬}$, 및

[0323] (g) $-C_{1-4}\text{알킬}-C_{3-6}\text{시클로알킬}$,

[0324] 여기서 선택 (b), (c), 및 (g)의 알킬 부분, 선택 (f) 및 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되고,

[0325] 선택 (d)의 아릴 및 선택 (e)의 헤�테로아릴은 임의로 할로겐, 니트로, $C_{1-6}\text{알킬}$, CF_3 , $C_{1-6}\text{알콕시}$, 할로 $C_{1-6}\text{알킬}$, 아릴, 헤�테로아릴, $C_{3-6}\text{시클로알킬}$, $C_{3-6}\text{시클로알콕시}$, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다.

[0326] 이러한 속에서, R^5 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0327] (a) 수소,

[0328] (b) $-C_{1-6}\text{알킬}$, 및

[0329] (c) $-C_{1-4}\text{알킬}(R^7)$,

[0330] 여기서 선택 (b) 및 (c)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되는 아속이 있다.

[0331] 이러한 측면에서, R^6 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0332] (a) $-C_{1-6}\text{알킬아릴}$,

[0333] (b) $-C_{1-6}\text{알킬헤테로아릴}$,

[0334] (c) $-C_{3-6}\text{시클로알킬}$,

[0335] (d) 아릴,

[0336] (e) 헤�테로아릴, 및

[0337] (f) $-C_{1-6}\text{알킬}(R^7)$,

[0338] 여기서 선택 (a), (b) 및 (f)의 알킬 부분, 및 선택 (c)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되며,

[0339] 선택 (a) 및 (d)의 아릴 부분, 및 선택 (b) 및 (e)의 헤�테로아릴 부분은 임의로 할로겐, 니트로, CF_3 , $C_{1-6}\text{알킬}$, $C_{1-6}\text{알콕시}$, 할로 $C_{1-6}\text{알킬}$, $C_{3-6}\text{시클로알킬}$, $C_{3-6}\text{시클로알콕시}$, 아릴, 헤�테로아릴, 할로겐으로 임의로 치환된 헤테로고리, $-NH(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NH(C_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-N(C_{1-6}\text{알킬})_2$, $-N(C_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}\text{알킬}$, $S(=O)_oC_{3-6}\text{시클로알킬}$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다.

[0340] 이러한 속에서, R^6 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0341] (a) $-C_{1-6}알킬아릴$,

[0342] (b) $-C_{1-6}알킬혜테로아릴$, 및

[0343] (c) $-C_{1-6}알킬(R^7)$,

[0344] 여기서 선택 (a), (b) 및 (c)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 $C_{1-4}알킬$ 로 치환되며,

[0345] 선택 (a)의 아릴 부분, 및 선택 (b)의 혜테로아릴 부분은 임의로 할로겐, 니트로, CF_3 , $C_{1-6}알콕시$, 할로 $C_{1-6}알킬$, $C_{3-6}시클로알킬$, $C_{3-6}시클로알콕시$, 아릴, 혜테로아릴, 할로겐으로 임의로 치환된 혜테로고리, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-NH(C_{3-6}시클로알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-N(C_{3-6}시클로알킬)_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}알킬$, $S(=O)_oC_{3-6}시클로알킬$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다.

[0346] 이러한 측면에서, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0347] (a) 수소,

[0348] (b) $-C_{1-6}알킬$,

[0349] (c) $-C_{3-6}시클로알킬$,

[0350] (d) 아릴,

[0351] (e) 혜테로아릴, 및

[0352] (f) CF_3 ,

[0353] 여기서 선택 (b)의 알킬 및 선택 (c)의 시클로알킬은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환되고,

[0354] 선택 (d)의 아릴 및 선택 (e)의 혜테로아릴은 임의로 할로겐, $-C(=O)OH$, $-CF_3$, $-NHC(=O)CH_3$, 니트로, $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시$, 할로 $C_{1-6}알킬$, $C_{3-6}시클로알킬$, $C_{3-6}시클로알콕시$, $-NH(C_{1-3}알킬)$, $-NH(C_{3-6}시클로알킬)$, $-N(C_{1-3}알킬)_2$, $-N(C_{3-6}시클로알킬)_2$, $-S(=O)_oC_{1-4}알킬$, $S(=O)_oC_{3-6}시클로알킬$, 아릴, 혜테로아릴, 히드록실, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 속이 있다.

[0355] 이러한 측면에서, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0356] (a) 수소,

[0357] (b) $-C_{1-6}알킬$,

[0358] (c) 할로겐,

[0359] (d) CF_3 , 및

[0360] (e) $-C_{1-6}알콕시$,

[0361] 여기서 선택 (b)의 알킬은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환되는 속이 있다. 대안적으로, R^9 및 R^{10} 의 선택 (e)은 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수도 있다.

[0362] 이러한 측면에서, X는 $-(CH_2)_m-$, 및 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 할로겐으로 모노- 또는 디- 치환되며, 여기서 $m + n$ 은 2, 3 또는 4이고;

[0363] Y는 0이며;

[0364] A1은 치환된 페닐 또는 치환된 퍼리딘이고;

[0365] A2는 A2a의 면;

[0366] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0367] (a) 수소,

[0368] (b) 할로겐,

[0369] (c) CN,

[0370] (d) CF_3 ,

[0371] (e) $-C_{1-6}OH$,

[0372] (f) $-O-(R^7)$,

[0373] (g) $-C_{3-6}SiCl_3$, 및

[0374] (h) $-N(R^7)(R^8)$,

[0375] 여기서 선택 (e)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐으로 치환되며;

[0376] R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0377] (a) 수소,

[0378] (b) 할로겐,

[0379] (c) CF_3 ,

[0380] (d) $-C_{1-6}OH$,

[0381] (e) $-O-(R^7)$,

[0382] (f) $-S(=O)_2R^7$,

[0383] (g) $-C_{3-6}SiCl_3$,

[0384] (h) 아릴,

[0385] (i) 헤테로아릴,

[0386] (j) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0387] (k) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0388] (l) 헤테로고리, 및

[0389] (m) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0390] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 히드록실로 치환되고,

[0391] 선택 (h)의 아릴, 선택 (i)의 헤테로아릴, 및 선택 (l)의 헤�테로고리는 임의로 할로겐, 니트로, $C_{1-6}OH$, $C_{1-6}OCH_3$, 할로 $C_{1-6}OH$, $C_{3-6}SiCl_3$, $C_{3-6}SiCl_2OH$, $-NH(C_{1-6}OH)$, $-NH(C_{3-6}SiCl_3)$, $-N(C_{1-6}OH)_2$, $-N(C_{3-6}SiCl_3)_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}OH$, $-S(=O)_2C_{3-6}SiCl_3$, 히드록실 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0392] R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- [0393] (a) 수소,
- [0394] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- [0395] (c) $-N(R^7)-C(=O)R^8$,
- [0396] (d) $-S(=O)_2R^7$,
- [0397] (e) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0398] (f) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0399] (g) $-O-R^7$,
- [0400] (h) $-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0401] (i) $-C_{1-4} \text{알킬}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0402] (j) $-C_{1-4} \text{알킬}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0403] (k) $-C_{1-4} \text{알킬}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0404] (l) $-C_{1-4} \text{알킬}-N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- [0405] (m) $-C_{1-4} \text{알킬}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0406] (n) $-C_{1-4} \text{알킬}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0407] (o) $-C_{1-4} \text{알킬}-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0408] (p) $-C_{1-4} \text{알킬}-O(R^7)$,
- [0409] (q) $-C_{1-6} \text{알킬}-C(=O)OH$,
- [0410] (r) $-C_{2-6} \text{알케닐}-C(=O)OH$,
- [0411] (s) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-C(=O)OH$,
- [0412] (t) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- [0413] (u) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- [0414] (v) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0415] (w) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0416] (x) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0417] (y) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- [0418] (z) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-C(R^7)(R^8)OH$,

[0419] (aa) $-C_{3-6}H_7$ 을로알킬- $O(R^7)$,

[0420] (bb) $-C(=O)OH$,

[0421] (cc) 아릴,

[0422] (dd) 헤테로아릴,

[0423] (ee) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0424] (ff) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0425] (gg) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0426] (hh) $-NHC(=O)N(R^7)(R^8)$,

[0427] (ii) $-C_{3-6}H_7$ 을로알킬,

[0428] (jj) CF_3 ,

[0429] (kk) 헤테로고리,

[0430] (ll) $-C_{1-6}H_7$ 을킬, 및

[0431] (mm) 할로겐,

[0432] 여기서 선택 (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) 및 (ll)의 알킬 부분, 선택 (r)의 알케닐 부분, 및 선택 (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), 및 (aa)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, $C_{1-6}H_7$ 을킬, 할로 $C_{1-6}H_7$ 을킬, $C_{3-6}H_7$ 을로알킬, $C_{3-6}H_7$ 을록시, 또는 $C_{3-6}H_7$ 을로알록시로 모노- 또는 디-치환되며,

[0433] 선택 (cc)의 아릴, 선택 (dd)의 헤테로아릴, 및 선택 (kk)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, $C_{1-6}H_7$ 을킬, $C_{1-6}H_7$ 을록시, 할로 $C_{1-6}H_7$ 을킬, $C_{3-6}H_7$ 을로알록시, $-NH(C_{1-6}H_7$ 을킬), $-NH(C_{3-6}H_7$ 을로알킬), $-N(C_{1-6}H_7$ 을킬)₂, $-N(C_{3-6}H_7$ 을로알킬)₂, $-S(=O)_2C_{1-6}H_7$ 을킬, $-S(=O)_2C_{3-6}H_7$ 을로알킬, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

[0434] R^5 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0435] (a) 수소,

[0436] (b) $-C_{1-6}H_7$ 을킬,

[0437] (c) $-C_{1-4}H_7$ 을킬(R^7),

[0438] (d) 아릴,

[0439] (e) 헤테로아릴,

[0440] (f) $-C_{3-6}H_7$ 을로알킬, 및

[0441] (g) $-C_{1-4}H_7$ 을킬- $C_{3-6}H_7$ 을로알킬,

[0442] 여기서 선택 (b), (c), 및 (g)의 알킬 부분, 선택 (f) 및 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 $C_{1-4}H_7$ 을킬로 치환되고,

[0443] 선택 (d)의 아릴 및 선택 (e)의 헤테로아릴은 임의로 할로겐, 니트로, $C_{1-6}H_7$ 을킬, CF_3 , $C_{3-6}H_7$ 을록시, 할로 $C_{1-6}H_7$ 을킬, 아릴, 헤테로아릴, $C_{3-6}H_7$ 을로알킬, $C_{3-6}H_7$ 을로알록시, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0444] R^6 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0445] (a) $-C_{1-6}Alkyl$,

[0446] (b) $-C_{1-6}AlkylHeteroaryl$,

[0447] (c) $-C_{3-6}SiklorAlkyl$,

[0448] (d) Ar ,

[0449] (e) $Heteroaryl$, 및

[0450] (f) $-C_{1-6}Alkyl(R^7)$,

[0451] 여기서 선택 (a), (b) 및 (f)의 알킬 부분, 및 선택 (c)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 $C_{1-4}Alkyl$ 로 치환되며,

[0452] 선택 (a) 및 (d)의 아릴 부분, 및 선택 (b) 및 (e)의 헤테로아릴 부분은 임의로 할로겐, 니트로, CF_3 , $C_{1-6}Alkyl$, $C_{1-6}Alkoxi$, 할로 $C_{1-6}Alkyl$, $C_{3-6}SiklorAlkyl$, $C_{3-6}SiklorAlkoxi$, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐으로 임의로 치환된 헤테로고리, $-NH(C_{1-6}Alkyl)$, $-NH(C_{3-6}SiklorAlkyl)$, $-N(C_{1-6}Alkyl)_2$, $-N(C_{3-6}SiklorAlkyl)_2$, $-S(=O)_nC_{1-6}Alkyl$, $S(=O)_nC_{3-6}SiklorAlkyl$ 및 CN 으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

[0453] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0454] (a) 수소,

[0455] (b) $C_{1-6}Alkyl$,

[0456] (c) $C_{3-6}SiklorAlkyl$,

[0457] (d) 아릴,

[0458] (e) 헤테로아릴, 및

[0459] (f) CF_3 ,

[0460] 여기서 선택 (b)의 알킬 및 선택 (c)의 시클로알킬은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환되고,

[0461] 선택 (d)의 아릴 및 선택 (e)의 헤테로아릴은 임의로 할로겐, $-C(=O)OH$, $-CF_3$, $-NHC(=O)CH_3$, 니트로, $C_{1-6}Alkyl$, $C_{1-6}Alkoxi$, 할로 $C_{1-6}Alkyl$, $C_{3-6}SiklorAlkyl$, $C_{3-6}SiklorAlkoxi$, $-NH(C_{1-3}Alkyl)$, $-NH(C_{3-6}SiklorAlkyl)$, $-N(C_{1-3}Alkyl)_2$, $-N(C_{3-6}SiklorAlkyl)_2$, $-S(=O)_nC_{1-4}Alkyl$, $S(=O)_nC_{3-6}SiklorAlkyl$, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 및 CN 으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되며;

[0462] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0463] (a) 수소,

[0464] (b) $-C_{1-6}Alkyl$,

[0465] (c) 할로겐,

[0466] (d) CF_3 , 및

[0467] (e) $C_{1-6}Alkoxi$,

[0468] 여기서 선택 (b)의 알킬은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환되는 속이 있다. 대안적인 측면에서, R^4 및 $R^{4'}$ 의 선택 (ii)는 할로겐, CN , 아릴, $C_{1-6}Alkyl$, 할로 $C_{1-6}Alkyl$, $C_{3-6}SiklorAlkyl$, $C_{1-6}Alkoxi$, 또는 $C_{3-6}SiklorAlkoxi$ 할로겐으로 모노- 또는 디-치환될 수도 있고; 선택 (e)의 알킬은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트

리-치환될 수 있고, R^9 및 R^{10} 의 선택 (e)는 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수도 있는 속이 있다.

[0469] 이러한 속에서, A2는 A2a이며, A2a는 치환된 페닐, 치환된 피리미딘, 치환된 피라진, 또는 치환된 피리딘이고;

[0470] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0471] (a) 수소,

[0472] (b) 할로겐,

[0473] (c) CF_3 ,

[0474] (d) C_{1-6} 알킬, 및

[0475] (e) $-O-(R^7)$,

[0476] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분은 임의로 할로겐으로 치환되며;

[0477] R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0478] (a) 수소,

[0479] (b) $-O-(R^7)$,

[0480] (c) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$, 및

[0481] (d) $-C_{1-6}$ 알킬,

[0482] 여기서 선택 (d)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 히드록실로 치환되며;

[0483] R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0484] (a) 수소,

[0485] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,

[0486] (c) $-N(R^7)-C(=O)R^8$,

[0487] (d) $-O-R^7$,

[0488] (e) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0489] (f) $-C_{1-4}$ 알킬- $S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0490] (g) $-C_{1-4}$ 알킬- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0491] (h) $-C_{1-4}$ 알킬- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0492] (i) $-C_{1-4}$ 알킬- $O(R^7)$,

[0493] (j) $-C_{1-6}$ 알킬- $C(=O)OH$,

[0494] (k) $-C_{3-6}$ 시클로알킬- $C(=O)OH$,

[0495] (l) $-C_{3-6}$ 시클로알킬- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0496] (m) $-C_{3-6}$ 시클로알킬- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0497] (n) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}-O(R^7)$,[0498] (o) $-C(=O)OH$,[0499] (p) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,[0500] (q) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,[0501] (r) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,[0502] (s) $-C_{3-6} \text{시클로알킬}$,[0503] (t) CF_3 ,

[0504] (u) 헤테로고리,

[0505] (v) $-C_{1-6} \text{알킬}$, 및

[0506] (w) 할로겐,

[0507] 여기서 선택 (f), (g), (h), (i), (j), 및 (v)의 알킬 부분, 및 (k), (l), (m), (n), 및 (s)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{3-6} 시클로알콕시로 모노- 또는 디-치환되며,

[0508] 선택 (u)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-NH(C_{1-6} \text{알킬})$, $-NH(C_{3-6} \text{시클로알킬})$, $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$, $-N(C_{3-6} \text{시클로알킬})_2$, $-S(=O)_2C_{1-6} \text{알킬}$, $-S(=O)_2C_{3-6} \text{시클로알킬}$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되고;

[0509] R^5 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0510] (a) 수소,

[0511] (b) $-C_{1-6} \text{알킬}$, 및[0512] (c) $-C_{1-4} \text{알킬}(R^7)$,

[0513] 여기서 선택 (b) 및 (c)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되고;

[0514] R^6 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0515] (a) $-C_{1-6} \text{알킬아릴}$,[0516] (b) $-C_{1-6} \text{알킬헤테로아릴}$, 및[0517] (c) $-C_{1-6} \text{알킬}(R^7)$,

[0518] 여기서 선택 (a), (b) 및 (c)의 알킬 부분은 임의로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되며,

[0519] 선택 (a)의 아릴 부분, 및 선택 (b)의 헤테로아릴 부분은 임의로 할로겐, 니트로, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐으로 임의로 치환된 헤테로고리, $-NH(C_{1-6} \text{알킬})$, $-NH(C_{3-6} \text{시클로알킬})$, $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$, $-N(C_{3-6} \text{시클로알킬})_2$, $-S(=O)_2C_{1-6} \text{알킬}$, $-S(=O)_2C_{3-6} \text{시클로알킬}$ 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 아속이 있다.

[0520] 이러한 아속에서, R^4 및 R^4' 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0521] (a) $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$,[0522] (b) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$,[0523] (c) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,[0524] (d) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,[0525] (e) $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,[0526] (f) $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,[0527] (g) $-\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$,[0528] (h) $-\text{CF}_3$,

[0529] (i) 헤테로고리,

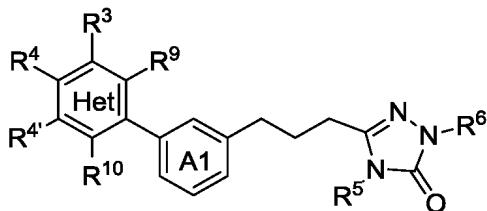
[0530] (j) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 및

[0531] (k) 할로겐,

[0532] 여기서 선택 (d) 및 (j)의 알킬 부분, 및 선택 (g)의 시클로알킬 부분은 임의로 할로겐, CN, 아릴, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{3-6} 시클로알콕시로 모노- 또는 디-치환되며,

[0533] 선택 (i)의 헤테로고리는 임의로 할로겐, 히드록실, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알콕시, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{3-6}\text{시클로알킬}$, 및 CN으로부터 선택된 치환체로 모노- 또는 디-치환되는 클래스가 있다.

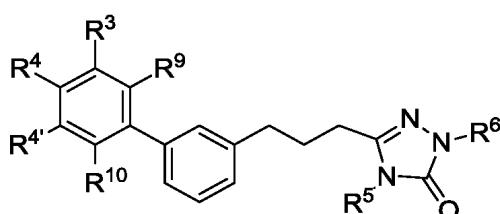
[0534] 이러한 클래스에는, 화학식 1a 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 하위-클래스가 있다.



1a

[0535]

[0536] 이러한 하위-클래스에는, 화학식 1b 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 하위-하위-클래스가 있다.



1b

[0537]

[0538] 어떤 실시예에서, R^3 은 수소가 아니다. 어떤 실시예에서, R^4 는 수소가 아니다. 어떤 실시예에서, R^3 은 수소가 아니고; R^4 는 수소가 아니다.

[0539]

하나의 측면에서, 본 명세서에 기재된 것은 하기의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0540]

2-(3'-(3-(1-(4-(tert-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]

-3-일)아세트산,

[0541] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

[0542] 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

[0543] 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-카복실산,

[0544] 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

[0545] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0546] 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

[0547] 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)시클로프로판카복실산,

[0548] 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

[0549] 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

[0550] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로록시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0551] N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페닐)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드,

[0552] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0553] 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산,

[0554] 2-(4-(벤질옥시))-3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0555] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0556] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0557] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-6-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0558] 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로록시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산,

[0559] N-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)벤젠설폰아미드,

[0560] 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판산,

[0561] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로

필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0562] N-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디풀루오로프로필)페닐)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드,

[0563] 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)파리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아세트산,

[0564] 3-(3-(3'-(1*H*-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온,

[0565] 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)파리미딘-2-일)-2-에톡시페닐)아세트산,

[0566] 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)파리미딘-4-일)-2-에톡시페닐)아세트산,

[0567] (3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

[0568] (3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-에톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

[0569] (3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

[0570] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-헵타록시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산,

[0571] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산,

[0572] 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산.

[0573] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0574] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 통해, 이의 지방산 대사의 감소에 의해 부정적인 영향을 미치는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0575] 이러한 측면에서, 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 및 흑색종으로부터 선택되는 속이 있다.

[0576] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0577] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 청구항 1에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 통해 급성 및 만성 골수성 백혈병, 및 기타 암의 발병 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

정의

[0579] 용어 "환자"는 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 토끼, 염소, 말, 원숭이, 개, 고양이, 및 인간과 같은 포유류를 포함한다.

[0580] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 나타낸다.

[0581] 용어 "알킬"은 표시된 탄소 원자의 수를 함유하는, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C₁₋₆알킬은 기(group) 내에 1 내지 6 (포함된) 탄소 원자를 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 어떤 원자는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는 제한 없이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸 및 *tert*-부틸을 포함한다.

[0582] 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 수소 원자가 할로로 대체되는 알킬기를 나타낸다. 어떤 실시예에서, 하나 이

상의 수소 원자 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14)는 할로로 대체된다. 이러한 실시예에서, 수소 원자는 각각 동일한 할로겐 (예를 들어, 플루오로)으로 대체될 수 있고, 또는 수소 원자는 다른 할로겐의 조합 (예를 들어, 플루오로 및 클로로)으로 대체될 수 있다. 또한, "할로알킬"은 모든 수소가 할로로 대체되는 알킬 부분을 포함한다 (때때로 본 명세서에서 퍼할로알킬(perhaloalkyl), 예를 들어 트리플루오로메틸과 같은 퍼플루오로알킬로 나타낸다). 어떤 원자는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0583] 본 명세서에 나타난 바와 같이, 용어 "알콕시"는 -O(알킬) 기로 나타낸다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, 웬톡시, 2-웬톡시, 3-웬톡시, 또는 헥실옥시일 수 있다. 또한, 용어 "티오알콕시"는 -S(알킬) 기로 나타낸다. 용어 "할로알콕시" 및 "할로티오알콕시"는 각각 -O(알콕시) 및 -S(알콕시)를 나타낸다. 용어 "설프히드릴(sulphydryl)"은 -SH를 나타낸다.

[0584] 용어 "아르알킬"은 알킬 수소 원자가 아릴기로 대체되는 알킬 부분을 나타낸다. 알킬 부분의 탄소들 중 하나는 다른 부분에 아르알킬기의 부착점으로 작용한다. 어떤 고리 또는 사슬 원자는 임의로 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. "아르알킬"의 비-제한적인 예는 벤질, 2-페닐에틸, 및 3-페닐프로필 기를 포함한다.

[0585] 용어 "알케닐"은 표시된 탄소 원자의 수를 함유하고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 나타낸다. 어떤 원자는 임의로 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 알케닐은 비닐, 알릴, 1-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함할 수 있다.

[0586] 용어 "헤테로고리" 또는 "헤테로시클릭"은, 별도로 나타낸 경우를 제외하고 본 명세서에 사용된 바와 같이, 안정된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 단일고리- 또는 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 헤테로원자로 이루어진 적어도 하나의 비-방향족 (즉, 포화 또는 부분적 불포화) 고리를 포함하는 안정된 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 또는 12-원 융합된 두고리 헤테로고리계를 나타내고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤�테로원자는 임의로 4차화(quaternized) 될 수 있다. 두고리 기인 "헤테로고리"의 경우, 두 번째 고리는 상기 정의된 바와 같이 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 헤테로원자로 이루어진 비-방향족 고리일 수 있거나, 또는 두 번째 고리는 바로 아래 정의된 바와 같이 벤젠 고리, 또는 "시클로알킬", 또는 "시클로알케닐" 일 수도 있다. 이러한 헤�테로고리 기는 아제티딘, 크로만, 디히드로퓨란, 디히드로피란, 디옥산, 디옥솔란, 헥사히드로아제핀, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인돌린, 이소크로만, 이소인돌린, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모폴린, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥세탄, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라졸리딘, 피라졸린, 피롤리딘, 피롤린, 테트라히드로퓨란, 테트라히드로피란, 티아모폴린, 티아졸린, 티아졸리딘, 티오모폴린 및 이의 N-산화물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0587] 용어 "시클로알킬"은 완전 포화 단일고리, 두고리, 삼고리, 또는 기타 다고리 탄화수소 기를 나타낸다. 어떤 원자는 임의로 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 고리 탄소는 다른 부분에 시클로알킬기의 부착점으로 작용한다. 시클로알킬 부분은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 및 노보닐 (비시클[2.2.1]헵틸)을 포함할 수 있다.

[0588] 용어 "시클로알케닐"은 부분적 불포화 단일고리, 두고리, 삼고리, 또는 기타 다고리 탄화수소 기를 나타낸다. 고리 탄소 (예를 들어, 포화 또는 불포화)는 시클로알케닐 치환체의 부착점이다. 어떤 원자는 임의로 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 시클로알케닐 부분은 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 또는 노보네닐을 포함할 수 있다.

[0589] 용어 "시클로알킬렌"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 표시된 고리 원자의 수를 갖는 이가 단일고리 시클로알킬기를 나타낸다.

[0590] 용어 "헤테로시클로알킬렌"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 표시된 고리 원자의 수를 갖는 이가 단일고리 헤테로시클릴 기를 나타낸다.

[0591] 용어 "아릴"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 각 고리에서 최대 7 원의 임의의 안정된 단일고리 또는 두고리 탄소 고리를 의미하는 것이고, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 이러한 아릴 성분의 예는 폐닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 또는 비페닐을 포함한다.

[0592] 용어 "헤테로아릴"은 별도로 나타낸 경우를 제외하고 본 명세서에 사용된 바와 같이, 안정된 5-, 6- 또는 7-원 단일고리- 또는 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자로 이루어진 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 안정된 9- 또는 10-원 융합된 두고리계를 나타내고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤�테로원자는 임의로 4차화 될 수 있다. 두고리 기인 "헤테로아릴"의

경우, 두 번째 고리는 방향족을 필요로하지 않고 헤테로원자를 포함하지 않는다. 따라서, "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같이 벤젠 고리에 융합되거나 또는 "헤테로고리", "시클로알킬", 또는 "시클로알케닐"에 융합된, 바로 위에 정의된 바와 같은 탄소 원자 및 1 내지 4 헤테로원자로 이루어진 안정된 5-, 6- 또는 7-원 단일고리 방향족 고리를 포함한다. 이러한 헤�테로아릴기의 예는 벤즈이미다졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 벤조퓨란, 이소벤조퓨란, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조트리아졸, 벤즈옥사졸, 카볼린(carboline), 신놀린(cinnoline), 퓨란, 퓨라잔(furazan), 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 프탈라진, 프테리딘, 푸린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 이의 N-산화물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0593] 용어 "아실"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 산의 히드록시 부분의 제거에 의해 유기산으로부터 유도된 기들을 나타낸다. 따라서, 아실은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 데카노일, 피발로일, 벤조일 등을 포함하는 것을 의미한다.

화합물 형태 및 염

[0595] 이 발명의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 함유함으로써 라세미체 및 라세믹 혼합물, 거울상이성질체-풍부 혼합물(enantiomerically-enriched mixtures), 단일 거울상이성질체, 개개의 부분입체이성질체(diastereomers) 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 또한, 이 발명의 화합물은 다수의 호변이성 형태(tautomeric forms)로 나타낼 수 있고, 이러한 경우, 비록 단일 호변이성 형태만 나타낼 수 있을지라도, 발명은 명확하게 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 호변이성 형태를 포함한다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 명확하게 본 발명에 포함된다.

[0596] 이 발명의 화합물은 가능하다면 화합물 자체, 이의 염 및 이의 프로드력을 포함한다. 염은 본 명세서에 기재된 화합물에 대해 음이온 및 양전하 치환체(예를 들어, 암모늄) 사이에서 형성될 수 있다. 적당한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 및 아세테이트를 포함한다. 또한, 염은 본 명세서에 기재된 화합물에 대해 양이온 및 음전하 치환체(예를 들어, 카복실레이트) 사이에서 형성될 수도 있다. 적당한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다.

[0597] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 염"은 부모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조하여 변형되는 유도체를 나타낸다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면 종래의 비-독성 염 또는 비-독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 종래의 비-독성 염은 염산, 브롬산, 황산, 설판산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 주석산, 시트르산, 아스코르브산, 파몬산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 틀루엔설퐴산, 메탄설퐴산, 에탄 디설퐴산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0598] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기산 및 유기산을 포함하여 약학적으로 허용가능한 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설퐴산, 벤조산, 캠포설퐴산, 시트르산, 에탄설퐴산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설퐴산, 뮤신산, 질산, 파몬산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 주석산, p-톨루엔설퐴산 등을 포함한다. 발명의 하나의 측면에서, 염은 시트르산, 브롬산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 주석산이다.

[0599] 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하여 약학적으로 허용가능한 비-독성 염기로부터 제조될 수 있다. 제조될 수 있는 이러한 염은, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 디시클로헥실아민염, N-메틸-D-글루카민염, 트리스(히드록시메틸)메틸아민염, 아르기닌염, 리신염 등을 포함한다.

[0600] 적당한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 및 "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]에서 확인되며, 이들 각각은 전체 참조로 본 명세서에 포함된다.

- [0601] 화합물은 트리튬, 요오드-125 또는 탄소-14와 같은 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 생각된다.
- [0602] 어떤 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있다.
- [0603] 어떤 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 프로드럭으로 제조된다. 프로드럭은 일반적으로 피험자에게 투여한 후 흡수가 어떤 과정, 예를 들어 대사 경로에 의한 변환을 통해 활성적, 또는 더 활성적인 종으로 변환되는 약물 전구체이다. 프로드럭의 예는 피험자에게 투여하면 활성 화합물을 제공할 수 있는 카복실산 기의 C_{1-6} 알킬 에스터를 포함한다.
- [0604] **약학적 조성물**
- [0605] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 환자에게 투여될 수 있고, 화합물의 치료적 양을 운반하는데 충분한 용량으로 투여될 때 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 비독성인 담체 또는 보조제를 나타낸다.
- [0606] 용어 "조성물"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물, 및 직접 또는 간접적으로 특정 양의 특정 성분의 조합에 기인한 임의의 생성물을 포함하는 것으로 생각된다. 약학적 조성물과 관련된 이러한 용어는 활성 성분, 및 담체를 구성하는 불활성 성분을 포함하는 생성물, 및 직접 또는 간접적으로 임의의 2 이상의 성분의 조합, 복합 또는 집합, 또는 하나 이상의 성분의 분리, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용에 기인한 임의의 생성물을 포함하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조된 임의의 조성물을 포함한다. "약학적으로 허용가능한"의 경우, 담체, 희석제 또는 부형제는 제형의 다른 성분과 조화될 수 있으며, 이의 수령자에게 해롭지 않아야 함을 의미한다.
- [0607] 본 발명은 본 발명의 화합물의 프로드럭의 범위 내를 포함한다. 일반적으로, 이러한 프로드럭은 *in vivo*에서 필수 화합물로 즉시 변환가능한 본 발명의 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 특별히 개시된 화합물 또는 특별히 개시되지 않으나 환자에게 투여한 후 *in vivo*에서 특정 화합물로 변환할 수 있는 화합물과 함께 기재된 여러 질환의 치료를 포함할 것이다. 적당한 프로드럭 유도체의 선별 및 제조를 위한 종래의 과정은 "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기재된다. 이러한 화합물의 대사 산물은 생물학적 환경으로 본 발명의 화합물의 도입 시에 생성된 활성 종을 포함한다.
- [0608] 투여량은 화합물 제형, 투여 경로 등에 의존하고, 일반적으로 일상적인 시험에서 경험적으로 결정되며, 변화는 대상, 호스트, 및 투여 경로 등에 따라 필연적으로 일어날 것이다. 일반적으로, 제제의 단위 용량에서 활성 화합물의 양은 특정 적용에 따라, 약 1, 3, 10 또는 30 내지 약 30, 100, 300 또는 1000 mg으로 달라지거나 조정될 수 있다. 편의상, 총 일일 용량은 원한다면 하루 동안 일인분으로 나누어 투여될 수 있다.
- [0609] **용도**
- [0610] 하나의 측면에서, 본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료에 유용한, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 급성 및 만성 골수성 백혈병, 및 기타 암의 발병 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또한, 본 명세서에 개시된 발명은 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암의 치료 방법에 관한 것이다. 방법은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 본 명세서에 기재된 다른 화학식의 어느 화합물) 또는 이의 염 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 본 명세서에 기재된 다른 화학식의 어느 화합물) 또는 이의 염 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염)의 유효도는 전립선암, 유방암, 난소암, 간암, 신장암, 대장암, 췌장암, 인간 만성 림프성 백혈병, 흑색종 및 기타 암에 의해 야기된, 또는 관련된 하나 이상의 질환, 장애, 질병의 치료 (예를 들어, 통제, 완화, 또는 진행의 늦춤) 또는 예방 (예를 들어, 발달의 발병 지연 또는 발달의 위험 감소)을 위한 약제의 제조에서 또는 약제로서 사용하기 위한 것이다.

[0611]

하나의 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 본 명세서에 기재된 다른 화학식의 어느 화합물) 또는 이의 염 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염)의 투여를 포함하는, 지방산 산화를 통해 이의 대사의 감소에 의해 부정적인 영향을 미치는 암의 치료 방법에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 본 명세서에 기재된 다른 화학식의 어느 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는, 지방산 산화에 의존하는 대사를 갖는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0612]

투여

[0613]

본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 매 4 내지 120시간 마다 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg (예를 들어, 약 0.01 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 내지 약 100 mg/kg, 약 1 내지 약 100 mg/kg, 약 1 내지 약 10 mg/kg)의 용량으로, 또는 특정 약물의 필요조건에 따라, 경구, 비경구 (예를 들어, 피하(subcutaneously), 피부내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 병변내, 및 두개강내 주사, 또는 주입기술), 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 구강, 질, 이식된 저장소(implanted reservoir), 주사, 피하(subdermally), 복강내, 경점막, 또는 안과용 제제로 투여될 수 있다. (체표면의 제곱미터 당 밀리그램을 기준으로 한) 동물과 인간의 용량의 상관성을 Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966)에 기재된다. 체표면적은 대략 환자의 키 및 무게로부터 결정될 수 있다. 참조, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). 어떤 실시예에서, 조성물은 경구 투여 또는 주사로 투여된다. 본 명세서에서 방법은 원하는 또는 명시된 효과를 이루기 위해 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 일일 약 1 내지 약 6번 또는 대안적으로 지속주입으로 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료로 사용될 수 있다.

[0614]

상기 열거된 것보다 낮거나 또는 높은 용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정 환자의 특정 용량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설율, 약물 조합, 질환, 질병 또는 증상의 중증도 및 과정, 질환, 질병 또는 증상에 대한 환자의 성향, 및 치료하는 의사의 판단을 포함하여, 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0615]

제형은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 본 명세서에 기재된 다른 화학식의 어느 화합물) 또는 이의 염 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염)의 약 0.05 밀리그램 내지 약 2,000 밀리그램 (예를 들어, 약 0.1 밀리그램 내지 약 1,000 밀리그램, 약 0.1 밀리그램 내지 약 500 밀리그램, 약 0.1 밀리그램 내지 약 250 밀리그램, 약 0.1 밀리그램 내지 약 100 밀리그램, 약 0.1 밀리그램 내지 약 50 밀리그램, 또는 약 0.1 밀리그램 내지 약 25 밀리그램)을 포함한다. 제형은 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 추가 치료제를 더 포함할 수 있다.

[0616]

하나의 측면에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가 항암제와 공-투여될 수 있다. 추가 항암제는 시클로포스파미드, 클로람부실, 메클로르에타민 (meclοrethamine), 이포스파미드(ifosfamide), 또는 멜팔란(melphalan)과 같은 알킬화제; 메토트렉세이트(methotrexate), 시타라빈(cytarabine), 플루다라빈 (fludarabine), 6-미 кап토푸린, 아자티로프린, 피리미딘, 또는 5-플루오로우라실과 같은 항대사물질; 빙크리스틴, 파클리탁셀, 비노렐빈 또는 도세탁셀과 같은 항유사분열제(antimitotic agents); 독소루비신 또는 이리노테칸(irinotecan)과 같은 토포이소마라제 저해제; 시스플라틴, 카보플라틴(carboplatin) 또는 옥살리플라틴 (oxaliplatin)과 같은 백금 유도체; 타목시펜과 같은 호르몬 치료제; 비칼루타미드 (bicalutamide), 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane) 또는 레트로졸(letrozole)과 같은 아로마타제 저해제; 이마티닙(imatinib), 게피티닙(gefitinib) 또는 엘로티닙(erlotinib)과 같은 신호 저해제; 리툭시맙(rituximab), 트라스투주맙(trastuzumab), 켐투주맙(gemtuzumab) 또는 오조가미신(ozogamicin)과 같은 단클론 항체; 트레티노인(tretinoin) 또는 삼산화비소(arsenic trioxide)와 같은 분화제; 베바시주맙(bevacizumab), 소라페닙(sorafenib) 또는 수니티닙(sunitinib)과 같은 항혈관신생제(antiangiogenic agents); 인터페론-알파와 같은 생물학적 반응 조절제; 캄프토테신(camptothecins) (이리노테칸 및 토포테칸 포함), 암사크린(amsacrine), 에토포시드(etoposide), 에토포시드 포스페이트 (etoposide phosphate), 또는 테니포시드(teniposide)와 같은 토포이소파라제 저해제; 악티노마이신(actinomycin), 안트라시클린(anthracyclines), 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신 (valrubicin), 이다루비신(idarubicin), 에피루비신(epirubicin), 블레오마이신, 플리카마이신 (plicamycin) 또는 미토마이신과 같은 세포독성 항생제; 빙크리스틴(vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 비오렐빈(viorelbine) 또는 빈데신(vindesine)과 같은 빈카 알카로이드(vinca alkaloids); 또는 에토포시드 및 테니포시드와 같은 포도필로톡신 (podophyllotoxins); 또는 라파마이신(rapamycin), 템시롤리무스 (temsirolimus) 및 에베롤리무스(everolimus)와 같은 mTOR 저해제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0617]

화합물과 조합하여 사용하기 위한 기타 항암제는 하나 이상의 하기의 것을 포함한다: 아비라테론, 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드(acodazole hydrochloride); 아크로닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨 (aldesleukin); 알트레트아민(altretamine); 암보마이신(ambomycin); 아메탄트론 아세테이트(ametantrone acetate); 아미노글루테티미드(aminoglutethimide); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸(anastrozole); 앤트라마이신(anthramycin); 아스파라기나제(asparaginase); 아스페를린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토마이신(azotomycin); 바티마스타트(batimastat); 벤조데파 (benzodepa); 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌 히드로클로라이드(bisantrene hydrochloride); 비스나피드 디메실레이트(bisnafide dimesylate); 비젤레신(bizelesin); 블레오마이신 살페이트(bleomycin sulfate); 브레퀴나르 소듐 (brequinar sodium); 브로피리민(propirimine); 부술판(busulfan); 캐티노마이신 (cactinomycin); 칼루스테론(calusterone); 카라세미드(caracemide); 카베티머 (carbetimer); 카보플라틴(carboplatin); 카무스틴(carmustine); 카루비신 히드로클로라이드(carubicin hydrochloride); 카젤레신(carzelesin); 세데핀골 (cedefingol); 클로람부실(chlorambucil); 시롤레마이신(cirolemycin); 클라드리빈 (cladribine); 크리스나톨 메실레이트(crisnatol mesylate); 시클로포스파미드 (cyclrophosphamide); 시타라빈(cytarabine); 다카바진(dacarbazine); 다우노루비신 히드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride); 테시타빈(decitabine); 텍소마플라틴(dexormaplatin); 테자구아닌(dezaguanine); 테자구아닌 메실레이트 (dezaguanine mesylate); 디아지쿠온(diaziquone); 독소루비신(doxorubicin); 독소루비신 히드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride); 드롤록시펜(droloxi芬); 드롤록시펜 시트레이트(droloxi芬 citrate); 드로모스타놀론 프로피오네이트 (dromostanolone propionate); 두아조마이신(duazomycin); 에다트렉세이트 (edatrexate); 에플로르니틴 히드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); 엘사미트루신(elsamitruclin); 엔로플라틴(enloplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신 히드로클로라이드(epirubicin hydrochloride); 에루불로졸(erbulozole); 에소루비신 히드로클로라이드 (esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 소듐(estramustine phosphate sodium); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드(etoposide); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 에토프린 (etoprime); 에베롤리무스(everolimus); 파드로졸 히드로클로라이드(fadrozole hydrochloride); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 플록수리딘 (floxuridine); 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate); 플루오로우라실 (fluorouracil); 플루로시타빈(fluorocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스트리에신 소듐(fostriecin sodium); 켐시타빈(gemcitabine); 켐시타빈 히드로클로라이드 (gemcitabine hydrochloride); 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드 (idarubicin hydrochloride); 이포스파미드(ifosfamide); 일모포신(ilmofosine); 인터루킨 II (재조합 인터루킨 II, 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸 히드로클로라이드(irinotecan hydrochloride); 란레오티드 아세테이트(lanreotide acetate); 레트로졸(letrozole); 류프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate); 리아로졸 히드로클로라이드(liarozole hydrochloride); 로메트렉솔 소듐(lometrexol sodium); 로무스틴(lomustine); 로속산트론 히드로클로라이드(losoxantrone hydrochloride); 마소프로콜(masoprolol); 마이탄신(maytansine); 메클로르에타민 히드로클로라이드 (mechlorethamine hydrochloride); 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate); 멜렌게스트롤 아세테이트(melengestrol acetate); 멜팔란(melphalan); 메노가릴(menogaril); 머캡토푸린(mercaptopurine); 메트포르민(metformin), 메토트렉세이트(methotrexate); 메토트렉세이트 소듐(methotrexate sodium); 메토프린 (metoprime); 메투레데파(meturedepa); 미틴도미드(mitindomide); 미토카신 (mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomalcin); 미토마이신(mitomycin); 미토스퍼(mitosper); 미토테인(mitotane); 미토잔트론 히드로클로라이드(mitoxantrone hydrochloride); 마이코페놀산 (mycophenolic acid); 노코다졸(nocodazole); 노갈라마이신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 페가스파르가제(pegaspargase); 펠리오마이신(peliomycin); 펜타무스틴(pentamustine); 페플로마이신 살페이트 (peplomycin sulfate); 페르포스파미드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포설판(piposulfan); 피로잔트론 히드로클로라이드(piroxantrone hydrochloride); 플리카마이신(plicamycin); 플로메스탄(plomestane); 포르피며 소듐(porfimer sodium); 포르피로마이신(porfiromycin); 프레드니무스틴 (prednimustine); 프로카바진 히드로클로라이드(procarbazine hydrochloride); 푸로마이신(puromycin); 푸로마이신 히드로클로라이드(puromycin hydrochloride); 피라조퓨린(pyrazofurin); 라파마이신(rapamycin); 리보프린(riboprime); 로그레티미드(rogletimide); 사핀골(safingol); 사핀골 히드로클로라이드(safingol hydrochloride); 세무스틴(semustine); 심트라젠(simtrazene); 스파르포세이트 소듐(sparfosate sodium); 스파르소마이신(sparsomycin); 스파르로제르마늄 히드로클로라이드(spirogermanium hydrochloride); 스파로무스틴(spiromustine); 스파로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린

(sireptonigrin); 스트렙토조신(streptozocin); 술로페누르(sulofenur); 탈리소마이신(talisomycin); 테코갈란 소듐(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔로잔트론 히드로클로라이드(teloxantrone hydrochloride); 테모포르핀(temoporfin); 템시롤리무스(temsirolimus); 테니포시드(teniposide); 테록시론(teroxirone); 테스토락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprime); 티오구아닌(thioguanine); 티오텐파(thiotepa); 티아조퓨린(tiazofurin); 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate); 트레스톨론 아세테이트(trestolone acetate); 트리시리빈 포스페이트(triciridine phosphate); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate); 트립토렐린(triptorelin); 투불로졸 히드로클로라이드(tubulozole hydrochloride); 우라실 머스타드(uracil mustard); 우레데파(uredepa); 바프레티드(vapreotide); 베르테포르핀(verteporfin); 빈블라스틴 설페이트(vinblastine sulfate); 빈크리스틴 설페이트(vincristine sulfate); 빈데신(vindesine); 빈데신 설페이트(vindesine sulfate); 빈에피딘 설페이트(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 설페이트(vinglycinate sulfate); 빈루로신 설페이트(vinleurosine sulfate); 빈오렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate); 빈로시딘 설페이트(vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 설페이트(vinzolidine sulfate); 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 조루비신 히드로클로라이드(zorubicin hydrochloride)를 포함한다.

[0618] 어떤 실시예에서, 추가 약제는 다회요법(multiple dose regimen)의 일부로서, 본 발명의 화합물과 별도로 투여될 수 있다 (예를 들어, 연속적으로, 또는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 임의의 아속 또는 이의 특정 화합물을 포함하는 다른 화학식의 어느 화합물)의 투여와 함께 다른 중복 일정으로). 다른 실시예에서, 이러한 약제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다. 또 다른 실시예에서, 이러한 약제는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 임의의 아속 또는 이의 특정 화합물을 포함하는 다른 화학식의 어느 화합물)이 투여됨과 동시에 (예를 들어, 동시에 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 (및/또는 임의의 아속 또는 이의 특정 화합물을 포함하는 다른 화학식의 어느 화합물)의 투여와 함께) 투여되는 별도 용량으로 제공될 수 있다. 본 발명의 조성물이 본 명세서에 기재된 화학식의 화합물과 하나 이상의 추가 치료 또는 예방제의 조합을 포함할 때, 화합물과 추가 약제는 일반적으로 단일요법으로 투여되는 용량의 약 1 내지 100% 사이, 더 바람직하게는 약 5 내지 95% 사이의 용량 수준으로 제공될 수 있다.

[0619] 본 발명의 조성물은 임의의 종래의 비-독성 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 함유할 수 있다. 어떤 경우, 제형의 pH는 제형화된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약학적으로 허용가능한 산, 염기 또는 완충액으로 조정될 수 있다.

[0620] 본 발명의 조성물은 캡슐, 정제, 에멀젼 및 수성 혼탁액, 분산액 및 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용가능한 제형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 상용 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 일반적으로 첨가된다. 경구 투여용 캡슐 형태의 경우, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 혼탁액 및/또는 에멀젼이 경구 투여되는 경우, 활성 성분을 오일상에 혼탁시키거나 용해시킨 다음 에멀젼화제 및/또는 혼탁화제와 조합할 수 있다. 원한다면, 특정 감미제 및/또는 향료 및/또는 착색제를 첨가할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0621] 도 1은 B16F10 흑색종 세포의 폐로의 전이를 저해하는 실시예 6의 능력을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0622] 생물학적 기능

[0623] 발명의 유용성은 하나 이상의 하기의 방법 또는 기술분야에서 알려진 다른 방법에 의해 설명될 수 있다.

인간 PPAR α 리포터 어세이

[0625] 인간 PPAR α 수용체에 대한 작용제(agonist) 또는 길항제(antagonist)의 시험 화합물의 스크리닝을 상업용 키트인 인간 PPAR α 리포터 어세이 시스템 (Indigo Biosciences, Cat. #IB00111)을 이용하여 수행하였다.

[0626] 이 핵 수용체 어세이 시스템은 인간 PPAR α 의 구조적, 높은-수준 발현을 제공하기 위해 설계된 특허의 비-인간 포유류 세포를 이용한다. 이를 세포는 PPAR α -반응성 루시퍼라제 리포터 유전자를 포함하기 때문에, 정량 발현된 루시퍼라제 활성은 처리된 세포에서 PPAR α 활성의 민감한 대리 측정치를 제공한다. 시료의 스크리닝에서 이러한 리포터 어세이 시스템의 초기 적용은 작용제 또는 길항제가 인간 PPAR α 에 대해 행사할 수 있는 임의의 기

능적 활성을 정량화하는 것이다. 이 어세이는 아고니즘(agonism)을 측정하는데 사용될 수 있는 반면, 아래의 각각의 실시예는 아고니즘 보다는 길항작용(antagonism)을 나타낸다. 간단하게, 리포터 세포는 어세이 플레이트의 웰에 분배한 다음 즉시 시험 화합물과 함께 투여된다. 밤새도록 배양한 후, 처리 배지를 벼리고, 루시퍼라제 검출 시약(Luciferase Detection Reagent, LDR)을 첨가한다. 뒤이은 루시퍼라제 반응에서 빛 방출의 세기는 리포터 세포에서 PPAR α 활성화의 상대적 수준에 정비례하는 민감한 측정치를 제공한다.

[0627] 표적 선택성 어세이

[0628] 종 선택성을 결정하기 위하여, 마우스 PPAR α 리포터 어세이 시스템을 사용하였다 (Indigo Biosciences, Cat. #M00111). 인간 PPAR의 다른 아형들(isoforms), 예를 들어 β / δ 및 γ 를 길항 또는 작용하기 위한 시험 화합물의 활성은 Indigo Biosciences (각각 Cat. #IB00121 및 #IB00101)의 대응하는 키트를 이용하여 평가하였다. PPAR 활성 이외에, 화합물은 시판되는 키트 (Indigo Biosciences, 각각 Cat. #IB00411, IB00201 및 IB01101)를 이용하여 에스트로겐 수용체 β , 글루코코르티코이드 수용체(Glucocorticoid Receptor) 및 티로이드 수용체 (Thyroid Receptor) β 를 포함하여 다른 핵 호르몬 수용체에 대한 활성도 스크리닝하였다. Indigo Biosciences의 각 어세이 시스템은 각 어세이에 사용된 세포가 관심있는 수용체를 과발현하기 위해 조작되었던 변화와 함께, 인간 PPAR α 키트와 유사한 기술을 이용한다. 또한, (각 키트와 함께 포함된) 적당한 수용체 작용제는 길항제 효능이 평가되었던 어세이를 위해 ~EC80에서 사용되었다.

[0629] 표적 선택성 - 카운터스크린(Counterscreen) 어세이 결과

실시예	PPAR 알파 IC ₅₀ (nM)	PPAR 베타/델타 IC ₅₀ (nM)	PPAR 감마 IC ₅₀ (nM)	티로이드 수용체 β IC ₅₀ (nM)	글루코코르티코이드 수용체 IC ₅₀ (nM)	에스트로겐 수용체 β IC ₅₀ (nM)
6	58	13265	39845	30849	18191	19444

[0630] ³H 팔미테이트를 이용한 지방산 산화의 측정

[0631] 지방산 산화는 이전에 기재된 바와 같이 ³H₂O로 ³H 팔미테이트 대사를 이용하여 측정된다 (Nieman et al., 2011). 간단하게, 세포 (예를 들어, HepG2, PC3 및 CLL)를 성장 배지에 플레이팅하고 밤새도록 부착하였다. 그 다음, 세포를 화합물 또는 대조군으로 40 μ M 에토모시르(etomoxir) (지방산 산화의 저해제)를 처리하였다. 처리 후, 세포를 DPBS로 세척한 다음 어세이 완충액 (성장 배지, ³H 팔미테이트 및 화합물)에서 배양하였다. 배양 후, 배지를 모으고 단백질을 5% 트리클로로아세트산으로 침전시켰다. 침전물을 원심분리로 펠렛화하고, 상청액을 모았다. 그 다음, 상청액에 남아있는 임의의 ³H 팔미테이트를 Dowex 음이온 교환 컬럼을 통해 정제하여 제거하였다. 그 다음, ³H₂O를 섬광 계수(scintillation counting)로 측정하였다.

[0632] 세포 생존율의 측정

[0633] 정제된 CLL 세포를 다양한 처리 조건 하에 96-웰 플레이트에서 10% FCS로 보충된 2 x 10⁵ cells/200 μ L의 RPMI1640에서 배양하였다. CLL 세포 생존율의 측정은 3,3'-디헥실옥사카보시아닌 아이오다이드 (DiOC6) (Invitrogen)를 이용한 미토콘드리아 막횡단 전위(mitochondrial transmembrane potential) ($\Delta \Psi_m$)의 분석 및 프로피odium 아이오다이드(propidium iodide, PI)(Sigma)에 대해서는 세포막 투과도를 기준으로 하였다. 생존율 어세이를 위해, 100 μ L의 세포 배양물을 표시된 시점에서 모으고, 배양 배지에 100 μ L의 40 μ M DiOC6 및 10 μ g /mL PI를 함유하는 폴리프로필렌 튜브로 옮겼다. 세포를 15분 동안 37 °C에서 배양한 다음, Accuri C6 유세포 분석기를 이용한 유동 세포 분석법으로 30분 이내에 분석하였다. 생존 세포 비율은 PI 음성 및 DiOC6 밝은 세포에 대해 게이팅함으로써 측정되었다.

[0634] *In vivo* PD 모델: 간 유전자 발현에서 PPAR 알파 작용제-유도된 변화

[0635] CD-1 마우스는 PPAR 알파 작용제 WY14,643 (3 mg/kg)을 경구 섭식(oral gavage)하기 1~2시간 전에 시험 화합물로 처리하였다. 1일 약동학적 모델 (pharmacodynamic model)의 경우, 동물을 작용제 처리 후 6시간에 안락사시켰다. 3일 약동학적 모델의 경우, 마우스는 다시 2일 및 3일에 길항제 및 WY14,643을 투여하였다. 이 경우, 마우스는 3일에 WY14,643 투여 후 6시간에 안락사시켰다. 종료하면, DMPK 분석을 위해 혈액을 모았다. 간을 모으고, Trizol에 놓고, 처리까지 -80 °C에서 저장하였다. 표준 Trizol RNA 분리 방법을 이용하여 해동 및 균질화된 조작으로부터 RNA를 추출하였다. PPAR 알파 조절된 유전자에 대해 특이적인 프라이머를 이용하여 추출된 RNA에

대해 RT-PCR을 수행하였다. 결과의 cDNA에 대해 정량적 PCR을 수행하고, 발현을 β -액틴으로 표준화하였다.

[0637] In vivo 암 모델: 폐전이의 B16F10 모델

[0638] B16F10 세포를 표준 성장 배지에서 배양하고, 대략 50% 컨플루언트 (confluent)일 때 수확하고, 꼬리 정맥을 통해 C57BL/6 마우스에 주입하였다 ($200 \mu\text{L}$ 내 마우스 당 50,000 세포). 마우스는 시험 화합물로 매일 처리하였다. 21일에, 마우스를 안락사시켰다. 폐를 수확하고, Fekete's 용액에 밤새도록 두어 종양의 시각화를 용이하게 하였다. 검은색 결절을 열거하였다.

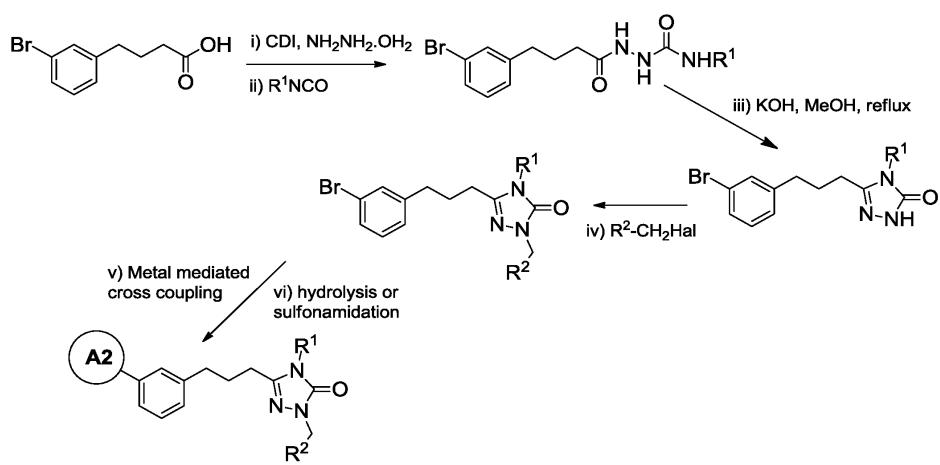
[0639] 도 1은 0.3, 3 및 30 mg/kg 의 실시예 6의 경구 투여 후에 B16F10 흑색종 세포의 폐로의 전이의 저해를 나타낸다. 비히를 처리군으로부터 통계적 차이를 결정하기 위해 던넷의 사후 다중비교 검정(Dunnett's Multiple Comparison Test post-hoc)과 함께 ANOVA에 의해 통계를 수행하였다. *는 $P<0.05$ 를 의미하고, ***는 $P<0.001$ 를 의미한다.

[0640] **합성**

[0641] 합성에 사용된 출발 물질은 합성되거나 또는 Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific 등으로부터 제공받거나, 이에 한정되지 않는 상업적 공급원으로부터 얻는다. 화합물의 일반적인 제조 방법은 적당한 시약의 사용으로 변형될 수 있으며, 구조에서 확인된 다양한 부분의 도입을 위한 조건은 본 명세서에 제공된다.

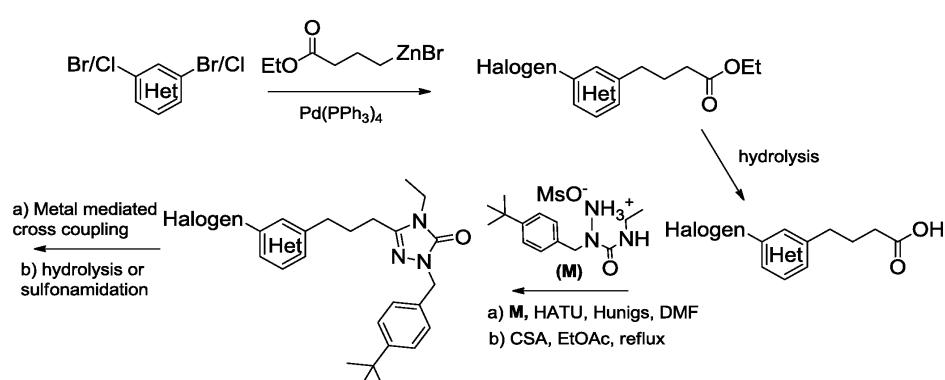
[0642] 어떤 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하기의 일반적인 합성 반응식에 나타난 바와 같이 제조된다.

[0643] 예시적인 화합물의 일반적인 합성 반응식



[0644]

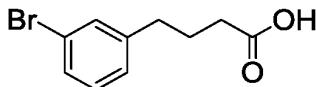
[0645] 해테로고리 함유 중심 고리인 경우:



[0646]

[0647] 중간체의 제조

[0648]

4-(3-브로모페닐)부탄산

[0649]

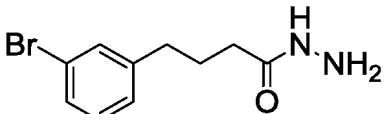
[0650]

단계 1: DMF (18 mL) 내 3-브로모벤즈알데히드 (5.00 g, 27.0 mmol)의 용액에 시안화 나트륨 (331 mg, 6.8 mmol)을 가하고, 결과의 용액을 30분 동안 45 °C에서 가열하였다. DMF (2 mL) 내 아크릴로니트릴 (1.55 mL, 23.7 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 방울방울을 가하고 3시간 계속 가열하였다. AcOH (1 mL)를 가한 후 용액을 냉각시키고, 반응 혼합물을 EtOAc와 물로 분배하고, 유기상을 추출한 다음, 건조 ($MgSO_4$), 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 노란색 오일로 3.1 g의 4-(3-브로모페닐)-4-옥소부탄니트릴을 제공하였다.

[0651]

단계 2: 에틸렌 글리콜 (22 mL) 내 분리된 니트릴 (3.1 g, 13.0 mmol)의 용액에 물 (0.5 mL), 히드라진 일수화물 (1.5 mL) 및 수산화 칼륨 (3.34 g)을 가하였다. LCMS에 의한 분석이 완전한 반응을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 195 °C로 가열하였고, 이를 실온으로 냉각시킨 후, 물로 희석시키고 2N HCl로 pH ~2로 산성화하였다. 결과의 용액을 EtOAc로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 실리카겔 (헥산 내 0 내지 30% 아세톤)로 잔류물을 정제하여 2.9 g의 표제 산을 제공하였다.

[0652]

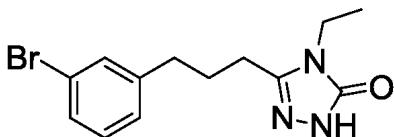
4-(3-브로모페닐)부탄히드라자이드:

[0653]

[0654]

THF (50 mL) 내 4-(3-브로모페닐)부탄산 (2.9 g, 11.9 mmol)의 용액에 카보닐디이미다졸 (2.32 g, 14.3 mmol)을 가하고 1.5시간 동안 교반하였다. 히드라진 일수화물 (2.4 mL, ~4eq.)을 가하고, LCMS 분석에 의해 판단되는 바와 같이 30분 후에 반응을 완결하였다. 용액을 EtOAc와 물로 분배하고, 유기상을 추출한 다음, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 표제 화합물을 제공한 다음, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0655]

3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온:

[0656]

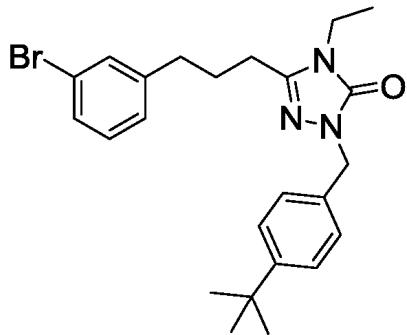
[0657]

단계 1: 앞에서 분리된 4-(3-브로모페닐)부탄히드라자이드 (11.9 mmol)를 THF (50 mL)에 용해시키고, 에틸 이소시아네이트 (1.13 mL, 14.3 mmol)를 가하였다. 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 증발건조시켜 2-(4-(3-브로모페닐)부탄오일)-N-에틸히드라진카복스아미드를 제공한 다음, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0658]

단계 2: MeOH (50 mL) 내 분리된 카복스아미드의 용액에 KOH (6 g)를 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. LCMS 분석에 의해 판단되는 바와 같이 반응 완료 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM에 희석시킨 다음 냉각하면서 1N HCl로 산성화하였다. 결과의 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 건조 ($MgSO_4$)한 다음 여과하고, 여과액을 진공 하에 증발시켜 조 3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온을 제공하고, 실리카겔 (헥산 내 0 내지 100% EtOAc)로 정제하였다.

[0659]

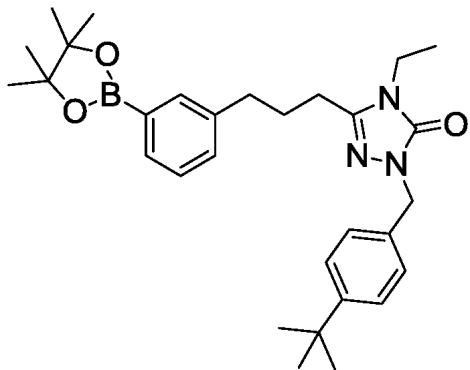
3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온:

[0660]

[0661]

DMF (200 mL) 내 3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (27.7 g, 89.3 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (40.0g, 288.7 mmol)을 가한 다음 4-*tert*-부틸벤질브로마이드 (17.2 mL, 93.8 mmol)를 가하고, 결과의 혼탁액을 실온에서 48시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회색시키고, 물 (x2)로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4), 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (헥산 내 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로 표제 화합물을 제공하였다.

[0662]

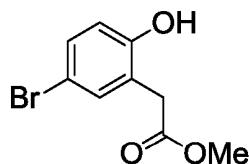
1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온:

[0663]

[0664]

디옥산 (150 mL) 내 3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (11.7 g, 25.5 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (7.5 g, 76.5 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (7.8 g, 30.7 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (750 mg)을 가하였다. 결과의 용액을 15분 동안 건조 질소로 살포한 다음, 3시간 동안 85 °C로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 EtOAc와 물로 분배하였다. 유기상을 분리, 건조 (MgSO_4), 여과 및 증발하여 조 보로네이트를 얻었다. 이것을 헥산 내 0 내지 50% EtOAc로 용출하는 실리카겔로 더 정제하여 무색 오일로 표제 보로네이트를 제공하였다.

[0665]

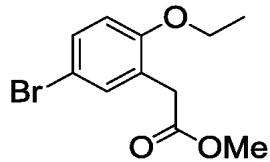
메틸 2-(5-브로모-2-히드록시페닐)아세테이트:

[0666]

[0667]

MeOH (350 mL) 내 2-(2-히드록시페닐)아세트산 (15.6 g, 103 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (50 g, 103 mmol)를 10분에 걸쳐 소량씩 가하였다. 24시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 넣고, 1N HCl로 세척한 다음, EtOAc로 추출하고, 유기상을 건조 (MgSO_4), 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 헥산 내 30% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 무색 고체로 표제 화합물을 제공하였다.

[0668]

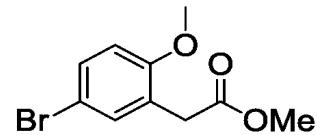
메틸 2-(5-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트:

[0669]

[0670]

DMF (8 mL) 내 메틸 2-(5-브로모-2-히드록시페닐)아세테이트 (1.0 g, 4.1 mmol)의 용액에 탄산세슘 (2.66 g, 8.2 mmol) 및 아이오도에탄 (392 μ L, 4.9 mmol)을 가하고 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc와 물로 분배하고, 유기상을 분리한 다음, 물로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 혼산 내 0 내지 10% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 무색 오일로 표제 화합물을 제공하였다.

[0671]

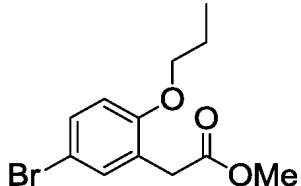
메틸 2-(5-브로모-2-메톡시페닐)아세테이트

[0672]

[0673]

친전자 물질(electrophile)로 요오드화 메틸을 사용하여 상기한 에틸 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0674]

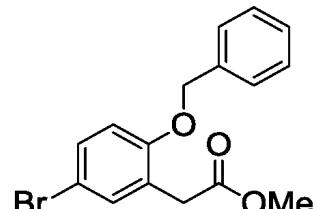
메틸 2-(5-브로모-2-프로폭시페닐)아세테이트

[0675]

[0676]

친전자 물질로 1-브로모프로판을 사용하여 상기한 에틸 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0677]

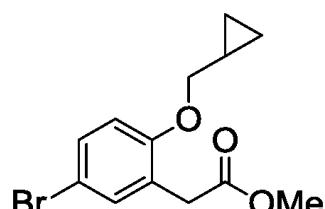
메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-브로모페닐)아세테이트

[0678]

[0679]

친전자 물질로 브롬화 벤질을 사용하여 상기한 에틸 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

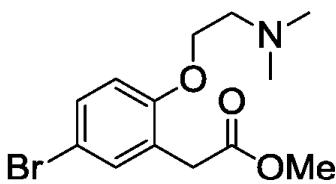
[0680]

메틸 2-(5-브로모-2-(시클로프로필메톡시)페닐)아세테이트

[0681]

[0682]

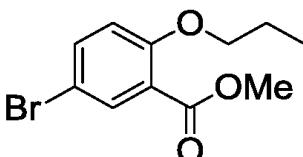
친전자 물질로 (브로모메틸)시클로프로판을 사용하여 상기한 에틸 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0683] 메틸 2-(5-브로모-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)아세테이트

[0684]

[0685] 촉매량의 테트라부틸암모늄 아이오다이드의 존재 하에 친전자 물질로 2-클로로-*N,N*-디메틸아민 히드로클로라이드를 사용하여 상기한 에틸 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다. 헥산 내 0 내지 60% 구배의 아세톤을 이용하여 실리카겔로 정제하였다.

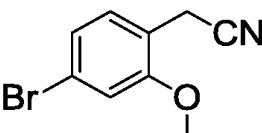
[0686]

메틸 5-브로모-2-프로포кси벤조에이트

[0687]

[0688] 출발물질로 5-브로모-메틸살리실레이트와 함께 메틸 2-(5-브로모-2-에톡시페닐)아세테이트와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0689]

2-(4-브로모-2-메톡시페닐)아세토니트릴

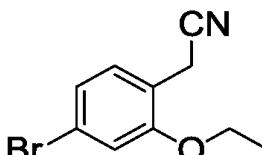
[0690]

[0691] 단계 1: DMF (10 mL) 내 5-브로모-2-메틸페놀 (1.5 g, 8.0 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (3.9 g, 12.0 mmol)를 가한 다음 아이오도메탄 (0.55 mL, 8.8 mmol)을 가하였다. 결과의 혼탁액을 24시간 동안 격렬하게 교반하고, EtOAc로 희석한 후 물로 세척하였다. 유기상을 건조 (MgSO_4), 여과, 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 (헥산 내 0 내지 5% EtOAc 구배)로 정제하여 무색 오일로 4-브로모-2-메톡시-1-메틸벤젠을 제공하였다.

[0692]

[0692] 단계 2: CCl_4 (15 mL) 내 4-브로모-2-메톡시-1-메틸벤젠 (1.2 g, 6.0 mmol)의 용액에 *N*-브로모석신이미드 (1.17 g, 6.5 mmol) 및 벤조일 폐옥사이드 (50 mg)를 가하였다. 결과의 혼합물을 6시간 동안 환류 하에 가열시키고, 냉각한 다음 증발시키고, 잔류물을 헥산 내 0 내지 10% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하였다. 분리된 브로마이드 (440 mg, 1.6 mmol)를 DMF (2 mL)에 용해시킨 다음, 시안화 칼륨 (204 mg, 3.1 mmol)을 가하였다. 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 용액을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척한 다음, 유기상을 분리, 건조 (MgSO_4), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (헥산 내 0 내 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

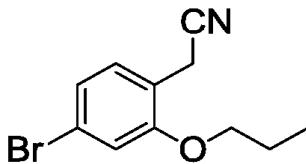
[0693]

2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴

[0694]

[0695] 단계 1에서 아이오도에탄을 사용하여 메톡시 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

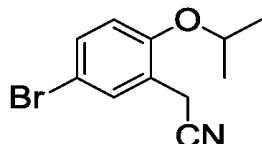
[0696]

2-(4-브로모-2-프로포시페닐)아세토니트릴

[0697]

단계 1에서 1-브로모프로판을 사용하여 메톡시 유도체와 유사한 방식으로 제조하였다.

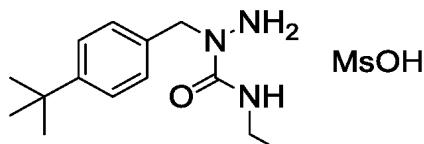
[0699]

2-(5-브로모-2-이소프로포시페닐)아세토니트릴

[0700]

출발물질로 4-브로모-2-메틸페놀을 이용하여 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴과 유사한 방식으로 제조하였으며, 하기 조건 하에 폐놀을 알킬화하였다: DMSO (10 mL) 내 4-브로모-2-메틸페놀 (3.5 g, 18.7 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.2 g, 37.5 mmol) 및 2-아이오도프로판 (2.25 mL, 22.5 mmol)을 가하고, 결과의 혼탁액을 밀봉된 바이알에서 16시간 동안 60 °C로 가열하였다. 반응 완료 후, 용액을 EtOAc에 희석하고, 물로 세척한 다음, 유기상을 분리, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 분리된 잔류물을 실리카겔 (헥산 내 0 내지 5% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로 4-브로모-1-이소프로포시-2-메틸벤젠을 제공하였다.

[0702]

1-(4-(tert-부틸)벤질)-N-에틸히드라진카복스아미드, 모노메탄설포네이트 (중간체 M)

[0703]

단계 1: 500mL 파르 쉐이커 플라스크(Parr shaker flask)에서 $iPrOH$ (75 mL) 및 EtOAc (25 mL)에 (*E*)-*tert*-부틸 2-(4-(*tert*-부틸)벤질리텐)히드라진-카복실레이트 (15.0 g, 54.0 mmol, Braden, T. M. et al., *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 431-440에 기재된 방법에 따라 제조됨)를 용해시켰다. 이 용액에 Adam's 촉매 (0.7 g, 0.3 mmol)를 가한 다음, 결과의 혼탁액을 질소로 펴징하면서 표면 아래를 통해 완전히 산소를 제거하였다. 반응 용기를 파르 쉐이커에 연결한 다음, 반응 혼탁액을 3일 동안 50 psi의 H_2 하에 흔들었다 (또는 수소기체의 소비가 더 이상 감지되지 않을 때까지). 이 시점에서, 과량의 H_2 를 용기로부터 배출하고, DCM으로 즉시 반응을 종결시켰다. 불활성화된 촉매를 DCM-적신 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거한 다음, 불용성 물질은 DCM으로 완전히 세척하였다. 이렇게 얻어진 여과액을 진공 하에 농축시켜 무색 오일을 제공하였다. 이 잔류물을 500mL 파르 쉐이커 플라스크에 있는 $iPrOH$ (100 mL) 용액으로 옮긴 다음 다른 배치의 Adam's 촉매 (0.7 g, 0.3 mmol)를 가하였다. 질소로 펴징하면서 표면 아래를 통해 산소를 제거한 후, 결과의 혼탁액을 2일 이상 동안 50 psi의 H_2 하에 흔들었다. 마지막으로, 과량의 H_2 를 용기로부터 배출하고, DCM으로 반응을 종결시켰다. 불용성 물질은 DCM-적신 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거한 다음, 셀라이트 베드를 DCM으로 완전히 세척하였다. 이렇게 얻어진 여과액을 진공 하에 농축시켜 15.1 g의 *tert*-부틸 2-(4-(*tert*-부틸)벤질)히드라진카복실레이트 (정량적 수율)를 제공하였다.

[0705]

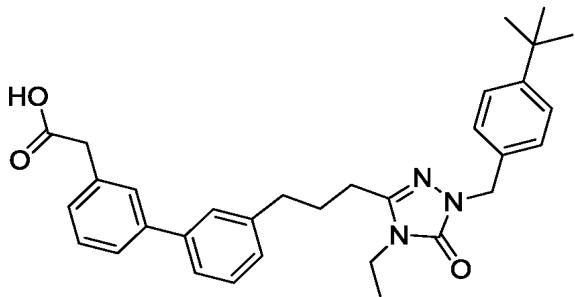
단계 2: 오븐-건조된 자석 교반기가 장착된 1L RBF에서 무수 DCM (500 mL)에 *tert*-부틸 2-(4-(*tert*-부틸)벤질)히드라진카복실레이트 (15.1 g, 54.0 mmol)를 용해시켰다. 이 용액에 깨끗한 에틸 이소시아네이트 (6.7 mL, 86 mmol)를 15분에 걸쳐 방울방울 가한 다음, 결과의 용액을 48시간 동안 RT에서 질소 하에 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 다음, 결과의 잔류물을 햅탄 (3 x 500 mL)과 함께 공-증발시켜 19.5 g의 *tert*-부틸 2-(4-(*tert*-부틸)벤질)-2-(에틸카바모일)히드라진카복실레이트 (정량적 수율)를 제공하였다.

[0706]

단계 3: 오븐-건조된 자석 교반기가 장착된 1L RBF에서 무수 DCM (500 mL)에 *tert*-부틸 2-(4-(*tert*-부틸)벤질)-2-(에틸카바모일)히드라진카복실레이트 (19.5 g, 54.0 mmol)를 용해시켰다. 이 용액에 깨끗한 MsOH (4.7

mL, 73 mmol)를 15분에 걸쳐 방울방울 가한 다음, 결과의 용액을 16시간 동안 RT에서 질소 하에 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 다음, 결과의 잔류물을 DCM (3 x 500 mL) 및 MeOH (3 x 500 mL)와 함께 공-증발시켜 옅은 노란색 거품으로 19.1 g (99% 수율)의 중간체 (**M**)을 제공하였다.

[0707] 실시예 1: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



[0708]

단계 1: DME (5 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 내 3-(3-브로모페닐)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (250 mg, 0.55 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (191 mg, 1.38 mmol) 및 3-에톡시카보닐메틸페닐보론산 (191 mg, 0.66 mmol)을 가하였다. 혼합물을 질소로 살포한 후, Pd(PPh₃)₄ (30 mg, cat.)를 가하고, 반응을 3시간 동안 85 °C에서 가열하였다. 반응을 냉각시키고, EtOAc와 물로 분배한 다음, 유기상을 추출, 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 내 0 내지 60% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 표제 화합물의 에스터를 제공하였다.

[0710]

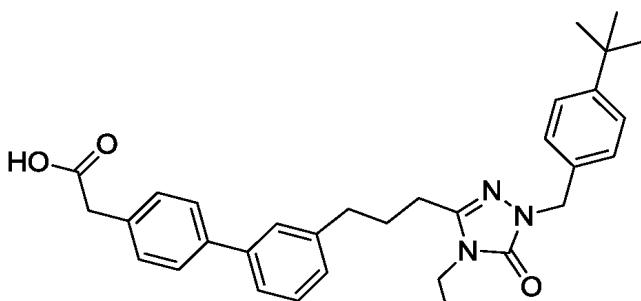
단계 2: THF (4 mL), MeOH (2 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 내 상기한 에스터 (200 mg, 0.37 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (100 mg, 2.4 mmol)을 가하고, 완전한 에스터 가수분해가 LCMS 분석에 의해 결정된 바와 같이 분명해질 때까지 반응을 실온에서 교반하였다. 고체 시트르산을 가하여 pH ~4로 조정하고, 용액을 EtOAc와 물로 분배하였다. 유기상을 추출, 건조 (MgSO₄), 여과 및 증발시켜 무색 고체로 표제 산을 제공하였다.

[0711]

하기의 실시예 (2-4, 6-11, 13, 15-19, 28-30, 32 및 33)는 시판되는 보론산 (또는 피나콜 에스터) 커플링 파트너를 이용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였고, 그 이후에 가수분해하였다.

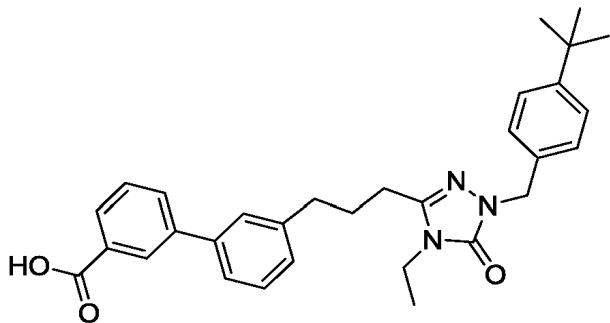
[0712]

실시예 2: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산



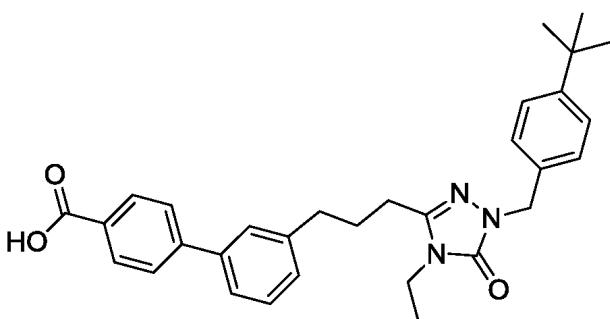
[0713]

실시예 3: 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-카복실산



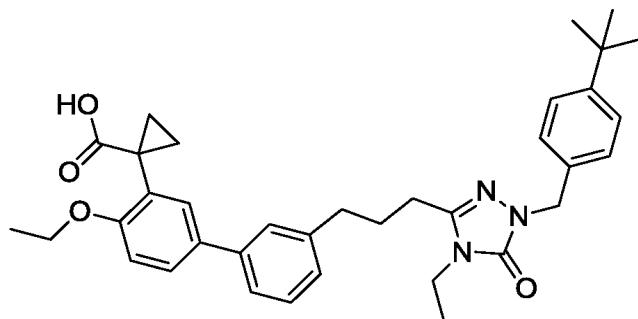
[0715]

실시예 4: 3'-(3-(1-(4-(tert-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-카복실산



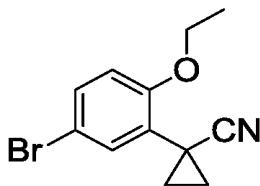
[0717]

실시예 5: 1-(3'-(3-(1-(4-(tert-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산



[0719]

1-(5-브로모-2-에톡시페닐)시클로프로판카보니트릴의 제조



[0721]

단계 1: DMF (20 mL) 내 4-브로모-2-메틸페놀 (5.0 g, 26.7 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (13.0 g, 39.9 mmol) 및 아이오도에탄 (2.6 mL, 32.5 mmol)을 가하였다. 반응을 24시간 동안 격렬하게 교반시키고, 혼탁액을 EtOAc와 물로 분배한 후, 유기상을 추출하고, 물로 세척한 후, 건조 (MgSO₄), 여과 및 중발시켜 4-브로모-1-에톡시-2-메틸벤젠을 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0723]

단계 2: CC₄ (80 mL) 내 4-브로모-1-에톡시-2-메틸벤젠 (5.0 g, 23.1 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드 (4.93 g, 27.6 mmol) 및 벤조일 피옥사이드 (100 mg, cat.)를 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 가열환류시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 부분 중발시킨 다음 여과하여 석신이미드를 제거하였다. 여과액을 중발 건조시켜 염화벤질을 제공하였으며, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0724]

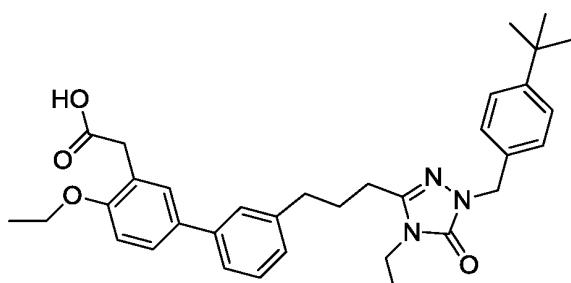
단계 3: 앞에서 분리된 조 4-브로모-2-(브로모메틸)-1-에톡시벤젠 (23.1 mmol)에 DMF (20 mL) 및 시안화칼륨

(2.26 g, 34.7 mmol)을 가하고, 슬러리를 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물로 분배하고, 유기상을 분리, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 중발시켜 모노 및 비스 시아노메틸 유도체의 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여 2.5 g의 2-(5-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴을 제공하였다.

[0725] 단계 4: 2 mL의 KOH 수용액 (50%) 내 2-(5-브로모-2-에톡시페닐)아세토니트릴 (1.0 g, 4.16 mmol)에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (200 mg) 및 1,2-디브로모에탄 ($541 \mu L$, 6.2 mmol)을 가하고, 밀봉된 바이알에서 4시간 동안 격렬하게 교반하면서 50°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 1N HCl로 분배하고, 유기상을 분리, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 중발시켰다. 제공된 1-(5-브로모-2-에톡시페닐)시클로프로판카보니트릴은 추가 정제 없이 사용하였다.

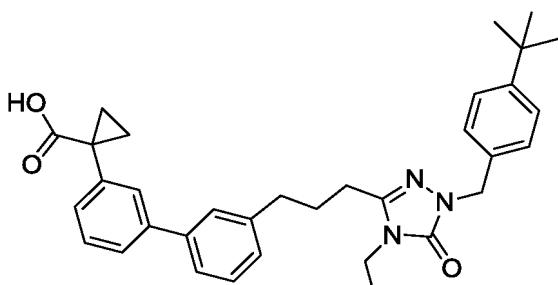
[0726] 실시예 5는 커플링 파트너로 1-(5-브로모-2-에톡시페닐)시클로프로판카보니트릴을 이용하여 실시예 1과 유사하게 제조되었다. 또한, 교차-커플링 후 결과의 니트릴의 가수분해는 150 °C에서 에틸렌 글리콜 및 물 내 KOH를 이용하여 수행되었다.

[0727] 실시예 6: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



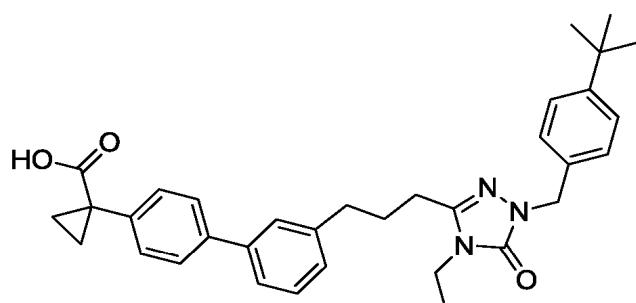
[0728]

[0729] 실시예 7: 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산



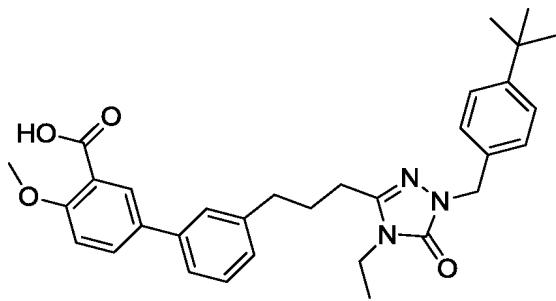
[0730]

[0731] 실시예 8: 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)시클로프로판카복실산



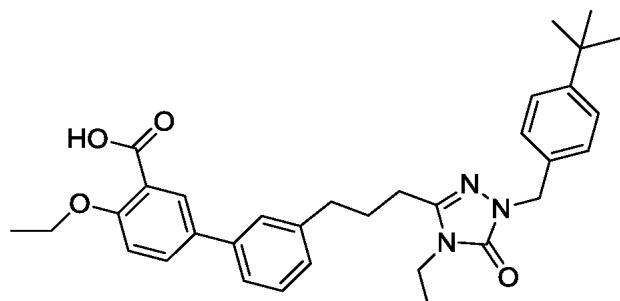
[0732]

[0733] 실시예 9: 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산



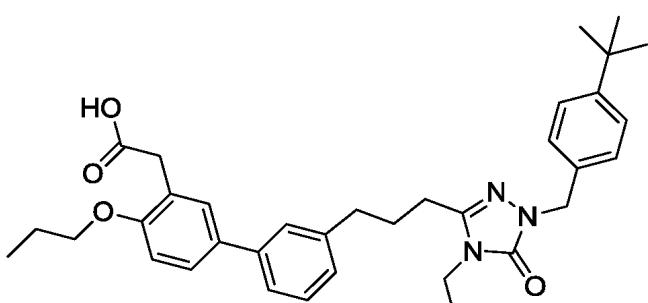
[0734]

실시예 10: 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산



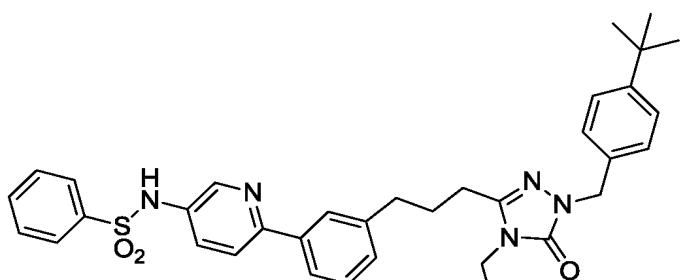
[0736]

실시예 11: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로포시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



[0738]

실시예 12: N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페닐)파리딘-3-일)벤젠설폰아미드



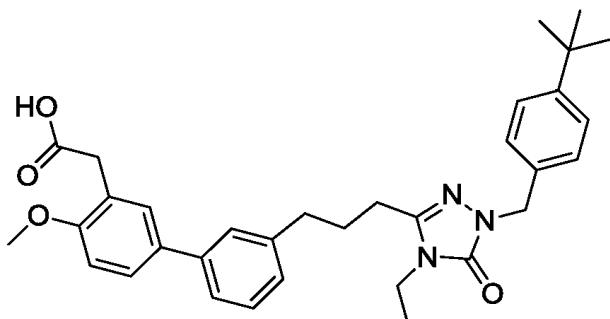
[0740]

단계 1: DME (5.5 mL) 및 물 (2.5 mL)의 혼합물 내 3-(3-(3-브로모페닐)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (300 mg, 0.6 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (250 mg, 1.80 mmol) 및 3-아미노-6-브로모파리딘 (135 mg, 0.78 mmol)을 가하였다. 혼합물을 질소로 살포한 후, Pd(PPh₃)₄ (30 mg, cat.)를 가하고, 반응을 6시간 동안 85 °C에서 가열하였다. 반응을 냉각시키고, EtOAc와 물로 분배한 다음, 유기상을 추출, 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 내 0 내지 60% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 3-(3-(3-(5-아미노파리딘-2-일)페닐)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-

5(4H)-온을 제공하였다.

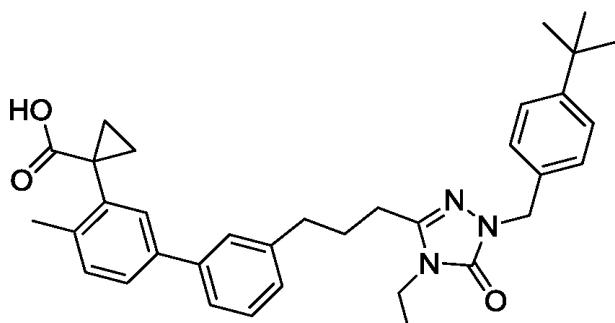
[0742] 단계 2: 피리딘 (0.8 mL) 내 분리된 3-(3-(5-아미노피리딘-2-일)페닐)프로필-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온 (50 mg, 0.106 mmol)의 용액에 벤젠설포닐 클로라이드 (14 μ L, 0.106 mmol)를 가하였다. 48시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척한 다음, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 분리된 잔류물을 $CHCl_3$ 내 0 내지 5% MeOH의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0743] 실시예 13: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



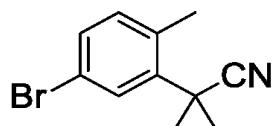
[0744]

[0745] 실시예 14: 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)시클로프로판카복실산



[0746]

[0747] 1-(5-브로모-2-메틸페닐)시클로프로판카보니트릴의 제조



[0748]

[0749] 단계 1: 0 °C에서 디에틸에테르 (8 mL) 내 $LiAlH_4$ (0.75 g, 3.11 mmol)의 용액에 디에틸에테르 (2 mL) 내 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트 (949 mg, 4.14 mmol)의 용액을 방울방울을 가하였다. 반응 혼합물을 천천히 rt로 데우고, EtOAc로 반응을 종결시키고, EtOAc와 2N HCl로 분배하고 추출하였다 (EtOAc). 유기상을 물로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 증발시켜 조 알콜을 제공하였고, 추가 정제 없이 사용할 수 있다.

[0750] 단계 2: 0 °C로 냉각시킨 디에틸에테르 (10 mL) 내 상기한 알콜 (818 mg, 4.1 mmol)에 PBr_3 (0.2 mL, 2.07 mmol)를 가하고 1시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응을 물로 종결시키고, 에테르로 희석시킨 다음, 중탄산나트륨 (sodium bicarbonate) 용액으로 세척하고, 유기상을 분리 및 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 726 mg의 브롬화 벤질을 얻었다.

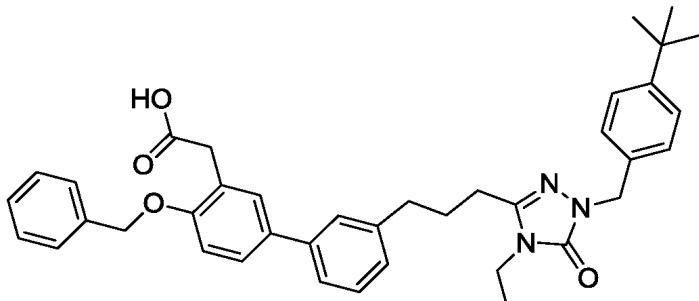
[0751] 단계 3: DMF (8 mL) 내 4-브로모-2-(브로모메틸)-1-메틸벤젠 (726 mg, 2.75 mmol)에 시안화나트륨 (142 mg, 2.89 mmol)을 가하고, 결과의 혼탁액을 50 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 희석시키고, 물로 세척한 다음 소금물로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 분리된 잔류물을 헥산 내

0 내지 50% EtOAc의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴을 제공하였다.

[0752] 단계 4: 1-(5-브로모-2-에톡시페닐)시클로프로판카보니트릴은 실시예 5의 단계 4에 기재된 방법과 유사하게 제조되었다.

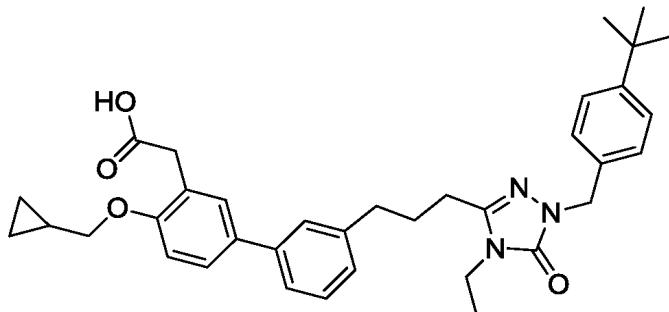
[0753] 실시예 14는 실시예 5에 기재된 바와 같은 동일한 조건 하에 완료되었다.

[0754] 실시예 15: 2-(4-(벤질옥시)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



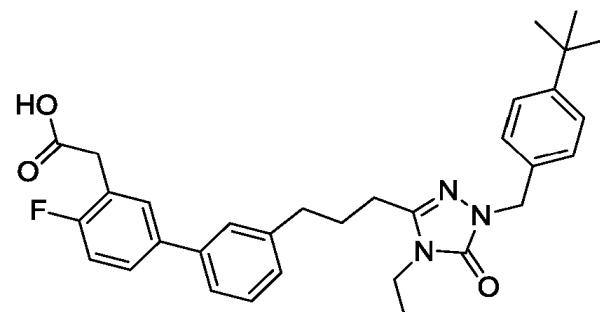
[0755]

[0756] 실시예 16: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



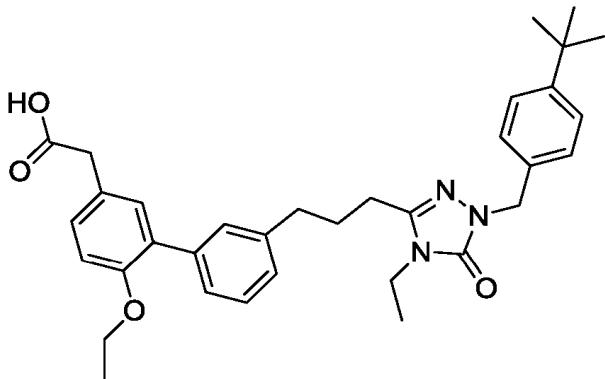
[0757]

[0758] 실시예 17: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



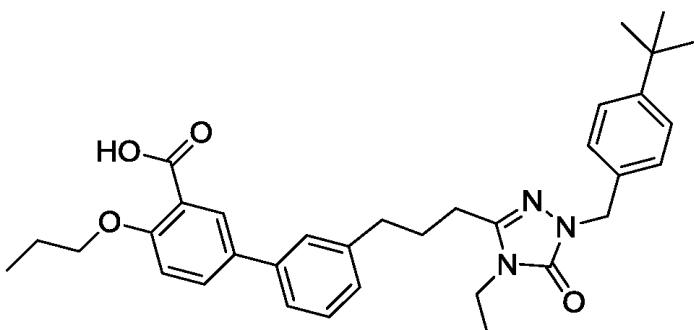
[0759]

[0760] 실시예 18: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-6-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



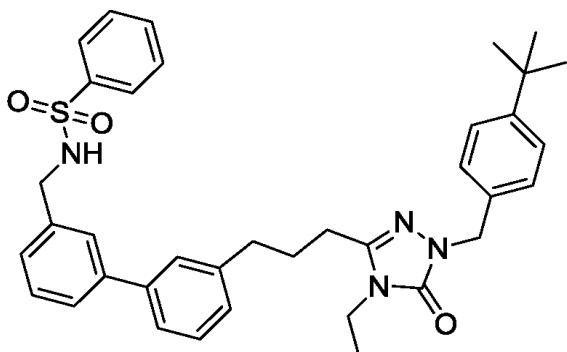
[0761]

실시예 19: 3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-프로페시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산



[0763]

실시예 20: N-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)벤젠설폰아미드



[0765]

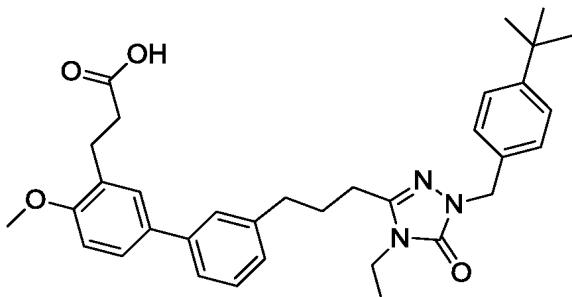
단계 1: 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-3-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (223 mg, 0.443 mmol), 3-브로모벤질 아민 (98 mg, 0.532 mmol, 1.2 eq) 및 탄산칼륨 (183 mg, 1.33 mmol, 3eq)의 혼합물을 DME (2 mL) 및 물 (1 mL) 용액에 넣었다. 이 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (52 mg, 0.0443 mmol, 0.1 eq)을 가하고, 결과의 혼합물을 24시간 동안 N₂의 대기 하에 85 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 물과 EtOAc로 분배하였다. 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-70% EtOAc, 10% 메탄올, 2.5% 트리에틸아민/헥산)로 정제하여 흰색 고체 (84 mg, 40% 수율)를 제공하였다. LC-MS: 483 (M+H)⁺.

[0767]

단계 2: 3-(3'-(아미노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (35 mg, 0.0726 mmol) 및 벤젠설폰화물로라이드 (10 μL, 0.0798 mmol, 1.1 eq)의 혼합물을 피리딘 (1 mL)에서 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (40 mL)에 붓고, 포화 CuSO₄, 물 및 소금 물로 세척하였다. 모아진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 얻었다.

조 생성물은 역상 HPLC로 정제하여 흰색 거품 (10 mg, 33 %)을 제공하였다. LC-MS: 623 (M+H)⁺.

[0768] 실시예 21: 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판산

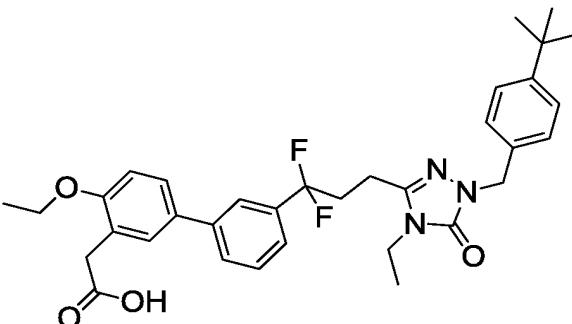


[0769]

[0770] 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-3-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*-온 (70 mg, 0.139 mmol), 3-(5-브로모-2-메톡시페닐)프로판산 (43 mg, 0.167 mmol, 1.2 eq) 및 제삼인산칼륨 (potassium phosphate tribasic) (118 mg, 0.556 mmol, 4eq)의 혼합물을 DME (2 mL) 및 물 (1 mL) 용액에 넣었다. 이 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4 mg, 0.0034 mmol, 0.025 eq) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (5 mg, 0.011 mmol, 0.08 eq)을 가하고, 결과의 혼합물을 24시간 동안 N₂의 대기 하에 85 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 물과 EtOAc로 분배하였다. 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 흰색 고체 (10 mg, 13% 수율)를 제공하였다. LC-MS: 556 (M+H)⁺.

[0771]

[0771] 실시예 22: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



[0772]

[0773] 단계 1: 툴루엔 (10 mL) 내 4-(3-브로모페닐)-4-옥소부탄니트릴 (1.11 g, 4.66 mmol)의 용액에 Deoxyfluor (8.63 mL, 23.31 mmol, 툴루엔 내 2.7 M 용액)을 가한 다음 EtOH (0.16 mL, 2.80 mmol)을 가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, 디에틸 에테르 및 포화 NaHCO₃ 수용액으로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 수용액, 1M HCl 수용액, 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기물을 농축시키고, 잔류물을 용출액으로 0%-65% 구배 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.570 g (47% 수율)의 4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄니트릴을 제공하였다.

[0774]

단계 2: 4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄니트릴 (0.57 g, 2.19 mmol), 에틸렌 글리콜 (20 mL), 물 (2 mL), 및 KOH (0.701 g, 17.53 mmol)를 혼합하고, 16시간 동안 80 °C에서 가열하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 희석시킨 다음, 1M HCl 수용액으로 반응을 종결시켰다. 유기물을 분리하고, 0.1M HCl 수용액 및 소금물로 순차적으로 세척한 다음, Na₂SO₄/종이 플러그를 통해 여과하고 농축하였다. 유기물을 농축하고, 잔류물을 용출액으로 0%-50% 구배 아세톤/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.386 g (63% 수율)의 4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄산을 제공하였다.

[0775]

단계 3: 4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄산 (0.20 g, 0.717 mmol), Hunig's 염기 (0.33 mL, 1.86 mmol) 및 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.327 g, 0.86 mmol)

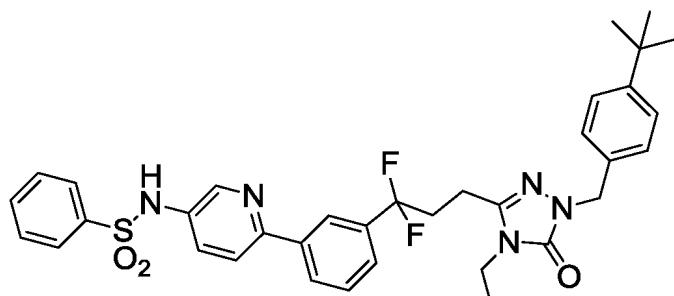
1)를 무수 DMF (7 mL)에서 혼합하였다. 반응 용액을 rt에서 40분 동안 교반한 다음, 중간체 (M) (0.248 g, 0.717 mmol)을 가하였다. 결과의 용액을 16시간 동안 rt에서 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 EtOAc 및 1N aq. HCl로 희석하였다. 유기물을 분리하고, NaHCO₃ 수용액, 물, 및 소금물로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출액을 황산나트륨으로 건조한 다음 여과하였다. 여과액을 농축하여 조 2-(4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄오일)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-*N*-에틸히드라진카복스아미드를 제공하였으며, 다음 단계에서 사용하였다.

[0776] 단계 4: 2-(4-(3-브로모페닐)-4,4-디플루오로부탄오일)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-*N*-에틸히드라진카복스아미드 (0.365 g, 0.717 mmol)의 EtOAc 용액 (8 mL)에 캠포설피온 (0.18 g, 0.717 mmol)을 가하고, 결과의 용액을 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 EtOAc 및 1 N aq. HCl로 희석하였다. 유기물을 1M NaOH 및 물로 순차적으로 세척한 다음 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 10%-90% 구배 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.140 g (40% 수율, 2단계)의 3-(3-(3-브로모페닐)-3,3-디플루오로프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온을 제공하였다.

[0777] 단계 5: 질소 대기 하에, 3-(3-(3-브로모페닐)-3,3-디플루오로프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (0.040 g, 0.081 mmol) 및 메틸 2-(2-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)아세테이트 (0.029 g, 0.089 mmol)를 디옥산 (3 mL)에 용해시킨 다음 포화 NaHCO₃ 수용액 (1 mL)을 가하였다. 결과의 용액을 5분 동안 N₂로 표면 아래로 퍼징시킨 다음, Pd(PPh)₄ (0.016 g, 0.014 mmol)를 가하였다. 결과의 혼합물을 밀봉된 압력 용기에서 16시간 동안 90 °C에서 교반하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기물을 물로 한번 더 세척하고, 용액을 Na₂SO₄/종이 플러그를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 20% 아세톤/헥산을 이용하여 분취 TLC로 정제하여 0.029 g의 메틸 2-(3'-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세테이트 (59% 수율)를 제공하였다.

[0778] 단계 6: THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 내 메틸 2-(3'-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)-4-에톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세테이트 (0.029 g, 0.048 mmol)의 용액에 물 (0.62 mL) 및 1M aq. LiOH (0.38 mL, 0.37 mmol)를 가하였다. 결과의 혼합물을 48시간 동안 35 °C에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc 및 20% 시트르산 수용액으로 처리하였다. 유기층을 분리하고 물 (2X)로 추출하였다. 유기물을 농축하여 갈색 고체로 0.029 g (100% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS (ESI), M+H 592.

[0779] 실시예 23: *N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,1-디플루오로프로필)페닐)페리딘-3-일)벤젠설피온아미드



[0780]

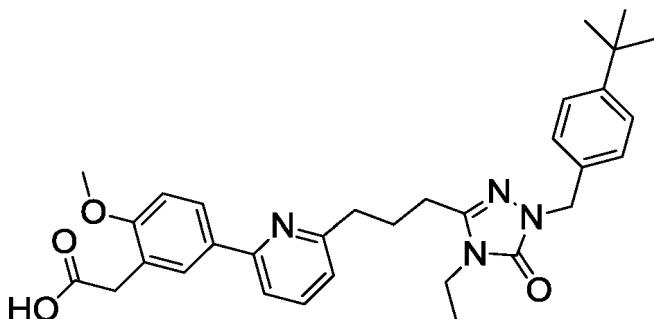
[0781] 단계 1: 3-(3-(3-브로모페닐)-3,3-디플루오로프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (0.110 g, 0.223 mmol), 비스(피나콜라트)디보란 (0.074 g, 0.290 mmol), KOAc (0.066 g, 0.669 mmol)를 디옥산 (4 mL)에 용해시키고, 결과의 용액을 5분 동안 N₂로 표면 아래로 퍼징시킨 다음, Pd(dppf)Cl₂ (0.016 g, 0.014 mmol)를 가하였다. 결과의 혼합물을 밀봉된 압력 용기에서 16시간 동안 85 °C에서 교반하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, DCM 및 물로 희석시켰다. 유기물을 물로 한번 더 세척하고, 용액을 Na₂SO₄/종이 플러그를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 40% EtOAc/헥산을 이용하여 분취 TLC로 정제하여 0.065 g의 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-3-(3,3-디플루오로-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (54% 수율)을 제공하였다.

[0782]

단계 2: 질소 대기 하에, 이전 단계의 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-3-(3,3-디플루오로-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (0.065 g, 0.120 mmol) 및 *N*-(6-브

로모피리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (0.042 g, 0.133 mmol)를 디옥산 (3 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 포화 NaHCO_3 수용액 (1 mL)을 가한 다음, 결과의 이상(biphasic) 혼합물을 5분 동안 N_2 로 표면 아래로 퍼징하였다. 마지막으로, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.014 g, 0.012 mmol)을 가하고, 결과의 혼합물을 밀봉된 압력 용기에서 16시간 동안 85 °C에서 교반하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, 증발한 다음, EtOAc 및 1:1 소금물/물로 희석시켰다. 유기물을 물과 소금물로 한번 더 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 /종이 플러그를 통해 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 0% 내지 100% CH_3CN /물을 이용하여 분취 LCMS (C_{18} 역상)로 정제하여 0.013 g의 표제 화합물 (17% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI), M^+ 646.

[0783] 실시예 24: 2-(5-(6-(3-(1-(4-(tert-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디하드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)피리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아세트산



[0784]

단계 1: THF (75 mL) 내 2-브로모-6-클로로피리딘 (2.0 g, 10.4 mmol)의 탈가스화된 (살포된) 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg)을 가한 다음 (4-에톡시-4-옥소부틸)아연(II) 브로마이드 (0.5M in THF; 20.8 mL, 20.8 mmol)의 용액을 가하였다. 이 용액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 엎음과 1N HCl 의 혼합물에 붓고, EtOAc 로 추출한 다음, 유기상을 분리, 건조 (MgSO_4), 여과 및 증발시켰다. 분리된 잔류물을 실리카겔 (헥산 내 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 1.4 g의 에틸 4-(6-클로로피리딘-2-일)부탄오에이트를 제공하였다.

[0785]

단계 2: THF (20 mL), MeOH (8 mL) 및 물 (8 mL)의 혼합물 내 에틸 4-(6-클로로피리딘-2-일)부탄오에이트 (1.4 g, 7.0 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (400 mg)을 가하였다. 이 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 EtOAc 와 물로 희석하였다. 산성 pH에 도달할 때까지 고체 시트르산을 가한 다음, 유기상을 분리하고, 물로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4), 여과 및 증발시켜 4-(6-클로로피리딘-2-일)부탄산을 제공하였다. 이렇게 얻어진 조 생성물은 추가 정제 없이 사용하였다.

[0786]

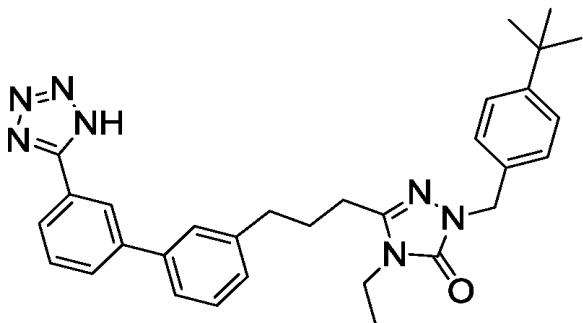
단계 3: DMF (15 mL) 내 4-(6-클로로피리딘-2-일)부탄산 (600 mg, 3.0 mmol)의 용액에 HATU (1.3 g, 3.42 mmol)을 가한 다음 DIPEA (1.6 mL)를 가하고, 30분 동안 RT에서 교반하였다. 중간체 (**M**) (1.2 g, 3.47 mmol)을 가한 다음, 용액을 24시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 와 물로 분배하고, 유기상을 분리, 건조 (MgSO_4) 및 여과하였다. 여과액에 캠포설폰산 (697 mg, 3.0 mmol)을 가한 다음, 결과의 혼합물을 24시간 동안 가열환류시켰다. 용액을 냉각시킨 후, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 중성화하였다. 유기상을 분리한 다음, 건조 (MgSO_4), 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 이렇게 얻어진 잔류물을 헥산 내 0 내지 80% EtOAc 의 구배로 용출하는 실리카겔로 정제하여 1-(4-(tert-부틸)벤질)-3-(3-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온을 제공하였다.

[0787]

단계 4: 표제 화합물은, 필요한 보로네이트를 교차-커플링하고 결과의 에스터를 동일한 조건 하에 가수분해하는, 앞의 실시예 1에 기재된 대로 얻어졌다.

[0788]

실시예 25: 3-(3-(3'-(1H-테트라졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로필)-1-(4-(tert-부틸)벤질)-4-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-5(4H)-온

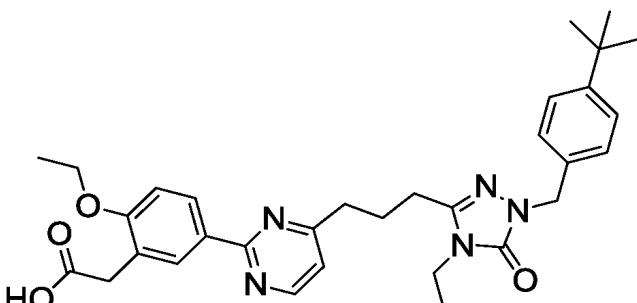


[0790]

3-(3-(3'-브로모-[1,1'-비페닐]-3-일)프로필)-1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (112 mg, 0.245 mmol), 3-(테트라졸-5-일)페닐보론산 (46 mg, 0.245 mmol, 1.0 eq) 및 제삼인산칼륨 (208 mg, 0.980 mmol, 4eq)의 혼합물을 DME (2 mL) 및 물 (1 mL) 용액에 넣었다. 이 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (6 mg, 0.0061 mmol, 0.025 eq) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (20 mg, 0.049 mmol, 0.2 eq)을 가하고, 결과의 혼합물을 24시간 동안 N₂의 대기 하에 85 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 그 다음, 조 물질을 물과 EtOAc로 분배하였다. 수중을 분리하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 더 추출하였다. 모아진 유기 추출액을 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 흰색 고체 (20 mg, 16% 수율)를 제공하였다. LC-MS: 521 (M+H)⁺.

[0792]

실시예 26: 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)페리미딘-2-일)-2-에톡시페닐)아세트산



[0793]

단계 1: 0 °C에서 2,4-디클로로페리미딘 (1.00 g, 6.71 mmol)의 THF 용액에 (4-에톡시-4-옥소부틸)아연(II) 브로마이드 (13.42 mL, 6.71 mmol, 0.5 M in THF)를 가한 다음 Pd(PPh)₄ (0.194 g, 0.167 mmol)를 가하였다. 이렇게 얻어진 반응 혼합물을 천천히 rt로 데웠다. TLC의 경우, 1.5시간 후에 이 반응을 멈추고, 다른 주격 끝의 Pd(PPh)₄를 가한 다음 다른 16시간 동안 rt에서 반응을 계속하였다. 반응 혼합물을 열음-차가운 0.5M HCl 수용액에 붓고, EtOAc와 소금물로 희석시켰다. 유기물을 분리하고, 물로 한번 더 세척한 다음 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 0%-50% 구배 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.930 g (60% 수율)의 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)부탄오에이트를 제공하였다.

[0795]

단계 2: 질소 대기 하에, 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)부탄오에이트 (0.193 g, 0.842 mmol) 및 에틸 2-(2-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)아세토니트릴 (0.220 g, 0.766 mmol)을 디옥산 (8 mL)에 용해시킨 다음 포화 NaHCO₃ 수용액 (4 mL)을 가하였다. 결과의 용액을 5분 동안 N₂로 표면 아래로 퍼징시킨 다음, Pd(PPh)₄ (0.088 g, 0.077 mmol)를 가하였다. 결과의 혼합물을 밀봉된 압력 용기에서 16시간 동안 85 °C에서 교반하였다. 용액을 rt로 냉각시키고, 증발시킨 다음, EtOAc 및 소금물로 희석시켰다. 수중을 DCM으로 두번 더 추출하고, 모아진 유기물을 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 0%-60% 구배 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.144 g (54% 수율)의 4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)페리미딘-4-일)부탄오에이트를 제공하였다.

[0796]

단계 3: THF (8 mL) 및 MeOH (8 mL) 내 에틸 4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)페리미딘-4-일)부탄오에이트 (0.360 g, 1.02 mmol)의 용액에 1M aq. LiOH (8.02 mL, 8.02 mmol)를 가하였다. 결과의 혼합물을 1.5시간 동안

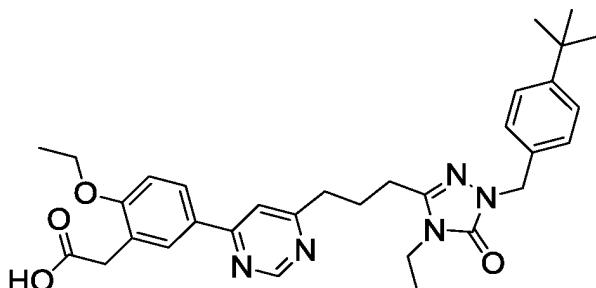
rt에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc 및 20% 시트르산 수용액으로 처리하였다. 유기층을 분리하고, 물 (2X)로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 /종이 플러그를 통해 여과한 다음 농축하였다. 이렇게 얻어진 결과의 조 4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)피리미딘-4-일)부탄산을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0797] 단계 4: 4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)피리미딘-4-일)부탄산 (0.32 g, 0.984 mmol), Hunig's 염기 (0.45 mL, 1.86 mmol) 및 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.449 g, 1.18 mmol)를 무수 DMF (10 mL)에서 혼합하였다. 반응 용액을 rt에서 40분 동안 교반한 다음, 소량의 DMF에 용해된 중간체 (**M**) (0.248 g, 0.717 mmol)을 방울방울 가하였다. 결과의 용액을 16시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시킨 다음, EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기물을 포화 NaHCO_3 수용액 및 소금물로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 여과액을 농축하였다. 이렇게 얻어진 조 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-2-(4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)피리미딘-4-일)부탄오일)-*N*-에틸히드라진카복스아미드를 다음 단계에서 사용하였다.

[0798] 단계 5: 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-2-(4-(2-(3-(시아노메틸)-4-에톡시페닐)피리미딘-4-일)부탄오일)-*N*-에틸히드라진카복스아미드 (0.547 g, 0.982 mmol)의 EtOAc 용액 (10 mL)에 캠포설폰산 (0.228 g, 0.982 mmol)을 가하고, 결과의 용액을 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 EtOAc 및 소금물로 희석하였다. 유기물을 분리하고, 1M NaOH, 물 및 소금물로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출액을 황산나트륨으로 건조한 다음 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 용출액으로 0%-50% 구배 아세톤/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.300 g (57% 수율, 3단계)의 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)피리미딘-2-일)-2-에톡시페닐)아세토니트릴을 제공하였다.

[0799] 단계 6: 에틸렌 글리콜 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)피리미딘-2-일)-2-에톡시페닐)아세토니트릴 (0.100 g, 0.186 mmol)의 용액에 18M KOH (0.104 mL, 1.86 mmol)를 가하였다. 그 다음, 결과의 혼합물을 16시간 동안 120 °C에서 교반하였다. 반응을 1 M aq. HCl (1.86 mL, 1.86 mmol)로 종결시키고, 잔류물을 EtOAc와 물로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 물 (2X)로 더 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 /종이 플러그를 통해 여과한 다음 농축하였다. 유기물을 농축하여 노란색 고체로 0.095 g (92% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS (ESI), M+H 558.

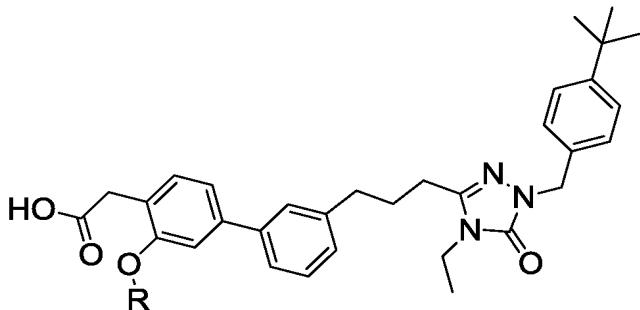
[0800] 실시예 27: 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)피리미딘-4-일)-2-에톡시페닐)아세트산



[0801]

표제의 화합물은, 단계 1에서 4,6-디클로로피리미딘을 사용하는 것 외에는, 실시예 26과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS (ESI), M+H 558.

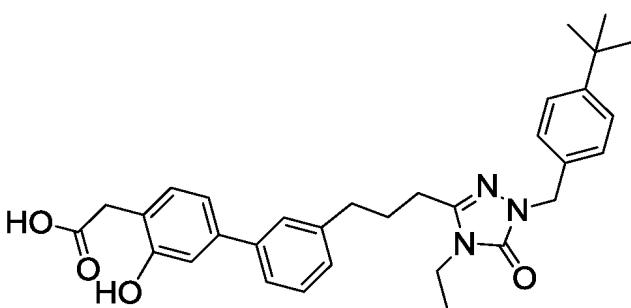
[0803] 실시예 28 ($R = \text{Me}$), 29 ($R = \text{Et}$) 및 30 ($R = n\text{Pr}$): (3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-알콕시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산



[0804]

[0805]

실시예 31: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세트산



[0806]

[0807]

단계 1: 자석 교반기가 장착된 75mL 스크류-캡(screw-cap) 반응 플라스크에서, DME (4 mL) 및 물 (2 mL)에서 1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-3-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필)-1*H*-1,2,4-트리아졸-5(4*H*)-온 (300 mg, 0.60 mmol), 메틸 2-(벤질옥시)-5-브로모벤조에이트 (200 mg, 0.60 mmol) 및 K₃PO₄ (330 mg, 2.4 mmol)를 혼합하였다. 결과의 이상(biphasic) 혼합물을 15분 동안 N₂로 표면 아래로 퍼징한 다음, Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0.015 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (25 mg, 0.060 mmol)을 빠르게 한번에 가하였다. 지금 황금색 이상 혼탁액을 15분 동안 더 N₂로 표면 아래로 퍼징한 다음 용기를 단단히 밀봉하고, 15시간 동안 85 °C에서 가열하였다. 지금 짙은 오렌지색 반응 혼탁액을 RT로 냉각시키고, *tert*-부틸 메틸 에테르로 희석시킨 후, 10% aq. HCl, 물 및 소금물로 순차적으로 세척하였다. 이렇게 얻어진 유기 추출액을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 활성탄으로 탈색시키고, 마지막으로 에테르-적신 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 불용성 물질을 *tert*-부틸 메틸 에테르로 더 헹구고, 이렇게 얻어진 여과액을 진공 하에 농축하였다. 이렇게 얻어진 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 4:1 Hex: EtOAc → EtOAc)로 정제하여 옅은 노란색 오일로 2-(3-(벤질옥시)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)아세테이트를 제공하였다 (190 mg, 49% 수율).

[0808]

단계 2: 500mL 파르 쉐이커 플라스크에서, MeOH (10 mL)에 이전 단계의 2-(3-(벤질옥시)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)아세테이트 (190 mg, 29 mmol)를 용해시켰다. 이 용액에 Pd/C (10% wt/wt wet, 120 mg, 0.06 mmol)를 가한 다음, 결과의 혼탁액을 질소로 표면 아래로 퍼징하여 완전히 산소를 제거하였다. 반응 용기를 파르 쉐이커에 연결한 다음, 반응 혼탁액을 5시간 동안 50 psi의 H₂ 하에 흔들었다. 과량의 H₂를 용기로부터 배출하고, DCM으로 즉시 반응을 종결시켰다. 불활성화된 촉매를 DCM-적신 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거한 다음, 불용성 물질은 DCM으로 완전히 세척하였다. 이렇게 얻어진 여과액을 진공 하에 농축시켜 옅은 노란색 고체를 제공하였다. 이렇게 얻어진 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 4:1 Hex: EtOAc → EtOAc)로 정제하여 옅은 노란색 고체로 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세테이트를 제공하였다 (110 mg, 66% 수율).

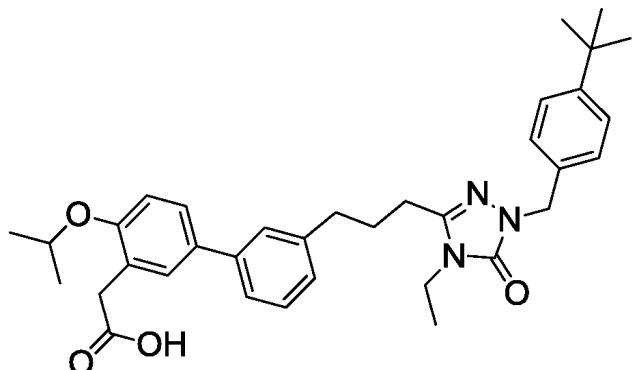
[0809]

단계 3: 자석 교반기가 장착된 50mL RBF에서, THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 이전 단계의 메틸 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-3-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)아세테이트 (35 mg, 0.065 mmol)를 가하였다. 이 용액에 2N aq. LiOH (0.2 mL, 0.4 mmol)를 가한 다음, 결과의 용액을 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 다음, 결과의 잔류물을 1 N

aq. HCl로 산성화하고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기 추출액을 물 및 소금물로 더 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하였다. 이렇게 얻어진 여과액을 진공 하에 농축하여 흰색 고체로 표제 화합물 (33 mg, 66% 수율)을 제공하였다. LC-MS: 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 526 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

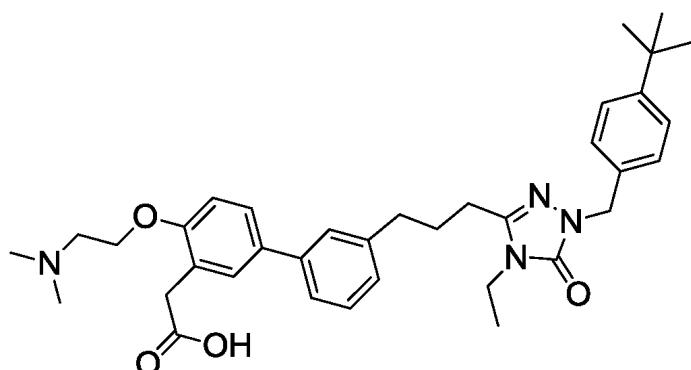
[0810]

실시예 32: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-이소프로포시-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



[0811]

실시예 33: 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)-4-에틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트산



[0813]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
1		346	512 ($\text{M}+\text{H}$)
2		324	512 ($\text{M}+\text{H}$)

[0814]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
3		1333	498 (M+H)
4		110	498 (M+H)
5		137	582 (M+H)
6		58	554 (M-H)
7		77	538 (M+H)

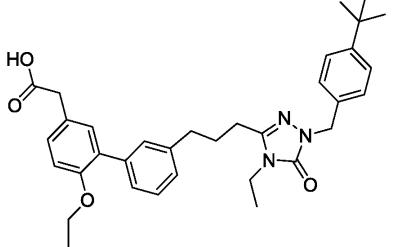
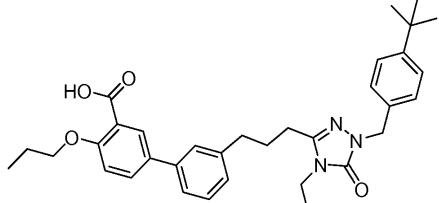
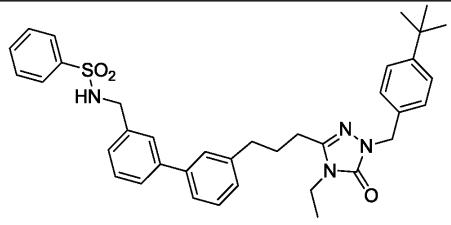
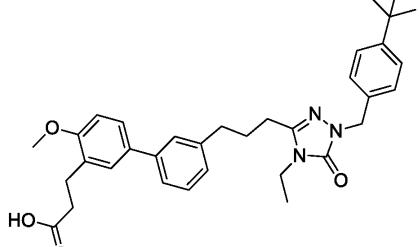
[0815]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
8		487	538 (M+H)
9		548	528 (M+H)
10		211	542 (M+H)
11		48	570 (M+H)
12		302	610 (M+H)

[0816]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
13		197	542 (M+H)
14		234	552 (M+H)
15		122	618 (M+H)
16		141	582 (M+H)
17		83	530 (M+H)

[0817]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
18		750	556 (M+H)
19		119	556 (M+H)
20		896	623 (M+H)
21		610	556 (M+H)

[0818]

[0819]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
27		3431	558 (M+H)
28		140	542 (M+H)
29		59	556 (M+H)
30		36	570 (M+H)

[0820]

Example	Structure	Human PPAR α Reporter Assay - Luciferase IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
31			528 (M+H)
32			570 (M+H)
33			599 (M+H)

[0821]

본 발명의 바람직한 실시예가 본 명세서에 나타나고 기재되었지만, 이러한 실시예가 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 많은 변형, 변화, 및 치환은 발명에서 벗어나지 않고 당업자에게 나타날 것이다. 본 명세서에 기재된 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 발명의 실행에 사용될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 하기의 청구항은 발명의 범위를 규정하고, 이러한 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 등가물은 이에 따라 포함되는 것을 의미한다.

도면

도면1

