



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0107022  
(43) 공개일자 2007년11월06일

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006.01) C07D 417/12(2006.01)  
A61K 31/44(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7017923

(22) 출원일자 2007년08월02일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년08월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/000296

국제출원일자 2006년01월06일

(87) 국제공개번호 WO 2006/083477

국제공개일자 2006년08월10일

(30) 우선권주장

60/642,179 2005년01월07일 미국(US)

60/707,845 2005년08월12일 미국(US)

(71) 출원인

신타 파마슈티칼스 코프.

미국 매사추세츠 렉싱턴 하트웰 애브뉴 45 (우:02421)

(72) 별명자

쑨, 리준

미국, 메사추세츠 01451, 하버드, 디팟 로드 148  
챈, 쇼우준미국, 메사추세츠 01730, 베드포드, 던스터 로드  
19  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

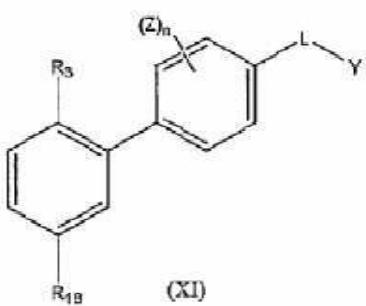
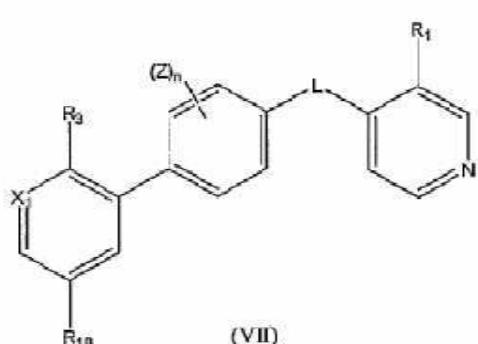
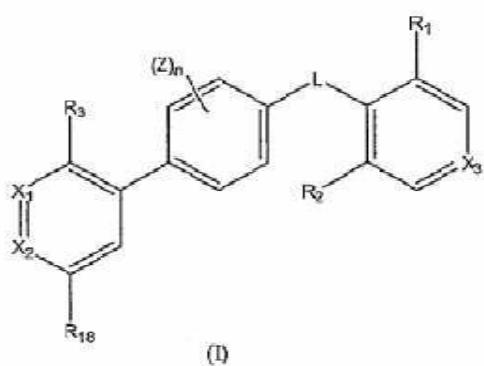
이경란

전체 청구항 수 : 총 119 항

(54) 염증 및 면역 관련 용도를 위한 화합물

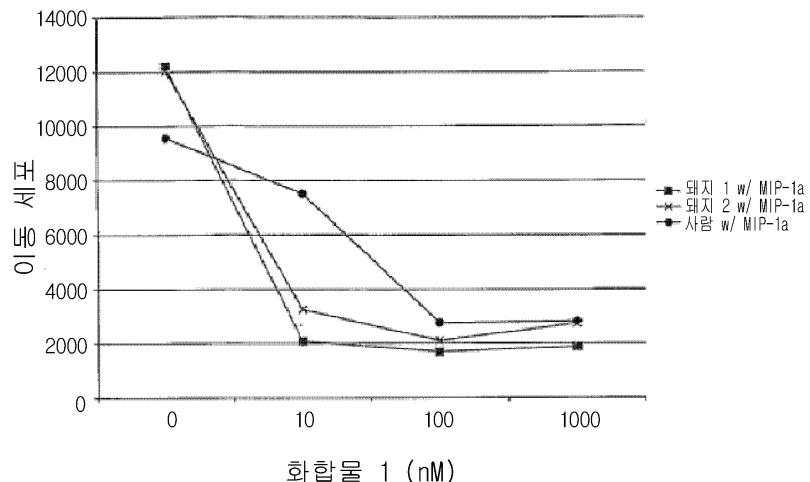
### (57) 요 약

본 발명은 화학식 (I), (VII) 및 (XI)의 구조화학식의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물에 관한 것으로, 여기서 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>18</sub> 및 n은 여기서 정의한다. 이 화합물들은 면역억제제 및 염증 상태, 알레르기 질환 및 면역 질환을 치료 및 예방하는데 유용하다.

## 대표도 - 도1



## (72) 발명자

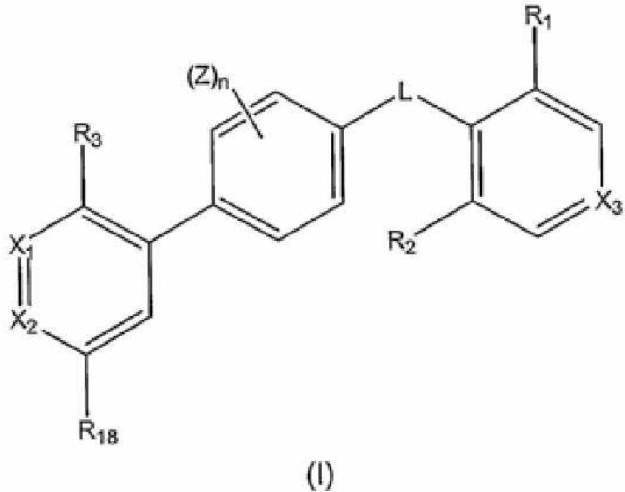
**지아, 쯔, 퀴앙**미국, 메사추세츠 01720, 액톤, 메사추세츠 애비뉴  
634**지양, 준**미국, 메사추세츠 01720, 액톤, 센트럴 스트리트  
117 #에이3**지예, 유**미국, 메사추세츠 01760, 나틱, 앤콘퀸 드라이브  
28**쯔양, 주니**미국, 메사추세츠 01852, 로웰, 보우덴 스트리트  
130 #304

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (I)]



여기서,

L은 공유결합,  $-\text{NRCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{C}(0)-$ ,  $-\text{NR}-\text{C}(0)-$ ,  $-\text{C}(0)-\text{NR}-$ ,  $-\text{OC}(0)-$ ,  $-\text{C}(0)\text{O}-$ ,  $-\text{C}(S)-$ ,  $-\text{NR}-\text{C}(S)-$  및  $-\text{C}(S)-\text{NR}-$ 로 구성된 군에서 선택된 링커이고;

$X_1$  및  $X_3$ 은 각각 독립적으로, CH 또는 N이고;

$X_2$ 는 CH, CR<sub>10</sub> 및 N로부터 선택되고;

각각 Z는 저급알킬, 저급할로알킬, 할로, 저급알콕시, 저급 알킬 설파닐, 시아노, 니트로 및 저급 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R은 각각의 경우에(for each occurrence) -H, 알킬,  $-\text{C}(0)\text{R}_5$ , 및  $-\text{C}(0)\text{OR}_5$ 로부터 독립적으로 선택되고;

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로, 할로알킬, 저급알킬, 저급알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택되고,

$R_3$ 는 알킬, 할로알킬, 할로, 할로알콕시,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{SR}_5$ , 및  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 로부터 선택되고;

$R_{18}$ 은 할로, 시아노, 니트로,  $-\text{C}(0)\text{R}_5$ ,  $-\text{C}(0)\text{OR}_5$ ,  $-\text{C}(0)\text{SR}_5$ ,  $-\text{C}(0)\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(S)\text{R}_5$ ,  $-\text{C}(S)\text{OR}_5$ ,  $-\text{C}(S)\text{SR}_5$ ,  $-\text{C}(S)\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_5$ ,  $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_5$ ,  $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_5$ ,  $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_5$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_5)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ , 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클릴(heterocyclyl) 및 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로아릴로부터 선택되고;

$R_5$ 는, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 선택되고;

$R_6$  및  $R_7$ 은, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬로부터 선택되고; 또는  $R_6$  및  $R_7$ 은 연결되는 질소와 함께 선택적으

로 치환된 헤테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

$R_8$ 은 각각의 경우에 -H, 할로, 알킬,  $-OR_8$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ , 및  $-C(O)NR_6R_7$ 으로부터 선택되고;

$R_{10}$ 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 시아노, 니트로,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)SR_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $C(S)R_5$ ,  $-C(S)OR_5$ ,  $-C(S)SR_5$ ,  $-C(S)NR_6R_7$ ,  $-C(NR_8)R_5$ ,  $-C(NR_8)OR_5$ ,  $-C(NR_8)SR_5$ ,  $-C(NR_8)NR_6R_7$ ,  $-S(O)_pR_5$ ,  $-P(O)(OR_5)_2$ ,  $-OP(O)(OR_5)_2$ , 및  $-P(O)(R_5)_2$ 로부터 선택되고;  $n$ 은 0 또는 1 내지 4의 정수; 및

$P$ 는, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로 1 또는 2이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

상기  $L$ 은  $-NR-C(O)-$ 인 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서,

상기  $R_{18}$ 은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴(oxazolyl), 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 선택적으로 치환된 피라졸릴(pyrazolyl), 선택적으로 치환된 티아졸릴(thiazolyl), 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐(morpholinyl), 선택적으로 치환된 퓨라닐(furanyl), 선택적으로 치환된 티에닐(thienyl), 선택적으로 치환된 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 선택적으로 치환된 트리아졸릴(triazolyl), 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 및 선택적으로 치환된 테트라졸릴(tetrazolyl)로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 4

제3항에 있어서,

상기  $R_{18}$ 은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설파닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화합물은

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(파리딘-3-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(파리딘-2-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(파리딘-4-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(1H-피롤-2-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(몰포리노-4-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

3,5-디플루오로- $N-[5'-(1,3,4)티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-$ 이소니코틴아미드;

2,6-디플루오로- $N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-$ 벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-[5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-비페닐-4-일}-N-메틸-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-[5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-비페닐-4-일}-벤즈아미드;

및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 및 전구약물(prodrug)로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

## 청구항 6

제2항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 에스테르 바이오이소스테레(bioisostere), 아미드 바이오이소스테레, 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 7

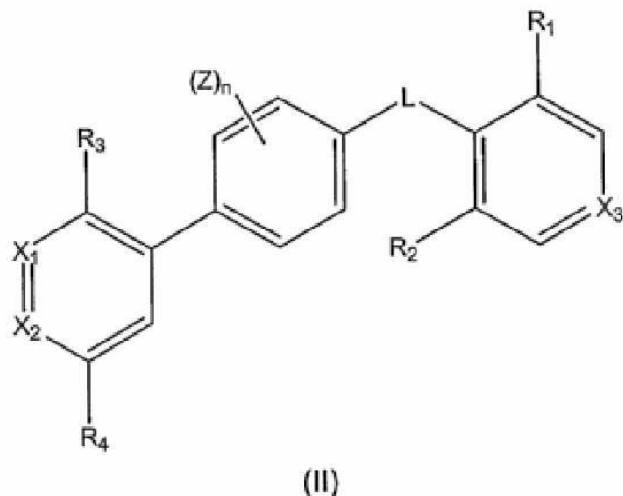
제5항에 있어서, 상기 R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate) 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (II)]



여기서,

R<sub>4</sub>는 할로, 시아노, 니트로, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, -C(O)SR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(S)R<sub>5</sub>, -C(S)OR<sub>5</sub>, -C(S)SR<sub>5</sub>, -C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>, C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 n은 0인 화합물.

### 청구항 10

제8항에 있어서,

상기 Z는, 각각의 경우에, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 시아노, 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, n은 1 또는 2인 화합물.

### 청구항 11

제8항에 있어서,

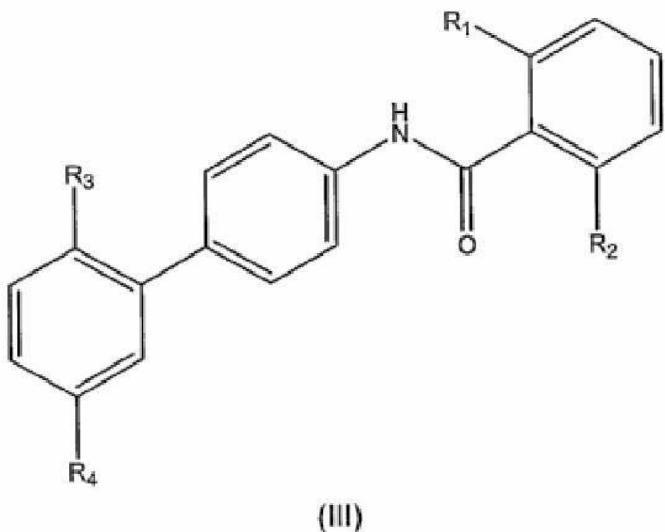
상기 L은  $-\text{NHC}(\text{O})-$ 인 화합물.

### 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (III)]



### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기  $\text{R}_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬설파닐, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 할로에서 선택된 화합물.

### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기  $\text{R}_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

**청구항 16**

제15항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

**청구항 18**

제14항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

**청구항 19**

제14항에 있어서,

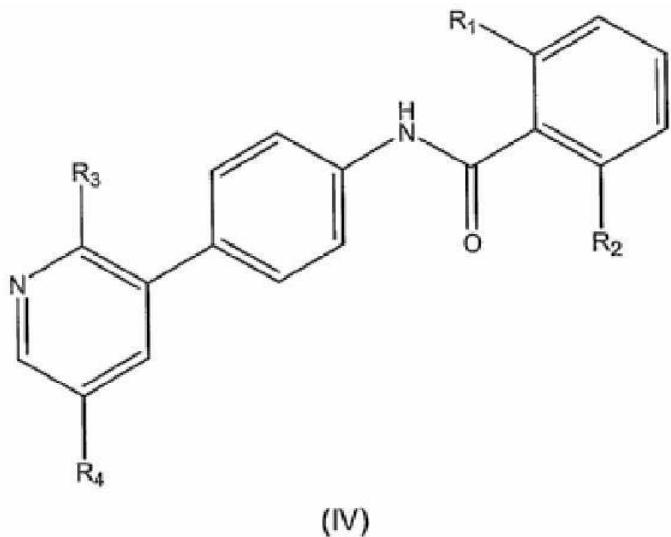
상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 플루오로 군인 화합물.

**청구항 20**

제11항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (IV)]

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

### 청구항 22

제21항에 있어서,

상기  $R_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 및 할로에서 선택된 화합물.

### 청구항 23

제22항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

### 청구항 24

제23항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

### 청구항 25

제24항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

### 청구항 26

제22항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

### 청구항 27

제22항에 있어서,

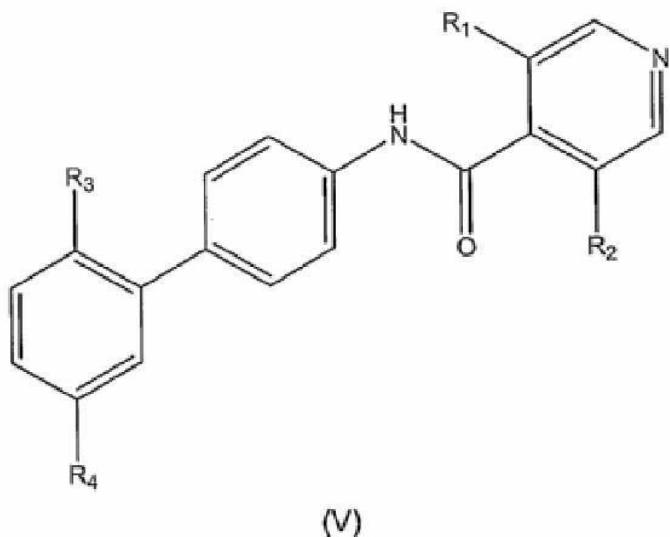
상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

### 청구항 28

제11항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (V)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (V)]



청구항 29

제28항에 있어서,

상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기  $R_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 및 할로에서 선택된 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

청구항 34

제30항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

### 청구항 35

제30항에 있어서,

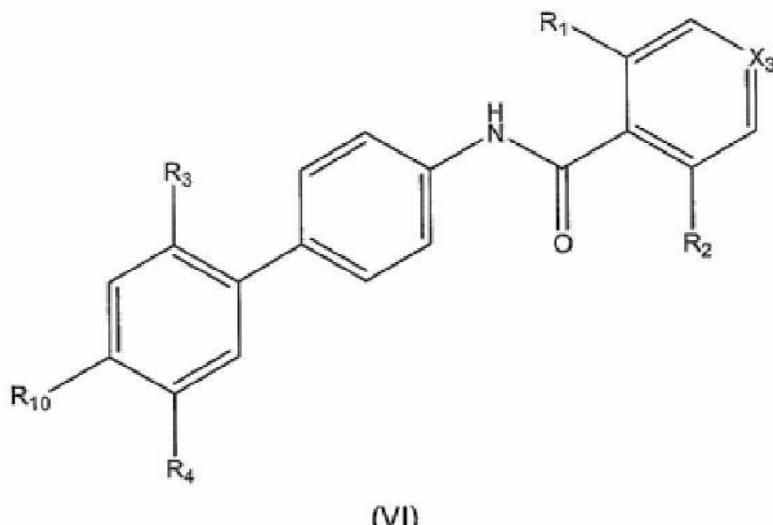
상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

### 청구항 36

제11항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (VI)]



### 청구항 37

제36항에 있어서,

상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

### 청구항 38

제37항에 있어서,

상기  $R_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 및 할로에서 선택된 화합물.

### 청구항 39

제38항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

### 청구항 40

제39항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 41

제40항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 42

제38항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 살파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

#### 청구항 43

제38항에 있어서,

상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로인 화합물.

#### 청구항 44

제8항에 있어서,

상기 화합물은

4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카르복시산 메틸 에스테르;

6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-(카복시산 2-메톡시에틸 에스테르);

2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2일-비페닐-4-일)-벤즈아미드;

4'-[3,5-디플루오로-피리딘-4-카보닐]-아미노]6-메틸-비페닐-3-카복실산메틸 에스테르;

N-[4-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)페닐]-2,6-디플로오로-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

3,5-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드;

2,6-디플루오로-N-(2'-메톡시-5'-옥사졸-2-일)-비페닐-4-일)-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(옥사졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

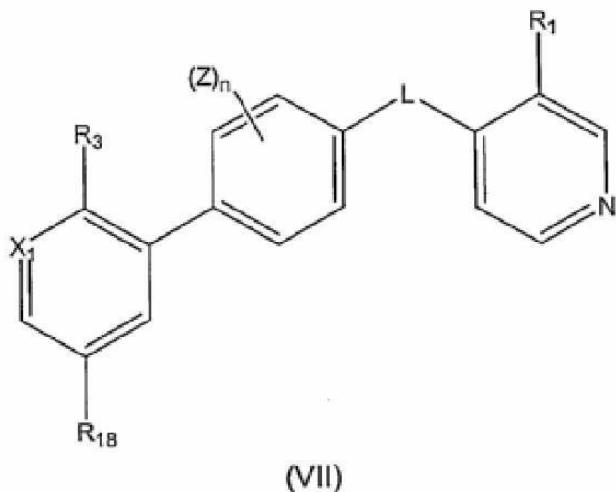
3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;  
 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 45

화학식 (VII)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (VII)]



여기서,

L은 공유결합,  $-\text{NRCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR-C(O)}-$ ,  $-\text{C(O)-NR-}$ ,  $-\text{OC(O)}-$ ,  $-\text{C(O)O-}$ ,  $-\text{C(S)}-$ ,  $-\text{NR-C(S)}-$  및  $-\text{C(S)-NR-}$ 로 구성된 군에서 선택된 링커이고;

$\text{X}_1$ 은 CH 또는 N이고;

각각 Z는 저급알킬, 저급할로알킬, 할로, 저급알콕시, 저급 알킬설파닐, 시아노, 니트로 및 저급 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R은 각각의 경우에(for each occurrence) -H, 알킬, -C(O)R<sub>5</sub>, 및 -C(O)OR<sub>5</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>1</sub>은 할로, 할로알킬, 저급알킬, 저급 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되고;

R<sub>3</sub>는 알킬, 할로알킬, 할로, 할로알콕시, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub> 및 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>으로부터 선택되고;

R<sub>18</sub>은 할로, 시아노, 니트로, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, -C(O)SR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(S)R<sub>5</sub>, -C(S)OR<sub>5</sub>, -C(S)SR<sub>5</sub>, -C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클릴(heterocyclyl) 및 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로아릴로부터 선택되고;

R<sub>5</sub>는, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 선택되고;

R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 및 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬로부터 선택되고; 또는 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 연결되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

R<sub>8</sub>은 각각의 경우에 -H, 할로, 알킬, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>으로부터 선택되고;

n은 0 또는 1 내지 4의 정수; 및

P는, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로 1 또는 2이다.

#### 청구항 46

제45항에 있어서,

상기 L은 -NR-C(O)-인 화합물.

#### 청구항 47

제46항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴(oxazolyl), 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 선택적으로 치환된 피라졸릴(pyrazolyl), 선택적으로 치환된 티아졸릴(thiazolyl), 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐(morpholinyl), 선택적으로 치환된 퓨라닐(furanyl), 선택적으로 치환된 티에닐(thienyl), 선택적으로 치환된 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 선택적으로 치환된 트리아졸릴(triazolyl), 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 및 선택적으로 치환된 테트라졸릴(tetrazolyl)로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설피닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된 화합물.

#### 청구항 49

제45항에 있어서,

상기 화합물은 3-메틸-N-[5'-(파리딘-3-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[5'-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[2'-메톡시-5'-(퓨란-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[5'-(티엔-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-메틸-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 3-플루오로-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;  
 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 50

제46항에 있어서,

상기  $R_{18}$ 은 에스테르 바이오이소스테레(bioisostere), 아미드 바이오이소스테레, 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 51

제50항에 있어서,

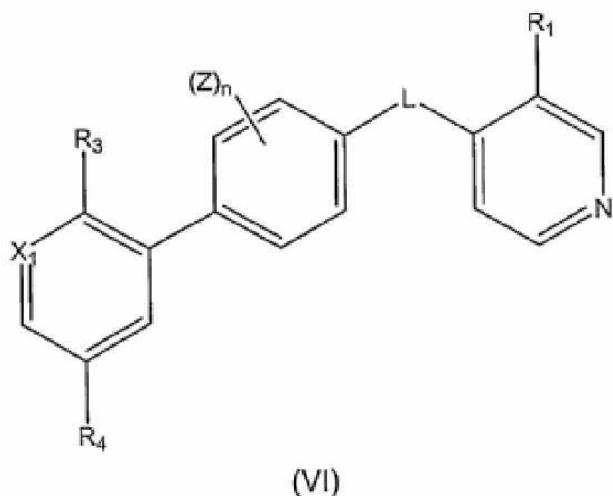
상기  $R_{18}$ 은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 52

제45항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (VI)]



여기서,

$R_4$ 는 할로, 시아노, 니트로,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)SR_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-C(S)R_5$ ,  $-C(S)OR_5$ ,  $-C(S)SR_5$ ,

$-C(S)NR_6R_7$ ,  $-C(NR_8)R_5$ ,  $-C(NR_8)OR_5$ ,  $-C(NR_8)SR_5$ ,  $-C(NR_8)NR_6R_7$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_5)_2$ ,  $-OP(O)(OR_5)_2$ ,  $-P(O)(R_5)_2$ , 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 53

제52항에 있어서,

상기  $n$ 은 0인 화합물.

### 청구항 54

제52항에 있어서,

상기  $Z$ 는, 각각의 경우에, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 시아노, 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 1 또는 2인 화합물.

### 청구항 55

제52항에 있어서,

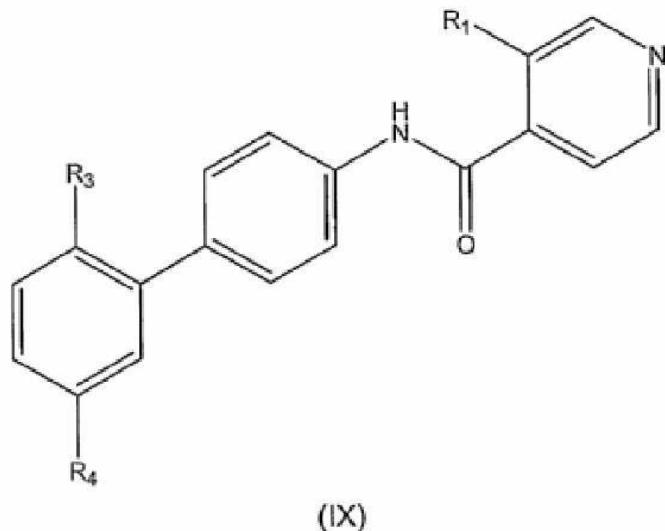
상기  $L$ 은  $-NHC(O)-$ 인 화합물.

### 청구항 56

제55항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (IX)의 화합, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)인 화합물:

[화학식 (IX)]



### 청구항 57

제56항에 있어서,

상기  $R_1$ 은 저급 알킬 또는 할로인 화합물.

### 청구항 58

제57항에 있어서,

상기  $R_3$ 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 및 할로에서 선택되는 화합물.

택된 화합물.

### 청구항 59

제58항에 있어서,

상기  $R_3$ 은 저급 알킬인 화합물.

### 청구항 60

제58항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

### 청구항 61

제60항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

### 청구항 62

제61항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

### 청구항 63

제58항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

### 청구항 64

제58항에 있어서,

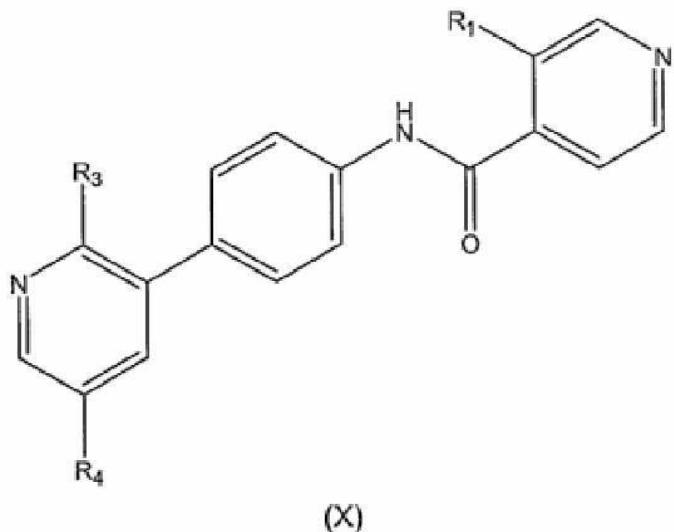
상기  $R_1$ 은 플루오로 또는 메틸인 화합물.

### 청구항 65

제55항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (X)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)인 화합물:

[화학식 (X)]

**청구항 66**

제65항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 저급 알킬 또는 할로인 화합물.

**청구항 67**

제66항에 있어서,

상기 R<sub>3</sub>는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 및 할로에서 선택된 화합물.

**청구항 68**

제67항에 있어서,

상기 R<sub>3</sub>은 저급 알킬인 화합물.

**청구항 69**

제67항에 있어서,

상기 R<sub>4</sub>는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된 화합물.

**청구항 70**

제69항에 있어서,

상기 R<sub>4</sub>는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 71**

제70항에 있어서,

상기 R<sub>4</sub>는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택된 화합물.

**청구항 72**

제67항에 있어서,

상기  $R_4$ 는 할로,  $-C(O)R_9$ ,  $-S(O)_pR_{11}$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 및  $-P(O)(R_{11})_2$ 로부터 선택되고, 여기서:

$R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 살파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

$R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

$R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

**청구항 73**

제67항에 있어서,

상기  $R_1$ 은 플루오로 또는 메틸인 화합물.

**청구항 74**

제38항에 있어서,

상기 화합물은 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

4'-[(3-플루오로-피리딘-4-카보닐)-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸 에스테르;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴-아미드;

3-메틸-N-[2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴-아미드;

3-메틸-N-[4-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-(N,N-디메틸아미노)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸살파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

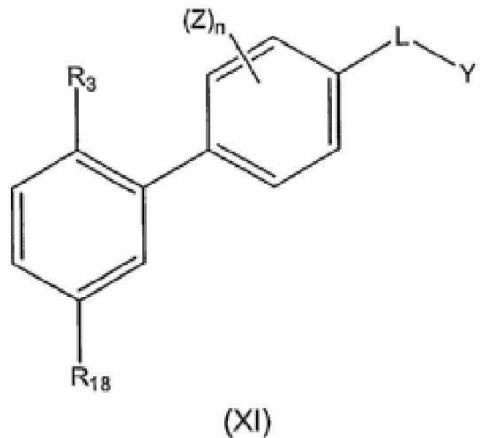
3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 75

화학식 (XI)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (XI)]



여기서,

L은 공유결합,  $-NRCH_2-$ ,  $-CH_2NR-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-NR-C(S)-$  및  $-C(S)-NR-$ 로 구성된 군에서 선택된 링커이고;

각각 Z는 저급알킬, 저급할로알킬, 할로, 저급알콕시, 저급 알킬설파닐, 시아노, 니트로 및 저급 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R은 각각의 경우에(for each occurrence)  $-H$ , 알킬,  $-C(O)R_5$ , 및  $-C(O)OR_5$ 로부터 독립적으로 선택되고;

$R_3$ 은 알킬, 할로알킬, 할로, 할로알콕시,  $-OR_5$ ,  $-SR_5$ , 및  $-NR_6R_7$ 으로부터 선택되고;

$R_{18}$ 은 할로, 시아노, 니트로,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)SR_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-C(S)R_5$ ,  $-C(S)OR_5$ ,  $-C(S)SR_5$ ,  $-C(S)NR_6R_7$ ,  $-C(NR_8)R_5$ ,  $-C(NR_8)OR_5$ ,  $-C(NR_8)SR_5$ ,  $-C(NR_8)NR_6R_7$ ,  $-S(O)R_5$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_5)_2$ ,  $-OP(O)(OR_5)_2$ ,  $-P(O)(R_5)_2$ , 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클릴(heterocyclyl) 및 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로아릴로부터 선택되고;

$R_5$ 는, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 독립적으로 선택되고;

$R_6$  및  $R_7$ 은, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 및 선

택적으로 치환된 헤테로아르알킬로부터 독립적으로 선택되고; 또는  $R_6$  및  $R_7$ 은 연결되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

$R_8$ 은 각각의 경우에 -H, 할로, 알킬, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>으로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0 또는 1 내지 4의 정수; 및

P는, 각각의 경우에 (for each occurrence), 독립적으로 1 또는 2이다.

### 청구항 76

제75항에 있어서,

상기 Y는 선택적으로 치환된 5원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

### 청구항 77

제76항에 있어서,

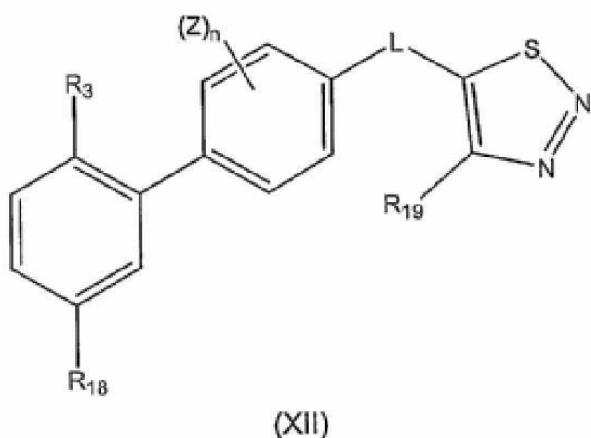
상기 Y는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 퓨라닐, 선택적으로 치환된 티에닐, 선택적으로 치환된 티아디아졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 테트라졸릴로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

### 청구항 78

제77항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (XII)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug):

[화학식 (XII)]



여기서,  $R_{19}$ 는 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시 및 선택적으로 치환된 알킬 설파닐에서 선택되는 화합물.

### 청구항 79

제78항에 있어서,

상기  $R_{19}$ 은 저급 알킬 또는 할로인 화합물.

### 청구항 80

제78항에 있어서,

상기 n은 0인 화합물.

### 청구항 81

제78항에 있어서,

상기 L은 -NHC(0)-인 화합물.

### 청구항 82

제81항에 있어서,

상기 R<sub>3</sub>는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 살파닐, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 할로로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 83

제81항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐, 선택적으로 치환된 퓨라닐, 선택적으로 치환된 티에닐, 선택적으로 치환된 티아디아졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 테트라졸릴로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

### 청구항 84

제83항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 살파닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된 화합물.

### 청구항 85

제81항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 에스테르 바이오이소스테레(bioisostere), 아미드 바이오이소스테레, 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 86

제85항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>는 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴인 화합물.

### 청구항 87

제86항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 및 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 88

제81항에 있어서,

상기 R<sub>18</sub>는 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, -S(O)NR<sub>5</sub>, -S(O)OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, 및 -P(O)(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택되고, 여기서:

R<sub>9</sub>는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

R<sub>11</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

R<sub>12</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

### 청구항 89

제78항에 있어서,

상기 화합물은 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(파리딘-3-일)-비페닐-4-일]-아미드;

4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(파리딘-2-일)-비페닐-4-일]-아미드;

4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메톡시-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드;

4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드;

4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-아미드;

및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 90

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 면역 세포 활성을 억제하는 방법.

### 청구항 91

제90항에 있어서,

상기 면역 세포 활성을 대상(subject)에 화합물을 투여함으로써 대상(subject) 내에서 면역 세포 활성을 억제하는 방법.

### 청구항 92

제91항에 있어서,

상기 대상(subject)은 사람인 방법.

### 청구항 93

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 세포에서 사이토카인 생산을 억제하는 방법.

### 청구항 94

제93항에 있어서,

상기 사이토카인 생산은 대상(subject)에 화합물을 투여함으로써 대상(subject) 내에서 사이토카인 생산을 억제하는 방법.

### 청구항 95

제94항에 있어서,

상기 대상(subject)은 사람인 방법.

### 청구항 96

제94항에 있어서,

상기 사이토카인은 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선

택되는 방법.

### 청구항 97

제96항에 있어서,

상기 사이토카인은 IL-2인 방법.

### 청구항 98

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 세포 내 이온 채널을 조절하는 방법으로서, 이 때 상기 이온 채널은 면역 세포 활성에 관련되어 있는 방법.

### 청구항 99

제98항에 있어서,

대상(subject) 내 이온 채널이 존재하고, 이온 채널은 대상(subject) 내 화합물을 투여함으로써 조절되는 방법.

### 청구항 100

제99항에 있어서,

상기 대상(subject)은 사람인 방법.

### 청구항 101

제99항에 있어서,

상기 이온 채널은  $\text{Ca}^{2+}$ -방출-활성화된  $\text{Ca}^{2+}$  채널 ( $\text{Ca}^{2+}$ -release-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channel;CRAC)인 방법.

### 청구항 102

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 항원에 반응하여 T세포 및/또는 B세포 증식을 억제하는 방법.

### 청구항 103

제102항에 있어서,

상기 대상(subject) 내 T세포 및/또는 B세포 증식은 대상(subject)에 화합물을 투여함으로써 억제되는 방법.

### 청구항 104

제103항에 있어서, 상기 대상(subject)은 사람인 방법.

### 청구항 105

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 유효량의 화합물을 대상(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 대상 내 면역 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

### 청구항 106

제105항에 있어서,

상기 대상은 사람인 방법.

### 청구항 107

제105항에 있어서,

상기 질환은 다발경화증 (multiple sclerosis), 중증근무력증 (myasthenia gravis), 길렌바레증후군 (Guillain-Barre), 자가면역 포도막염 (autoimmune uveitis), 자가면역 용혈빈혈 (autoimmune hemolytic anemia), 악성빈혈 (pernicious anemia), 자가면역 저혈소판증 (autoimmune thrombocytopenia), 축두동맥염

(temporal arteritis), 항인지질증후군 (anti-phospholipid syndrome), 베게너육아종증 (Wegener's granulomatosis)과 같은 혈관염(vasculitides), 베체트병 (Behcet's disease), 건선 (psoriasis), 포진성 피부염 (dermatitis herpetiformis), 심상성 천포창 (pemphigus vulgaris), 백반증 (vitiligo), 크론병 (Crohn's disease), 궤양성 대장염 (ulcerative colitis), 원발성 담즙성 경화 (primary biliary cirrhosis), 자가면역 간염 (autoimmune hepatitis), 제1형 또는 면역매개 당뇨병 (Type 1 or immune-mediated diabetes mellitus), 그레이브스병 (Grave's disease), 하시모토 갑상선염 (Hashimoto's thyroiditis), 자가면역성 난소염 및 고환염 (autoimmune oophoritis and orchitis), 부신의 자가면역 질환 (autoimmune disorder of the adrenal gland), 류마티스관절염 (rheumatoid arthritis), 전신홍반루푸스 (systemic lupus erythematosus), 경피증 (scleroderma), 다발성근염 (polymyositis), 피부근육염 (dermatomyositis), 강직 척추염 (ankylosing spondylitis), 및 쇼그렌증후군 (Sjogren's syndrome)으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

### 청구항 108

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 유효량의 화합물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 대상 내에 염증 상태를 예방 또는 치료하는 방법.

### 청구항 109

제108항에 있어서,

상기 대상은 사람인 방법.

### 청구항 110

제108항에 있어서,

상기 질환은 이식 거부 (transplant rejection), 피부이식 거부 (skin graft rejection), 관절염 (arthritis), 류마티스관절염 (rheumatoid arthritis), 증가된 뼈 흡수와 관련된 골질환 및 골관절염 (osteoarthritis and bone diseases associated with increased bone resorption); 염증성 장 질환 (inflammatory bowel disease), 회장염 (ileitis), 궤양성 대장염 (ulcerative colitis), 바레트증후군 (Barrett's syndrome), 크론병 (Crohn's disease); 천식 (asthma), 성인호흡장애증후군 (adult respiratory distress syndrome), 만성 폐쇄성 기도질환 (chronic obstructive airway disease); 각막이영양증 (corneal dystrophy), 트라코마 (trachoma), 사상충증 (onchocerciasis), 포도막염 (uveitis), 교감성 안염 (sympathetic ophthalmitis), 안구내염 (endophthalmitis); 치은염 (gingivitis), 치주염 (periodontitis); 결핵 (tuberculosis); 나병 (leprosy); 요독합병증 (uremic complications), 사구체신염 (glomerulonephritis), 콩팥증 (nephrosis); 경피성피부염 (sclerodermatitis), 건선 (psoriasis), 습진 (eczema); 신경계의 만성 탈수초성 질환 (chronic demyelinating diseases of the nervous system), 다발경화증 (multiple sclerosis), AIDS-관련 신경퇴화 (AIDS-related neurodegeneration), 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 전염성 수막염 (infectious meningitis), 뇌척수염 (encephalomyelitis), 파킨슨병 (Parkinson's disease), 헌팅턴무도병 (Huntington's disease), 근위축성측삭 경화증, 바이러스성 또는 자가면역성 뇌염 (amyotrophic lateral sclerosis viral or autoimmune encephalitis); 자가면역 질환 (autoimmune disorders), 면역복합체 혈관염 (immune-complex vasculitis), 전신 루푸스 및 홍반성 루푸스 (systemic lupus and erythematoses); 전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus: SLE); 심근병증 (cardiomyopathy), 허혈 심장질환 고콜레스테롤혈증 (ischemic heart disease hypercholesterolemia), 죽상동맥경화증 (atherosclerosis), 자간전증 (preeclampsia); 만성간부전 (chronic liver failure), 뇌 및 척수 트라우마 (brain and spinal cord trauma), 및 암으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 111

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 유효량의 화합물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 필요로하는 대상의 면역 체계를 억제하는 방법.

### 청구항 112

제111항에 있어서,

상기 대상은 사람인 방법.

**청구항 113**

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 유효량의 화합물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 필요로하는 대상의 알레르기 질환(allergic disorder)를 예방 또는 치료하는 방법.

**청구항 114**

제113항에 있어서,

상기 대상은 사람인 방법.

**청구항 115**

제113항에 있어서,

상기 질환은 알레르기비염 (allergic rhinitis), 굴염 (sinusitis), 코굴염 (rhinosinusitis), 만성 중이염 (chronic otitis media), 재발 중이염 (recurrent otitis media), 약물 반응 (drug reactions), 벌레쏘임반응, 라텍스반응, 결막염 (conjunctivitis), 두드러기 (urticaria), 과민증 (anaphylaxis reactions), 유사초과민반응 (anaphylactoid reactions), 아토피 피부염, 천식, 음식 알레르기 (atopic dermatitis, asthma, or food allergies)로부터 선택되는 방법.

**청구항 116**

제1항, 제45항 및 제75항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 117**

제116항에 있어서,

하나 이상의 추가적인 치료제를 더 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 118**

제117항에 있어서,

상기 치료제는 면역억제제 (immunosuppressive agents), 항염증제 (anti-inflammatory agents) 및 이들의 적절한 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 약학적 조성물.

**청구항 119**

제118항에 있어서,

상기 추가적인 치료제는 스테로이드 또는 비스테로이드항염증제 (anti-inflammatory agents), 항히스타민제 (antihistamines), 진통제 (analgesics), 및 이들의 적절한 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 약학적 조성물.

**명세서****기술분야**

&lt;1&gt;

**관련 출원과의 상호 참조**

&lt;2&gt;

본 출원은 2005년 1월 7일에 출원된 미국 가특허출원 제60/642,179호 및 2005년 8월 12일에 출원된 미국 가특허출원 제60/707,845호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 출원의 내용은 전체적으로 본 출원에 참고 문헌으로서 포함된다.

&lt;3&gt;

**기술분야**

&lt;4&gt;

본 발명은 면역억제 또는 염증 상태 및 면역질환을 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있는, 비페닐 및 피리딜페닐 유도체와 같은 생물학적 활성 화학 화합물에 관한 것이다.

**배경기술**

&lt;5&gt;

염증은 침입하는 병원균으로부터 포유동물을 보호하기 위한 메커니즘이다. 그러나 일과성(transient) 염증이 전

염으로부터 포유동물을 보호하는 데에 필요한 반면에, 비조절성(uncontrolled) 염증은 조직손상을 야기하고 많은 질병의 기초 원인이 된다. 염증은 전형적으로 항원이 T-세포 항원 수용체에 결합하는 것에 의해 발생된다. T-세포에 결합하는 항원은  $Ca^{2+}$ -방출-활성  $Ca^{2+}$  채널( $Ca^{2+}$  release-activated  $Ca^{2+}$  channels; CRAC)과 같은 칼슘 이온 채널을 통하여 세포 속으로 유입된다. 칼슘 이온의 유입으로 순차적 반응(a signaling cascade)이 일어나고 이는 이들 세포들의 활성화와 사이토카인 산물(cytokine production)로 특징지을 수 있는 염증반응을 일으킨다.

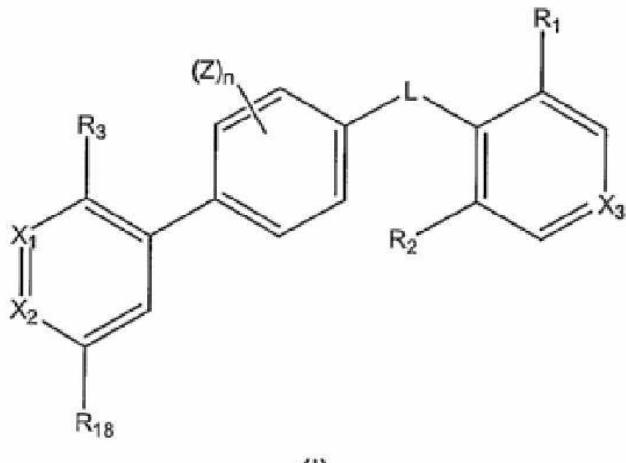
- <6> 인터루킨-2 (IL-2)는 칼슘 이온이 세포에 유입되는 것에 반응하여 T 세포들에서 분비되는 사이토카인이다. IL-2는 면역계의 많은 세포들의 면역 효과를 조절한다. 예를 들면, 이것은 유력한(potent) T 세포 미토겐(mitogen)으로서, T 세포의 증식과 T 세포가 세포 사이클의 G1에서 S기로 진행되도록 하는 데에 필요하다. 이것은 NK 세포의 성장을 자극하고 B 세포에 성장인자로서 작용하며, 항원 합성을 자극한다.
- <7> IL-2가 비록 면역반응에 유용하지만, IL-2는 여러 가지 문제점을 일으킬 수 있다. IL-2는 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier)과 뇌 혈관의 내피를 손상시킨다. 이러한 작용들은 피로, 방향감장애 그리고 우울증 등과 같은 IL-2 치료 하에서 관찰되는 신경정신병적 부작용의 잠재적 요인이 될 수 있다. 이것은 또한 뉴런의 전기생리학적 행동을 변경시킨다.
- <8> T 및 B 세포에 대한 영향 때문에, IL-2는 면역반응의 주요 중심 조절인자이다. 이것은 염증성 반응, 종양검사 및 조혈작용에서 역할을 한다. 또한, IL-1, TNF- $\alpha$  및 TNF- $\beta$  분비를 포함하는 다른 사이토카인의 생성에 영향을 미치고 말초 백혈구에서 IFN- $\gamma$  합성을 자극한다.
- <9> IL-2를 생산하지 못하는 T 세포들은 불활성(무력성)이 된다. 이는 T 세포들이 나중에 받게 될 항원성 자극에 대하여 T 세포들을 잠재적으로 비활성으로 만든다. 그 결과, IL-2 생성을 억제하는 약제는 면역억제에 이용되거나, 염증 및 면역질환을 치료하거나 예방하는 데에 이용될 수 있다. 이러한 접근은 시클로스포린(cyclosporin), FK506 및 RS61443과 같은 면역억제 약물을 이용하여 임상적으로 입증되었다. 이러한 개념적 증거가 있음에도 IL-2 생성을 억제하는 약물은 이상적인 것과 거리가 먼 상태로 남아있다. 다른 문제들 중에서 효능의 한계와 원하지 않는 부작용들(용량의존적 신장독성과 고혈압 포함)이 위 약물의 사용을 방해한다.
- <10> IL-2 외 염증전 단계의(proinflammatory) 사이토카인의 과량 생성은 또한 자가면역 질병과 관련이 있는 것으로 나타났다. 예를 들면, 호산구(eosinophils)의 생성을 증가시키는 사이토카인인 인터루킨 5(IL-5)는 천식을 앓는 환자에게서 증가한다. 인터루킨-5 (IL-5)의 과량 생성은 알레르기성 염증의 특징인 천식 기관지 점막충에 호산구가 축적되는 것과 관련이 있다. 그리하여 호산구의 축적과 관련된 천식 및 다른 염증성 질환을 앓고 있는 환자는 IL-5 생성을 억제하는 신약의 개발로부터 이익을 얻을 수 있을 것이다.
- <11> 인터루킨-4 (IL-4) 및 인터루킨-13 (IL-13)은 염증성 창자병(inflammatory bowel disease)과 천식에서 발견되는 민무늬근 과도수축성의 매개자로 밝혀졌다. 그래서, 천식과 염증성 창자병을 앓고 있는 환자는 IL-4 및 IL-13을 억제하는 신약의 개발로부터 이익을 얻을 수 있을 것이다.
- <12>
- <13> 과립구 대식세포-집락 자극 인자(Granulocyte macrophage-colony stimulating factor; GM-CSF)는 과립구와 대식세포 계열 집단의 성숙인자이고, 염증성 질병과 자가면역 질환의 중요한 인자로서 관여하고 있다. 항-GM-CSF 항체 차단은 자가면역 질환이 개선됨을 보여준다. 그리하여 GM-CSF 생성을 억제하는 신약의 개발은 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 앓고 있는 환자에게 이득이 될 것이다.
- <14> 따라서 현재 면역억제에 사용되는 약물 또는 염증성 질환 및 자가면역 질환을 치료하거나 예방하기 위하여 사용되는 약물에서 나타나는 하나 또는 그 이상의 부작용을 극복한 신약에 대한 요구가 계속되고 있다. 신약의 바람직한 성질은 현재 치료가 불가능하거나 거의 치료할 수 없는 질병이나 질환에 대한 효능, 새로운 작용 메카니즘, 경구 생체이용률 및/또는 부작용의 감소를 포함한다.

### 발명의 상세한 설명

- <15> 발명의 요약
- <16> 본 발명은 CRAC 이온 채널의 활성을 억제하고, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , 및 IFN- $\gamma$ 의 생산을 억제하는 특정 비페닐 및 페닐피리딜 유도체를 제공함으로써 상기 언급된 필요를 충족시킨다. 이 화합물들은 특히 면역억제 및/또는 면역질환 및 염증 상태를 치료 또는 예방하는데 유용하다.

<17> 본 발명의 일 실시예는 화학식 (I) 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

<18> [화학식 (I)]



<19>

<20> 여기서,

<21> L은 공유결합,  $-\text{NRCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR-C(O)}-$ ,  $-\text{C(O)-NR-}$ ,  $-\text{OC(O)}-$ ,  $-\text{C(O)O-}$ ,  $-\text{C(S)-}$ ,  $-\text{NR-C(S)-}$  및  $-\text{C(S)-NR-}$ 로 구성된 군에서 선택된 링커이고;

<22>  $\text{X}_1$  및  $\text{X}_3$ 은 각각 독립적으로, CH 또는 N이고;

<23>  $\text{X}_2$ 는 CH,  $\text{CR}_{10}$  또는 N이고;

<24> 각각 Z는 저급알킬, 저급할로알킬, 할로, 저급알콕시, 저급 알킬 설페닐, 시아노, 니트로 및 저급 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

<25> R은 각각의 경우에(for each occurrence)  $-\text{H}$ , 알킬,  $-\text{C(O)R}_5$ , 및  $-\text{C(O)OR}_5$ 로부터 독립적으로 선택되고;

<26>  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 할로, 할로알킬, 저급알킬, 저급알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택되고,

<27>  $\text{R}_3$ 는 알킬, 할로알킬, 할로, 할로알콕시,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{SR}_5$ , 및  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 로부터 선택되고;

<28>  $\text{R}_{18}$ 은 할로, 시아노, 니트로,  $-\text{C(O)R}_5$ ,  $-\text{C(O)OR}_5$ ,  $-\text{C(O)SR}_5$ ,  $-\text{C(O)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C(S)R}_5$ ,  $-\text{C(S)OR}_5$ ,  $-\text{C(S)SR}_5$ ,  $-\text{C(S)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)R}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)OR}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)SR}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{S(O)R}_5$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{NR}_5$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{OR}_5$ ,  $-\text{P(O)(OR}_5)_2$ ,  $-\text{OP(O)(OR}_5)_2$ ,  $-\text{P(O)(R}_5)_2$ , 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클릴(heterocyclyl) 및 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로아릴로부터 선택되고;

<29>  $\text{R}_5$ 는, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 선택되고;

<30>  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 선택되고; 또는  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은 연결되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

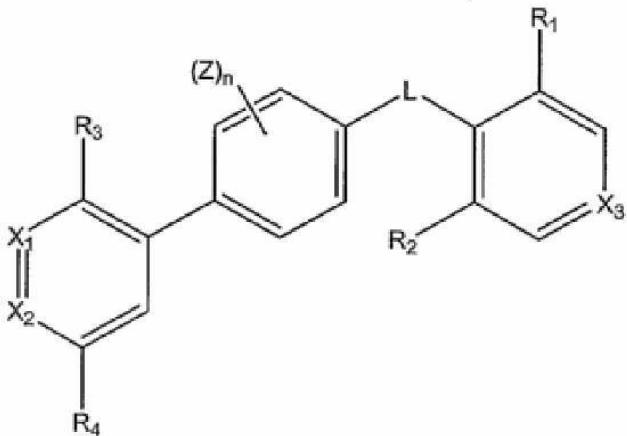
<31>  $\text{R}_8$ 은 각각의 경우에  $-\text{H}$ , 할로, 알킬,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C(O)R}_5$ ,  $-\text{C(O)OR}_5$ , 및  $-\text{C(O)NR}_6\text{R}_7$ 으로부터 선택되고;

<32>  $R_{10}$ 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 시아노, 니트로,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)SR_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $C(S)R_5$ ,  $-C(S)OR_5$ ,  $-C(S)SR_5$ ,  $-C(S)NR_6R_7$ ,  $-C(NR_8)R_5$ ,  $-C(NR_8)OR_5$ ,  $-C(NR_8)SR_5$ ,  $-C(NR_8)NR_6R_7$ ,  $-S(O)_pR_5$ ,  $-P(O)(OR_5)_2$ ,  $-OP(O)(OR_5)_2$ , 및  $-P(O)(R_5)_2$ 로부터 선택되고; n은 0 또는 1 내지 4의 정수; 및

<33> P는, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로 1 또는 2이다.

<34> 하나의 실시예에서는, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포집화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

<35> [화학식 (II)]



(II)

<36>

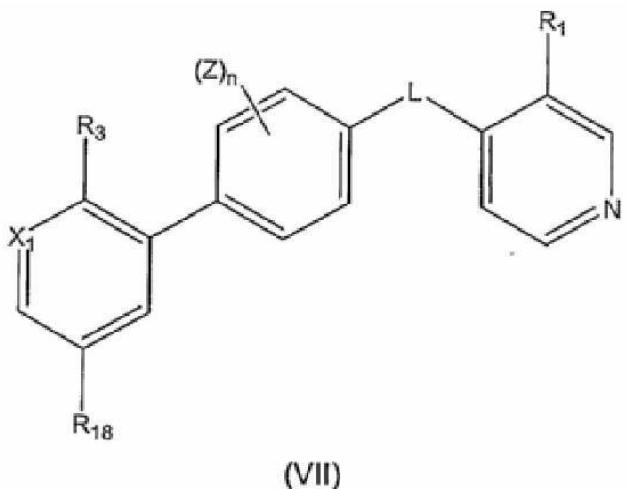
여기서,

<38> L, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다;

<39> R<sub>4</sub>는 할로, 시아노, 니트로,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)SR_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-C(S)R_5$ ,  $-C(S)OR_5$ ,  $-C(S)SR_5$ ,  $-C(S)NR_6R_7$ ,  $-C(NR_8)R_5$ ,  $-C(NR_8)OR_5$ ,  $-C(NR_8)SR_5$ ,  $C(NR_8)NR_6R_7$ ,  $-S(O)_pR_5$ ,  $-S(O)_pNR_5$ ,  $-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_5)_2$ ,  $-OP(O)(OR_5)_2$ , 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된다.

<40> 다른 실시예에서는, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포집화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;41&gt; [화학식 (VII)]



(VII)

&lt;42&gt;

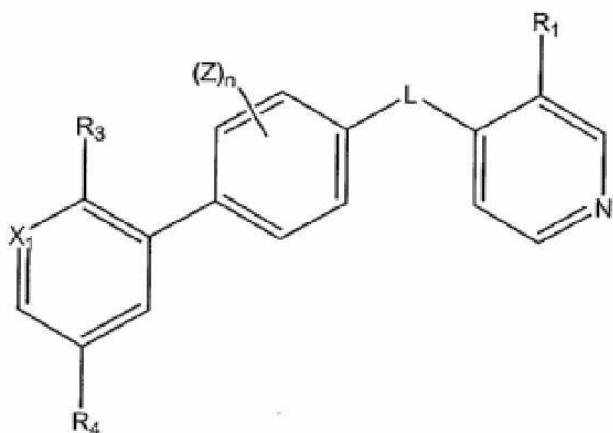
&lt;43&gt; 여기서,

<44> X<sub>1</sub>, L, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>18</sub> 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

&lt;45&gt; 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VIII)에 의해 표현되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;46&gt;

[화학식 (VIII)]



(VIII)

&lt;47&gt;

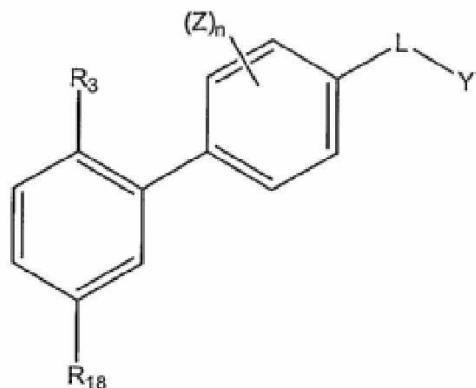
&lt;48&gt; 여기서,

<49> L, X<sub>1</sub>, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

&lt;50&gt; 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (XI) 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;51&gt;

[화학식 (XI)]



(XI)

&lt;52&gt;

&lt;53&gt; 여기서,

&lt;54&gt;

 $Z$ ,  $R_3$ ,  $R_{18}$  및  $n$ 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다; 및

&lt;55&gt;

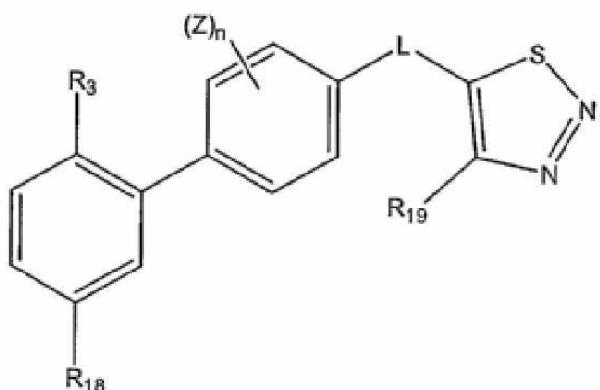
 $Y$ 는 선택적으로 치환된 5원자로 구성된 또는 6원자로 구성된 헤테로아릴이다.

&lt;56&gt;

다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (XII)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;57&gt;

[화학식 (XII)]



(XII)

&lt;58&gt;

&lt;59&gt; 여기서,

&lt;60&gt;

 $Z$ ,  $R_3$ ,  $R_{18}$  및  $n$ 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

&lt;61&gt;

 $R_{19}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시 및 선택적으로 치환된 알킬 살파닐로부터 선택된다.

&lt;62&gt;

본 발명에 따른 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)은 특히 면역 세포(예, T세포, B세포 및/또는 비만세포들) 활성(예, 항원에 대한 활성)을 억제하는데 유용한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물은 면역 세포 활성을 조절하는 특정 사이토카인의 생산을 억제할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는, 이들의 약학적으로 허용가능한, 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물은 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  또는 이들의 조합의 생산을 억제할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물은 CRAC 이온 채널과 같은 면역 세포의 활성에 관련된 하나 이상의 이온 채널의 활성을 조절할 수 있다.

&lt;63&gt;

본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물은 특히 면역 억

제 또는 염증 상태, 알레르기 질환 및 면역 질환을 치료 또는 예방하는데에 유용하다.

<64> 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물; 및 약학적으로 허용가능한 담체 (carrier) 또는 매체 (vehicle)를 포함한다. 이 조성물들은 추가적인 치료제 (additional agent)를 더 포함할 수 있다. 이 조성물들은 면역 억제 및 염증 상태, 알레르기 질환 및 면역 질환을 치료 또는 예방하는데에 유용하다.

<65> 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 필요로하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 염증 반응, 알레르기 질환 및 면역 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 또한 포함한다. 이 방법들은 또한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물과 추가적인 치료제 (additional agent)를 각각 또는 조합하여 대상에 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

<66> 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 필요로하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 대상의 면역체계를 억제하는 방법을 포함한다. 일 실시예에서, 면역 체계 억제를 필요로하는 대상은 심장, 신장, 폐, 간, 피부 이식, 랑제르한스섬, 및 이와 유사한 장기의 수혜자 같은 장기 이식 수혜자 (recipient)이다. 이러한 방법들은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물과 추가적인 치료제를 각각 또는 조합하여 대상에 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

<67> 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 생체내 또는 시험관내 투여하는 단계를 포함하는 T세포 및/또는 B세포의 증식을 억제하는 것을 포함하는 면역 세포 활성을 억제하는 방법을 더 포함한다.

<68> 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 생체내 또는 시험관내 투여하는 단계를 포함하는 비만 세포 과립파괴 (degranulation)를 억제하는 방법을 또한 포함한다.

<69> 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 생체내 또는 시험관내 투여하는 단계를 포함하는 세포 (예, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  및/또는 INF- $\gamma$  생산) 내에서 사이토카인 생산을 억제하는 방법을 또한 포함한다.

<70> 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물, 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 생체내 또는 시험관내 투여하는 단계를 포함하는 이온 채널 활성 (예, CRAC)을 조절하는 방법을 또한 포함한다.

<71> 본 발명의 모든 방법들은 본 발명의 화합물 단독 또는 다른 면역억제제, 항염증제, 알레르기질환의 치료를 위한 치료제 또는 면역 질환의 치료를 위한 치료제와 같은 다른 치료제들과 함께 적용가능하다.

## 본 발명의 상세한 설명

### 정의

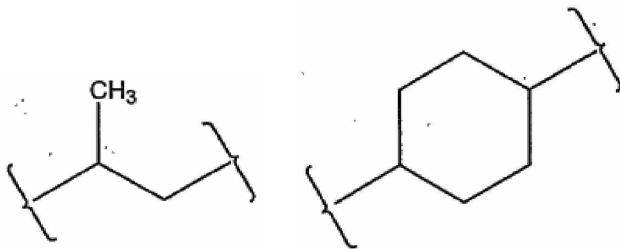
<74> 달리 특정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 하기 용어는 다음과 같이 정의된다:

<75> 여기에서 사용되는 것과 같이, "방향족 고리" 또는 "아릴" 용어는 탄소 및 수소 원자로 이루어진 단일환 (monocyclic)- 또는 다중환 (polycyclic)-방향족 고리 또는 고리 라디칼을 의미한다. 적합한 아릴기의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈과 같은 벤조-융합된 카르보시클릭 부분뿐만 아니라 폐닐, 톨릴, 안타세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸을 포함한다. 아릴기는, 이에 제한됨이 없이, 알킬 (바람직하게는 저급 알킬 또는 하나 이상의 할로가 치환도니 알킬), 히드록시, 알콕시 (바람직하게는 저급 알콕시), 알킬티오, 시아노, 할로, 아미노 및 니트로를 포함하는 하나 이상의 치환기로 비치환 또는 치환될 수

있다. 어떤 실시예에서는, 상기 아릴기는 6의 탄소 원자를 포함하는 단일환 고리이다.

<76> 여기에서 사용되는 것과 같이, "알킬" 용어는 특히 1 내지 10의 탄소 원자를 포함하는 포화 직쇄형 또는 분지형 비시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄형 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 및 n-데실을 포함하고; 한편 포화 분지형 알킬은 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 및 그 유사종을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함되는 알킬기는 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 알킬티오, 옥소, 할로, 아실, 니트로, 히드록실, 시아노, 아릴, 알킬아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴아미노, 카르보시클릴, 카르보시클릴옥시, 카르보시클릴티오, 카르보시클릴아미노, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴티오 및 그 유사종과 같은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 덧붙여, 알킬 부분에서 어느 탄소는 산소 (=O), 황 (=S), 또는 질소 (=NR<sup>23</sup>, 여기서 R<sup>23</sup>은 -H, 알킬, 아세틸, 또는 아르알킬이다)로 치환될 수 있다. 저급 알킬은 주로 본 발명의 화합물에 바람직하다.

<77> 알킬렌 용어는 적어도 두 부분에 결합되는 적어도 두 지점을 가지는 알킬기(예를 들면, {-CH<sub>2</sub>-}, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-}),



등, 여기서 괄호는 결합 지점을 나타낸다)를 말한다.

알킬렌기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

<78> 아르알킬(aralkyl)기는, 알킬렌 연결기에 의하여 또 다른 부분에 결합된 아릴기를 말한다. 아르알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<79> "알콕시" 용어는, 여기에서 사용되는 것과 같이, 산소 원자에 의하여 또 다른 부분과 연결되는 알킬기를 말한다. 알콕시기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<80> "알콕시알콕시" 용어는, 여기에서 사용되는 것과 같이 알킬 부분이 다른 알콕시기로 치환되어 있는 알콕시기를 말한다.

<81> "알킬설파닐"은 여기에서 사용되는 것과 같이, 2가 황산원자를 통해 다른 부분과 연결되어 있는 알킬기를 말한다. 알킬설파닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<82> "알킬아미노"는, 여기에서 사용되는 것과 같이, 질소에 결합되어 있는 수소원자가 하나의 알킬기로 교체되어 있는 아미노기를 말한다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "디알킬아미노" 용어는 질소에 결합해 있는 두개의 수소가 알킬기들로 교체되어 있는, 그 알킬기들은 같거나 다른, 아미노기를 말한다. 알킬아미노기 및 디알킬아미노기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<83> 여기에서 사용되는 것과 같이, "알케닐" 용어는 특히 2 내지 10의 탄소 원자를 가지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 직쇄형 및 분지형 알케닐은 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐 및 그 유사종들을 포함한다. 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<84> 여기에서 사용되는 것과 같이, "알키닐" 용어는 특히 2 내지 10의 탄소 원자를 가지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 직쇄형 및 분지형 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 5-헥시닐, 1-헵티닐, 2-헵티닐, 6-헵티닐, 1-옥티닐, 2-옥티닐, 7-옥티닐, 1-노니닐, 2-노니닐, 8-노니닐, 1-데시닐, 2-데시닐,

9-데시닐 및 그 유사종들을 포함한다. 알키닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<85> 여기에서 사용되는 것과 같이, "시클로알킬" 용어는 특히 3 내지 10의 탄소 원자를 가지는 포화, 단일 또는 다중고리형 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 아다만틸 (adamantly), 데카히드로나프틸, 옥타히드로펜탈렌, 비시클[1.1.1]펜타닐, 및 그 유사종들을 포함한다. 시클로알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<86> 여기에서 사용되는 것과 같이, "시클로알케닐" 용어는 고리형 시스템 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지고, 특히 5 내지 10의 탄소 원자를 가지는 고리형 비방향족 알케닐 라디칼을 의미한다. 대표적인 시클로알케닐은 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 시클로헵타디에닐, 시클로헵타트리에닐, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, 시클로옥타트리에닐, 시클로옥타테트라에닐, 시클로노네닐, 시클로노나디에닐, 시클로데세닐, 시클로데카디에닐 및 그 유사종들을 포함한다. 시클로알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<87> 여기에서 사용되는 것과 같이, "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴" 용어는 포화 고리 또는 불포화 비방향족 고리인 단일환 (특히 3- 내지 10-원자를 가지는) 또는 다중환 (주로 3- 내지 14-원자를 가지는) 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 3원자로 구성된 헤테로사이클은 3 헤테로원자까지 포함할 수 있고, 4- 내지 14-원자로 구성된 헤테로사이클은 1 내지 8 헤테로원자를 포함할 수 있다. 각 헤테로원자는 독립적으로 4차화될 수 있는 질소; 산소; 및 술록시드 및 술폰을 포함하는 항으로부터 선택될 수 있다. 헤테로사이클은 헤테로원자 또는 탄소 원자에 의하여 결합될 수 있다. 대표적인 헤�테로사이클은 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 페페리디닐, 피페라지닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로파리디닐, 테트라히드로파리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐 및 그 유사종들을 포함한다. 헤테로원자는 당해 기술분야의 통상의 지식인에게 알려진 보호기로 치환될 수 있으며, 예를 들어, 질소 상의 수소는 tert-부록시카르보닐기로 치환될 수 있다. 나아가, 헤테로시클릴은 하나 이상의 치환기(할로겐 원자, 알킬 라디칼, 또는 아릴 라디칼을 제한없이 포함함)로 선택적으로 치환될 수 있다. 이와 같이 치환된 헤테로시클릭기의 안정한 이성질체 만이 본 정의에서 고려된다. 헤테로시클릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<88> 여기에서 사용되는 것과 같이, "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 용어는, 탄소원자 고리 구성원자 및 하나 이상의 헤테로 원자 고리 구성원자 (예를 들어, 산소, 황 또는 질소와 같은)를 포함하는 단일환 또는 다중환 헤테로방향족 고리 (또는 이의 라디칼)를 의미한다. 전형적으로, 헤테로방향족 고리는 적어도 하나의 고리 원자가 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자인 5 내지 14 고리 원자를 가진다. 일 실시예에서, 상기 헤테로방향족 고리는 5 또는 6의 원자로 구성된 고리이고, 1 내지 4의 헤�테로원자를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에 따르면, 상기 헤테로방향족 고리계는 4 내지 14 고리원자들을 가지고, 1 내지 7 헤�테로원자를 포함한다. 대표적인 헤테로아릴은 피리딜, 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌리지닐, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 피리디닐, 티아디아졸릴, 피라지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티아졸릴, 인돌리지닐, 이미다조피리디닐, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 인돌릴, 테트라히드로인돌릴, 아자인돌릴, 이미다조피리딜, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 피롤로[2,3]파리미딜, 피라졸로[3,4]파리미딜 또는 벤조(b)티에닐 및 그 유사종들을 포함한다. 이 헤테로아릴기들은 선택적으로 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있다.

<89> 헤테로아르알킬기는, 알킬렌 연결기에 의하여 또 다른 부분에 연결된 헤테로아릴기를 의미한다. 헤테로아르알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

<90> 여기에서 사용되는 것과 같이, "할로겐" 또는 "할로" 용어는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

<91> 여기에서 사용되는 것과 같이, "할로알킬" 용어는 하나 이상의 -H가 할로기로 치환된 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예로는 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br)CH<sub>3</sub>, -CHICH<sub>3</sub> 및 그 유사종들을 포함한다.

<92> 여기에서 사용되는 것과 같이, "할로알콕시" 용어는 하나 이상의 -H가 할로기로 치환된 알콕시기를 의미한다. 할로알콕시기의 예로는 -OCE<sub>3</sub> 및 -OCHF<sub>2</sub>를 포함한다.

<93> "바이오이소스테레 (bioisostere)" 및 "바이오이소스테레 치환 (replacement)" 은 일반적으로 기술분야에서 알

려진 것과 동일한 의미이다. 바이오이소스테레는 전자들의 인접층이 실질적으로 동일하게 간주될 수 있는 문자, 이온 또는 원자들이다. 바이오이소스테레 용어는 그 자체가 완전한 문자에 반대로써 전체 문자의 일부를 의미한다. 바이오이소스테레 치환은 최초의 바이오이소스테레의 생물학적 활성을 약간 수정하거나 유지하면서 하나의 바이오이소스테레를 사용하여 다른 것으로 치환하는 것을 포함한다. 이 경우, 바이오이소스테레는 그리하여 유사한 크기, 형태 및 전자밀도를 가진 원자들의 그룹 또는 원자들이다. 바람직한 에스테르, 아미드 또는 카복실산의 바이오이소스테레는 수소결합을 허용할 두개의 지점을 포함하는 화합물이다. 일 실시예로, 에스테르, 아미드 또는 카복실산 바이오이소스테레는 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 1H-테트라졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴과 같은 5-원자로 구성된 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다.

<94> 여기에서 사용되는 것과 같이, "대상", "환자" 및 "동물" 용어는 교체하여 사용될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니라, 암소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 생쥐, 쥐, 토끼, 돼지쥐 및 사람을 포함한다. 바람직한 대상, 환자 또는 동물은 사람이다.

<95> 여기에서 사용되는 것과 같이, "저급" 용어는 최대 네 원자를 포함하는 기를 말한다. 예를 들면, "저급 알킬"은 1 내지 4의 탄소 원자를 가지는 알킬 라디칼을 말하고, "저급 알케닐" 또는 "저급 알키닐"은 2 내지 4의 탄소 원자를 가지는 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 말하며, "저급 알콕시"는 1 내지 4의 탄소 원자를 가지는 알콕시를 말한다. 저급 치환기는 특히 바람직하다.

<96> 알킬 치환기와 같이 특정 치환기가 주어진 구조 또는 부분에 다수회 나타날 때, 상기 치환기의 동일성은 각 경우에 있어서 독립적이며, 상기 구조 또는 부분에서 그러한 치환기의 다른 것들과 동일하거나 상이할 수 있다. 나아가, 본 발명의 특정 실시예 및 예시적인 화합물에서 각 치환기는 비록 그러한 각 치환기가 특별히 바람직하다고 명시되지 않거나 또는 다른 치환기와의 결합임을 나타내지 않는다 하더라도, 본 발명의 화합물에서 다른 치환기와 결합하는 것이 바람직하다.

<97> 본 발명의 화합물은 화학구조 및/또는 화학명으로 여기에서 정의된다. 본 발명의 화합물이 여기에서 화학구조 및 화학명 모두에 의해 언급되고, 화학구조 및 화학명이 상충될 때에는, 상기 화학구조가 화합물의 동일성을 결정한다.

<98> 알킬, 알콕시, 알킬설파닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아르알킬기에 대한 적절한 치환기는 본 발명의 안정한 화합물을 형성할 치환기를 포함한다. 알킬, 알콕시, 알킬설파닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤�테로아릴알킬에 대한 치환기의 예로는 알킬, 알콕시, 알킬설파닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 아르알킬, 헤�테로아르알킬, 할로알킬,  $-C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{15}C(O)R_{16}$ , 할로,  $-OR_{15}$ , 시아노, 니트로, 할로알콕시,  $-C(O)R_{15}$ ,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-SR_{15}$ ,  $-C(O)OR_{15}$ ,  $-OC(O)OR_{15}$ ,  $-OC(O)R_{15}$ ,  $-NR_{15}C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{15}C(NR_{16})NR_{13}R_{14}$ ,  $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{15}C(O)OR_{16}$ ,  $-S(O)_{p}R_{15}$ ,  $-NR_{16}S(O)_{p}R_{15}$ , 또는  $-S(O)_{p}NR_{13}R_{14}$ 를 포함하며,

<99> 여기서  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각의 경우에, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬; 또는 결합되어 있는 질소와 함께 고려되는  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;  $R_{15}$  및  $R_{16}$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬이다.

<100> 나아가, 알킬, 시클로알킬, 알킬렌, 헤�테로시클릴, 및 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 헤�테로아르알킬기의 어느 포화된 부분은 또한  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N-R_5$ 로 치환될 수 있다.

<101> 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴, 또는 헤�테로아르알킬기가 질소 원자를 포함할 때에는, 그것은 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤�테로아릴기의 방향족 고리 내의 질소 원자가 치환기를 포함할 때, 그 질소는 4차 질소일 수 있다.

- <102> 본 발명에 의해 의도된 치환기 및 변형예의 선택 및 결합은 결국 안정한 화합물의 형성을 가져오는 것이다. "안정한" 용어는, 여기에서 사용되는 것과 같이, 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 보유하고, 여기에 열거된 목적(예를 들면, 피실험자에 치료 또는 예방적 투여)에 유용한 충분한 시간동안 화합물의 본래 상태를 유지하는 화합물을 의미한다. 특히, 이러한 화합물은 40°C 이하의 온도하에, 과량의 수분이 없는 곳에서 적어도 일주일 동안 안정하다. 그러한 선택과 결합은 당해 기술분야에서 통상의 지식인에게 명백하며 과도한 실험 없이 결정될 수 있다.
- <103> 달리 지적되지 않는 이상, 반응성 작용기(제한됨이 없이, 카르복시, 히드록시, 및 아미노 부분과 같은)를 포함하는 본 발명의 화합물은 또한 이들의 보호된 유도체를 포함한다. "보호된 유도체"는 반응성 부분 또는 부분들이 하나 이상의 보호기로 차단되어 있는 화합물이다. 카르복시 부분에 적합한 보호기는 벤질, tert-부틸 및 유사종을 포함한다. 아미노 및 아미도기에 적합한 보호기는 아세틸, tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 및 유사종을 포함한다. 히드록시에 적합한 보호기는 벤질, 메톡시메틸 및 유사종을 포함한다. 다른 적합한 보호기는 당해 기술분야에서 통상의 지식인에게 잘 알려져 있으며 T. W. Greene, 유기 합성에서의 보호기 (Protecting groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, Inc. 1981에 있는 것들을 포함하며, 이의 전체 내용은 참조로 여기에 결합되어 있다.
- <104> 여기에서 사용되는 것과 같이, "본 발명의 화합물(들)" 용어 및 유사 용어는 화학식 (I) 내지 (XII), 표 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포집화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물을 말하며, 또한 이의 보호된 유도체를 포함한다.
- <105> 여기에서 사용되는 것과 같이 달리 지적되지 않는 이상, "전구약물" 용어는 가수분해, 산화, 또는 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에서 달리 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물은 단지 생물학적 조건 하에서 그러한 반응을 통해서 활성화 될 수도 있다. 그러나 그들의 반응하지 않은 형태에서 활성을 가질 수도 있다. 본 발명에서 예상되는 전구약물의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드(ureides), 및 생가수분해성 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해성 부분을 포함하는, 화학식 (I) 내지 (XII), 또는 표 1 중 어느 하나의 화합물의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 전구약물의 다른 예로는  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-ONO$ , 또는  $-ONO_2$  부분을 포함하는 화학식 (I) 내지 (XII), 또는 표 1의 어느 하나의 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물은 특히 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5<sup>th</sup> ed)에서 기술하는 것들과 같이 잘 알려진 방법을 이용하여 준비될 수 있으며, 이의 전체 내용은 참조로 여기에 결합되어 있다.
- <106> 여기에서 사용되는 것과 같이 달리 지적되지 않는 이상, "생가수분해성 아미드", "생가수분해성 에스테르", "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드" 및 "생가수분해성 포스페이트 유사체" 용어는 각각 1) 화합물의 생물학적 활성을 파괴하지 않고 사의 화합물에 흡수, 작용의 지속, 또는 작용의 개시와 같은 생체내의 유리한 특성을 부여하는 것; 또는 2) 자체로 생물학적으로 비활성이지만 생체내에서 생물학적으로 활성의 화합물로 전환되는 것 중 하나인 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 또는 포스페이트 유사체를 의미한다. 생가수분해성 아미드의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 저급 알킬 아미드,  $\alpha$ -아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드, 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드를 포함한다. 생가수분해성 에스테르의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 저급 알킬 에스테르, 알콕시아실옥시 에스테르, 알킬 아실아미노 알킬 에스테르, 및 콜린 에스테르를 포함한다. 생가수분해성 카르바메이트의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함한다.
- <107> 여기에서 사용되는 것과 같이, "약학적으로 허용가능한 염" 용어는 화학식 (I) 내지 (XII) 또는 표 1 중 어느 하나의 화합물들 중 하나의 산 및 염기 그룹으로부터 형성되는 염이다. 실례가 되는 염으로는 이에 한정되는 것은 아니나, 황산염, 구연산염, 아세트산염, 수산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 유산염, 살리실산염, 산성 구연산염, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 산성주석산염, 아스코르브산염, 속신산염, 말레산염, 젠티시네이트(gentisinate), 푸마르산염, 글루콘산염, 글루코네이트(glucuronate), 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염,  $p$ -톨루엔술폰산염, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 또한, "약학적으로 허용가능한 염" 용어는 카르복시산 작용기와 같은 산성 작용기를 가지는 화학식 (I) 내지 (XII) 또는 표 1 중 어느 하나의 화합물로부터 제조된 염 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기

염기율 말한다. 적합한 염기로는, 이에 한정되는 것은 아니라, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 수산화물; 암모니아, 및 비치환 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민과 같은 유기 아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸-N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민과 같은 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-저급 알킬 아민); N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민과 같은 N,N,-디-저급 알킬-N-(히드록시 저급 알킬)-아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 리신 및 유사종들과 같은 아미노산을 포함한다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "약학적으로 허용가능한 염" 용어는 화학식 (I) 내지 (XII) 또는 아미노 작용기와 같은 염기 작용기를 갖는 표 1 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산으로부터 제조된 염이다. 적절한 산은 이에 제한되는 것은 아니지만, 황산, 구연산, 아세트산, 옥살산, 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 인산, 이소니코린산, 젖산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 속신산, 말릭산, 베실릭산, 퓨마릭산, 글루코닉산, 글루카로닉산(glucaronic acid), 당산, 포름산, 벤조산, 글루타믹산, 메탄솔포닉산, 에탄솔포닉산, 벤젠솔포닉산, 및 p-톨루엔솔포닉산을 포함한다.

<108> 여기에서 사용되는 것과 같이, "약학적으로 허용가능한 용매화물"은 화학식 (I) 내지 (XII) 또는 표 1 중 하나 이상의 문자에 하나 이상의 용매 문자의 결합으로부터 형성되는 용매화물이다. 용매화물 용어는 수화물 (예를 들면, 헤미-수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

<109> 여기에서 사용되는 것과 같이, "포접화합물" 용어는 객체 문자(예를 들면, 용매 또는 물)가 내포되어 있는 공간 (예를 들면, 채널)을 포함하는 결정격자 형태의 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

<110> 여기에서 사용되는 것과 같이, "천식" 용어는 가역적 기도 폐색, 기도 염증, 및 다양한 자극에 증가되는 기도 반응성으로 특징되는 폐에 관한 질환, 장애 또는 상태를 의미한다.

<111> "면역억제"는 감소되는 면역기능을 초래하는 면역 체계의 어떤 구성요소의 결함을 말한다. 이러한 결함은 림프구 기능의 전혈 측정, 림프구 증식 검출 및 T 세포 표면 항원의 발현 평가를 포함하는 종래의 방법에 의하여 측정될 수 있다. 양의 적혈구 세포(anti-sheep red blood cell, SRBC) 원발성(IgM) 항원반응분석 (일반적으로는 플라크측정법을 말한다)은 하나의 특정 방법이다. 이것 또는 다른 방법은 Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., and Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210에 기술되어 있다. T-세포 종속 면역원에 대한 면역반응의 측정은 또 다른 유용한 측정법이다 (Dean, J.H., House, R.V., and Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." In Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition (A.W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania).

<112> 면역체계 억제를 필요로 하는 대상은 장기 이식을 했었거나 하려고하는 대상 또는 염증 질환, 면역 질환 또는 알레르기 질환 또는 염증 질환, 면역 질환 또는 알레르기 질환의 재발 위험이 있는 대상이다. 일 실시예에 있어서, 면역 체계 억제를 필요로 하는 대상은 대상의 의학적 히스토리 또는 유전전 배경에 근거한 염증 질환, 면역 질환 또는 알레르기 질환을 획득 또는 발전시킬 위험이 있는 대상이다. 염증 질환, 면역 질환 또는 알레르기 질환을 획득 또는 발전시키거나 재발의 위험은 기술분야의 의사의 판단 범위내에 있다.

<113> 본 발명의 화합물은 면역 장애를 가진 대상을 치료하는데 사용될 수 있다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "면역 장애" 용어 및 유사 용어는 자가면역장애를 포함하여 동물의 면역체계에 의해 유발된 질병, 장애 또는 상태를 의미한다. 면역 장애는 면역요소를 가지는 이러한 질병, 장애 또는 상태 및 실질적으로 또는 전적으로 면역체계매개성인 것을 포함한다. 자가면역 장애는 동물 자신의 면역체계가 잘못하여 자기자신을 공격함으로써 동물 자신의 신체의 세포, 조직, 및/또는 기관을 표적으로 하는 것이다. 예를 들면, 자가면역반응은 뇌에 다발경화증 및 창자에 크론병을 일으킨다. 흥반루푸스(루푸스)와 같은 다른 자가면역 장애에서는, 침범된 조직 및 기관은 동일한 질병을 가진 개인 사이에서 서로 다를 수 있다. 루푸스를 앓는 어떤 사람은 피부와 관절을 침범할 수 있는 반면 또 다른 사람은 피부, 신장, 및 폐를 침범할 수도 있다. 결국, 면역체계에 의한 특정 조직에의 손상은 제1형 당뇨병에서 췌장의 인슐린 생성 세포의 파괴와 함께 영구적일 수 있다. 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하여 개선될 수 있는 특정 자가면역 장애는, 이에 제한됨이 없이, 신경계의 자가면역 장애 (예를 들면, 다발경화증, 중증근육무력증, 길랭바레증후군(Guillain-Barre)과 같은 자가면역 신경병, 및 자가면역 포도막염), 혈액의 자가면역 장애 (예를 들면, 자가면역 용혈빈혈, 악성빈혈, 및 자가면역 저혈소판증), 혈관의 자가면역 장애 (예를 들면, 측두동맥염, 항인지질증후군, 베게너육아증증과 같은 혈관염, 및 베체트병), 피부의

자가면역 장애 (예를 들면, 건선, 포진상 피부염, 심상성 천포창 및 백반증), 위장계의 자가면역 장애 (예를 들면, 크론병, 궤양성 대장염, 원발성 담즙성경화, 및 자가면역 간염), 내분비샘의 자가면역 장애 (예를 들면, 제1형 또는 면역매개 당뇨병, 그레이브스 질병, 하시모토 갑상선염, 자가면역 난소염 및 고환염, 및 부신의 자가면역 장애); 및 다발기관의 자가면역 장애 (결합조직 및 근골격계 질환 포함) (예를 들면, 류마티스 관절염, 전신 홍반루푸스, 공피증, 다발근육염, 피부근육염, 강직척추염과 같은 척추관절병증, 및 쇼그伦증후군). 나아가, 이식대숙주병 및 알레르기 질환과 같은 다른 면역체계매개 질병 또한 여기에서 면역 장애의 정의에 포함된다. 다수의 면역 장애는 염증에 의하여 유발되기 때문에, 면역 장애라고 여겨지는 장애와 염증성 질환 사이에는 일부 중복되는 부분이 있다. 본 발명의 목적으로, 그러한 중복되는 장애의 경우에 그것은 면역 장애 또는 염증성 질환의 하나로 여겨질 수 있다. 여기에서 "면역 장애의 치료"는 면역 장애, 그러한 질병의 증상 또는 그러한 질병에 결릴 소질을 가진 대상에게 자가면역 장애, 그 증상 또는 그 소질을 치료, 경감, 변경, 영향을 주거나 예방하기 위한 목적으로 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 말한다.

<114> 여기에서 사용되는 것과 같이, "알레르기 질환" 용어는 보통은 무해물질에 대한 알레르기 반응과 관련된 질병, 상태 또는 장애를 의미한다. 이러한 물질은 환경에서 발견될 수도 있고(실내 공기오염 및 공기 알레르겐과 같이), 또는 비환경적일 수도 있다 (피부의 또는 음식 알레르기를 유발하는 것과 같이). 알레르기항원은 흡입, 섭취, 피부와의 접촉 또는 주입(곤충쏘임 포함)을 포함하는 다수의 경로를 통하여 신체에 들어온다. 많은 알레르기 질환은 아토피, 알레르기 항체 IgE을 형성하는 질병소질로 연결된다. IgE는 신체내 어떠한 곳에서도 비만 세포를 민감하게 할 수 있기 때문에, 아토피 개체는 하나 이상의 기관에 질병을 발현시킨다. 본 발명의 목적으로, 알레르기 질환은 민감 알레르기항원에 다시 노출을 발생하여, 그 결과 염증매개체의 방출을 일으키는 과민 감성을 포함한다. 알레르기 질환은 이에 한정됨이 없이, 알레르기비염(예를 들면, 건초열), 굴염, 코굴염, 만성 또는 재발 중이염, 약물반응, 벌레쏘임반응, 라텍스반응, 결막염, 두드러기, 과민증 및 유사초과민 반응, 아토피피부염, 천식 및 음식알레르기를 포함한다.

<115> 본 발명의 화합물은 염증성 장애를 가진 대상을 예방하거나 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "염증 장애"는 신체 조직의 염증 또는 염증성 요소를 가지는 것을 특징으로 하는 질병, 장애 또는 상태를 의미한다. 이들은 국부적 염증 반응 및 전신 염증을 포함한다. 이러한 염증 장애의 예로는 피부이식거부를 포함하는 이식거부; 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염 및 증가된 뼈흡수와 관련된 뼈 질질환을 포함하는 관절의 만성 염증 장애; 돌창자병, 궤양대장염, 바레트 증후군, 및 크론병과 같은 염증성장자병; 천식, 성인성 호흡곤란증후군 및 만성폐쇄기독질환과 같은 염증성 폐장애; 각막이상증, 트라코마, 회선사상증증, 포도막염, 교감신경계 안염 및 안구내염을 포함하는 눈의 염증 장애; 잇몸병 및 치주염을 포함하는 잇몸의 만성 염증 장애; 결핵; 나병; 요독합병증, 사구체신염 및 콩팥증을 포함하는 신장의 염증 질환; 경피성 피부염, 건선 및 습진을 포함하는 피부의 염증 장애; 신경계의 만성 탈수초성 질환, 다발경화증, AIDS-관련 신경퇴화 및 알츠하이머병, 전염성 수막염, 뇌척수염, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병(Huntington's disease), 근위축성 측삭 경화증 및 바이러스성 또는 자가면역성 뇌염을 포함하는 중추신경계의 염증성 질환; 자가면역 장애, 면역복합체 혈관염, 전신 루푸스 및 홍반성 루푸스; 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE); 및 심근병증, 허혈 심장질환 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증과 같은 심장의 염증 질환); 뿐만 아니라 자간전증; 만성간부전, 뇌 및 척수 외상, 암을 포함하는, 중대한 염증 요소를 가지는 다양한 다른 질환을 포함한다. 또한, 그람양성 또는 그람음성 쇼크, 출혈 또는 초과민반응 쇼크, 또는 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)에 반응하여 항암화학요법에 의하여 유발되는 쇼크(예를 들면, 전염증 사이토카인과 관련된 쇼크)로 예시되는 신체의 전신 염증이 있을 수 있다. 이와 같은 쇼크는 예를 들면 항암화학요법에 사용되는 화학요법제에 의하여 유발될 수 있다. 여기에서 "염증 장애의 치료"는 염증 장애, 그러한 염증 장애의 증상 또는 그러한 염증 장애의 질병소질을 가지는 대상에게 그 염증 장애, 증상, 또는 그 질병소질을 치료, 경감, 변경, 영향을 주거나 예방하기 위한 목적으로 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 말한다.

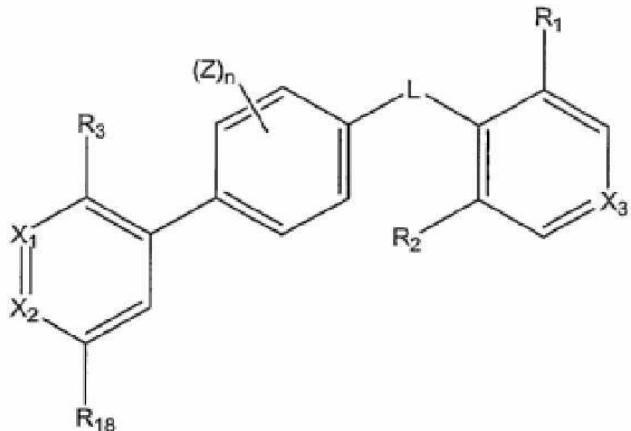
<116> "유효량"은 화합물이 대상에게 투여될 때 유익한 결과가 얻어지는 화합물의 양, 또는 선택적으로, 생체내 또는 실험실내에서 원하는 활성을 가지는 화합물의 양이다. 염증 장애 및 면역 장애의 경우에, 유익한 임상 결과는 그 질병 또는 장애와 관련된 증상의 정도이나 중증도의 감소, 및/또는 치료가 없는 경우와 비교하여 대상의 수명 및/또는 삶의 질의 증가를 포함한다. 대상에 투여되는 화합물의 정확한 양은 질병 또는 상태의 형태 및 중증도에, 또한 일반적인 건강, 나이, 상별, 체중 및 약물에 대한 내성에 의존할 것이다. 또한 그것은 중증도의 정도 및 염증 질환 또는 자가면역질환의 종류 또는 조사된 면역억제의 정도에 의존할 것이다. 당업자는 이들과 다른 요인들에 따라 적절한 투약량을 결정할 수 있을 것이다. 개시된 화합물의 유효한 양은 특히 하루에  $1\text{mg}/\text{mm}^2$  및  $10\text{g}/\text{mm}^2$  사이이고, 바람직하게는, 하루에  $10\text{mg}/\text{mm}^2$ 에서  $1\text{g}/\text{mm}^2$ 이다.

- <117> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심(chiral center) 및/또는 이중결합을 포함하여, 그 결과로 이중결합이성질체와 같은 입체이성질체(즉, 기하이성질체), 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체(diastereomer)로 존재할 수 있다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물을 포함하여 여기에서 서술되는 화학구조는 대응하는 화합물의 기하이성질체, 거울상이성질체 및 입체이성질체의 모든 것, 즉 다시말해, 두 입체이성질체적으로 순수한 형태(예를 들면, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하이성질체적 혼합물을 포함한다. 어떤 경우에는, 하나의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 기하이성질체는 다른 경우와 비교하여 뛰어난 활성 또는 향상된 독성 또는 역학계수를 가진다. 이들 경우에는, 본 발명의 화합물의 그러한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하이성질체가 바람직하다.
- <118> "IL-2의 형성을 억제" 용어 및 유사용어는 IL-2 합성을 억제(예를 들면, 전사(mRNA 발현), 또는 암호해독(단백질 발현)을 억제함으로써)하는 것, 및/또는 IL-2를 생산 및/또는 분비할 수 있는 능력을 가지는 세포(예를 들면, T 림프구) 내에서의 IL-2 분비를 억제하는 것을 의미한다. 마찬가지로, "IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  또는 INF- $\gamma$ 의 형성을 억제" 용어는 합성을 억제하는 것(예를 들면 전사, 또는 암호해독을 억제함으로써) 및/또는 이들의 사이토카인을 생성 및/또는 분비할 수 있는 능력을 가지는 세포에서의 분비를 억제하는 것을 의미한다.
- <119> 여기에서 사용되는 것과 같이, "실질적으로" 화합물을 포함하는 조성물이란 상기 조성물이 약 80중량% 이상, 보다 바람직하게는 약 90중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 95중량% 이상, 가장 바람직하게는 약 97중량% 이상의 상기 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- <120> 여기에서 사용되는 것과 같이, 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물이란 상기 조성물이 약 20중량% 이하, 보다 바람직하게는 약 10중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 약 5중량% 이하, 가장 바람직하게는 약 3중량% 이하의 상기 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- <121> 여기에서 사용되는 것과 같이, "실질적으로 완전한" 반응이란 상기 반응이 약 80중량 이상, 보다 바람직하게는 약 90중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 95중량%의 원하는 생성물, 가장 바람직하게는 약 97중량% 이상의 원하는 생성물을 포함하는 것을 의미한다.
- <122> 여기에서 사용되는 것과 같이, 라세미 혼합물이란 분자에서 모든 키랄중심에 관하여 약 50%의 하나의 거울상이성질체와 약 50%의 대응되는 거울상이성질체인 것을 의미한다. 본 발명은 화학식(I) 내지(XII) 또는 표 1 중 어느 하나의 화합물의 모든 거울상이성질체적으로 순수하고, 거울상이성질체적으로 풍부하고, 부분입체이성질체적으로 순수하고, 부분이성질체적으로 풍부한 라세미 혼합물을 포함한다.
- <123> 거울상이성질체적 및 부분입체이성질체적 혼합물은, 키랄상 가스 크로마토그래피, 키랄상 초고속 액체 크로마토그래피, 화합물을 키랄염 복합체로 결정화하는 것, 또는 화합물을 키랄 용매에서 결정화하는 것과 같은 잘 알려진 방법에 의하여 그들의 구성 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분리될 수 있다. 또한, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 잘 알려진 비대칭합성법에 의하여 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 반응물, 및 촉매로부터 얻어질 수도 있다.
- <124> 환자, 예를 들면 사람이 아닌 동물에게 수의학용으로 또는 가축의 개량을 위하여, 또는 사람에게 임상용으로 투여될 때, 본 발명의 상기 화합물은 특히 분리된 형태로 또는 약학 조성물에서 분리된 형태로 투여된다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "분리된"이란 본 발명의 화합물이 (a) 식물 또는 세포, 바람직하게는 박테리아 배양균과 같은 자연적인 원인, 또는 (b) 합성 유기화학반응 혼합물로부터 분리되었다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 종래 기술을 통하여 본 발명의 화합물을 정제된다. 여기에서 사용되는 것과 같이, "정제된"이란 분리되었을 때 분리주가 분리주의 중량당 적어도 95%, 바람직하게는 적어도 98%의 본 발명의 단일 화합물을 포함하고 있는 것을 의미한다.
- <125> 안정한 구조를 가져오는 치환기의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당해 기술분야의 통상의 지식인에게 명백할 것이며 과도한 실험 없이 결정될 수 있다.
- <126> 본 발명은 하기 상세한 설명 및 실례가 되는 실시예에 의하여 보다 충분하게 이해될 수 있으며, 이들은 본 발명의 제한되지 않는 실시예를 예시하는 것으로 해석된다.
- <127> 구체적인 실시예
- <128> 본 발명은 특히 면역억제 또는 염증 상태, 면역 질환 및 알레르기 질환을 치료하거나 예방하는데 유용한 화합물

및 약학 조성물에 관한 것이다.

<129> 본 발명의 일 실시예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

<130> [화학식 (I)]



(I)

<131> 여기서,

<133> L은 공유결합,  $-\text{NRCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR-C(O)}-$ ,  $-\text{C(O)-NR-}$ ,  $-\text{OC(O)}-$ ,  $-\text{C(O)O-}$ ,  $-\text{C(S)-}$ ,  $-\text{NR-C(S)-}$  및  $-\text{C(S)-NR-}$ 로 구성된 군에서 선택된 링커이고;

<134>  $\text{X}_1$  및  $\text{X}_3$ 은 각각 독립적으로, CH 또는 N이고;

<135>  $\text{X}_2$ 는 CH,  $\text{CR}_{10}$  및 N로부터 선택되고;

<136> 각각 Z는 저급알킬, 저급할로알킬, 할로, 저급알콕시, 저급 알킬 설파닐, 시아노, 니트로 및 저급 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

<137> R은 각각의 경우에(for each occurrence) -H, 알킬,  $-\text{C(O)R}_5$ , 및  $-\text{C(O)OR}_5$ 로부터 독립적으로 선택되고;

<138>  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 할로, 할로알킬, 저급알킬, 저급알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택되고,

<139>  $\text{R}_3$ 는 알킬, 할로알킬, 할로, 할로알콕시,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{SR}_5$ , 및  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 로부터 선택되고;

<140>  $\text{R}_{18}$ 은 할로, 시아노, 니트로,  $-\text{C(O)R}_5$ ,  $-\text{C(O)OR}_5$ ,  $-\text{C(O)SR}_5$ ,  $-\text{C(O)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C(S)R}_5$ ,  $-\text{C(S)OR}_5$ ,  $-\text{C(S)SR}_5$ ,  $-\text{C(S)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)R}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)OR}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)SR}_5$ ,  $-\text{C(NR}_8\text{)NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{R}_5$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{NR}_5$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{OR}_5$ ,  $-\text{P(O)}(\text{OR}_5)_2$ ,  $-\text{OP(O)}(\text{OR}_5)_2$ , 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로시클릴(heterocyclyl) 및 선택적으로 치환된 C5~C6 헤테로아릴로부터 선택되고;

<141>  $\text{R}_5$ 는, 각각의 경우에(for each occurrence), 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬(aralkyl), 및 선택적으로 치환된 헤테로아르알킬(heteraralkyl)로부터 선택되고;

<142>  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알케닐, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 및 선택적으로 치환된 헤�테로아르알킬로부터 선택되고; 또는  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은 연결되는 질소와 함께 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이고;

<143>  $R_8$ 은 각각의 경우에 -H, 할로, 알킬, -OR, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>으로부터 선택되고;

<144>  $R_{10}$ 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 시아노, 니트로, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, -C(O)SR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, C(S)R<sub>5</sub>, -C(S)OR<sub>5</sub>, -C(S)SR<sub>5</sub>, -C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 및 -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택되고; n은 0 또는 1 내지 4의 정수; 및

<145> P는, 각각의 경우에(for each occurrence), 독립적으로 1 또는 2이다.

<146> 화학식 (I)로 나타나는 화합물의 일 실시예에서,  $R_{18}$ 은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴(oxazolyl), 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 선택적으로 치환된 피라졸릴(pyrazolyl), 선택적으로 치환된 티아졸릴(thiazolyl), 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐(morpholiny1), 선택적으로 치환된 퓨라닐(furanyl), 선택적으로 치환된 티에닐(thienyl), 선택적으로 치환된 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 선택적으로 치환된 트리아졸릴(triazolyl), 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 또는 선택적으로 치환된 테트라졸릴(tetrazolyl)이다. 바람직하게는,  $R_{18}$ 은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설파닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된다.

<147> 화학식 (I)에 의해 표현되는 또 다른 실시예에서, 상기  $R_{18}$ 은 에스테르, 아미도 또는 카복실산 바이오이소스테레(bioisostere)이다. 바람직하게,  $R_{18}$ 은 에스테르, 아미도 또는 카복실산 바이오이소스테레(bioisostere)일 때, 그것은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴이다.

<148> 화학식 (I)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서,  $R_{18}$ 은 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -P(O)(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>이고, 여기서:

<149>  $R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 및 알콕시알콕시로부터 선택되고;

<150>  $R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

<151>  $R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

<152> 다른 실시예에서, 본 발명은,

<153> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(파리딘-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<154> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(파리딘-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<155> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(파리딘-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<156> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<157> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<158> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-피롤-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<159> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<160> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(몰포리노-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<161> 3,5-디플루오로-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

<162> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<163> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

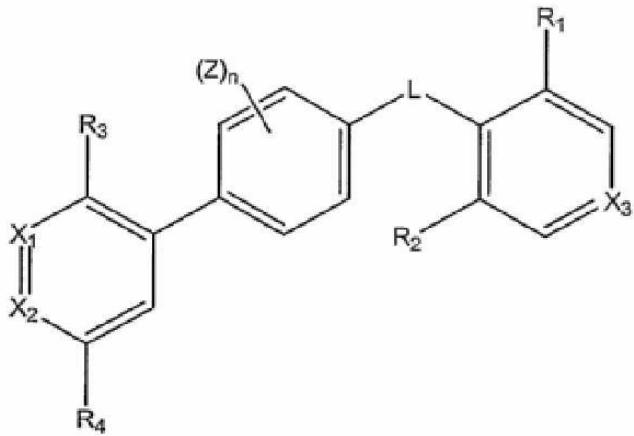
<164> 2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-(5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일}-N-메틸-벤즈아미드;

<165> 2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-[5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-비페닐-4-일}-벤즈아미드로 구성된 군에서 선택되는 화합물;

<166> 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 및 전구약물(prodrug)에 관한 것이다.

<167> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

<168> [화학식 (II)]



(II)

<169>

여기서,

<171> L, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 n은 화학식 (I)에서와 같이 정의되고; 및

<172> R<sub>4</sub>는 할로, 시아노, 니트로, -C(O)R<sub>5</sub>, -C(O)OR<sub>5</sub>, -C(O)SR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(S)R<sub>5</sub>, -C(S)OR<sub>5</sub>, -C(S)SR<sub>5</sub>, -C(S)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)R<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)OR<sub>5</sub>, -C(NR<sub>8</sub>)SR<sub>5</sub>, C(NR<sub>8</sub>)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 및 카르복시산 바이오이소스테레로부터 선택된다.

<173> 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물의 일 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 또 다른 실시예에서, n은 2이다.

<174> 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물의 다른 실시예에 있어서, Z는, 각각의 경우에, 저금 알킬, 저금 알콕시, 저금 할로알콕시, 할로, 시아노, 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, n은 1 또는 2이다.

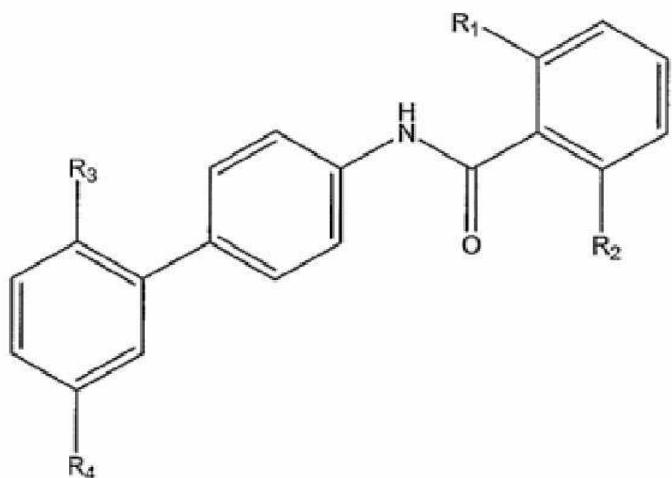
<175> 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물의 다른 실시예에 있어서, L은 -NHC(O)-이다.

<176> 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물의 다른 실시예에 있어서, L은 -NHCH<sub>2</sub>이다.

<177> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;178&gt;

[화학식 (III)]



(III)

&lt;179&gt;

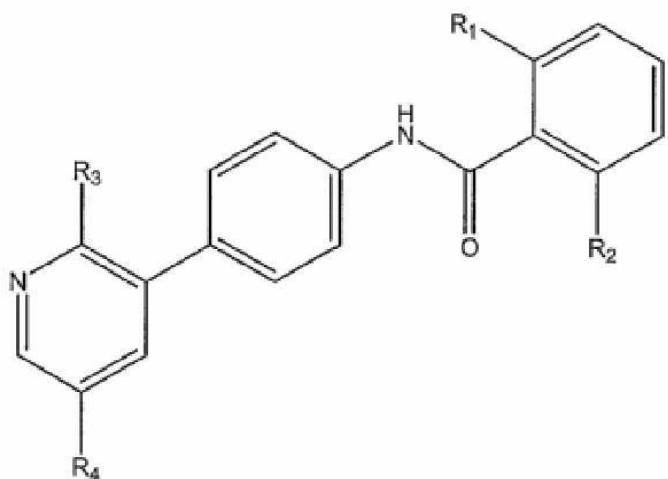
여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 상기와 같이 정의된다.

&lt;180&gt;

다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;182&gt;

[화학식 (IV)]



(IV)

&lt;183&gt;

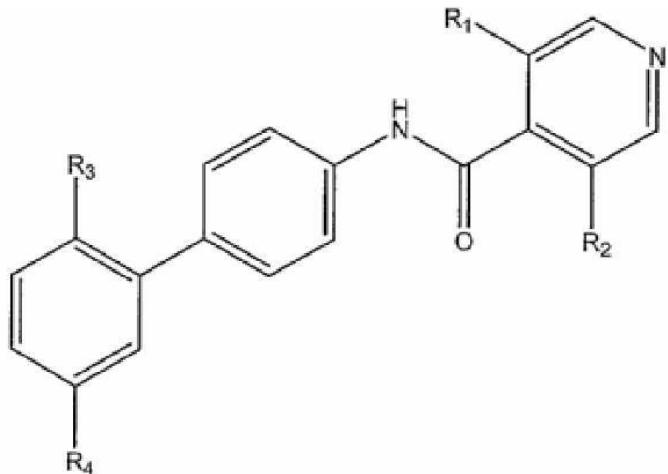
여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 상기와 같이 정의된다.

&lt;184&gt;

다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (V)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;186&gt;

[화학식 (V)]



(V)

&lt;187&gt;

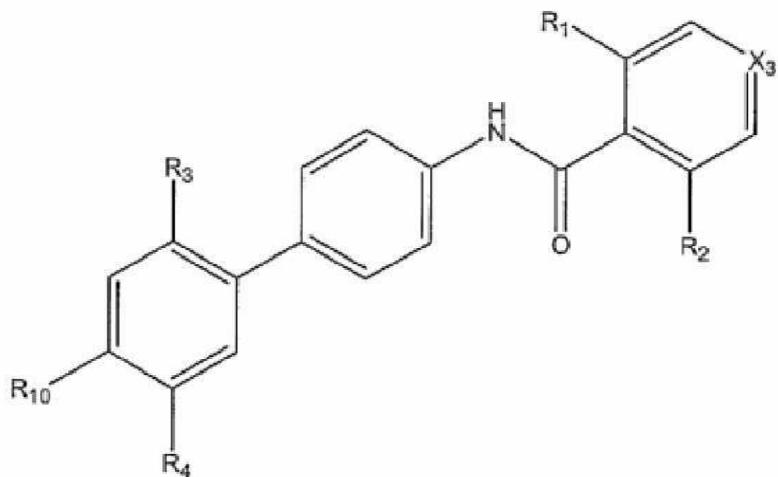
여기서  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 상기와 같이 정의된다.

&lt;189&gt;

다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;190&gt;

[화학식 (VI)]



(VI)

&lt;191&gt;

여기서  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_{10}$ 은 상기와 같이 정의된다.

&lt;193&gt;

화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 할로이다.

&lt;194&gt;

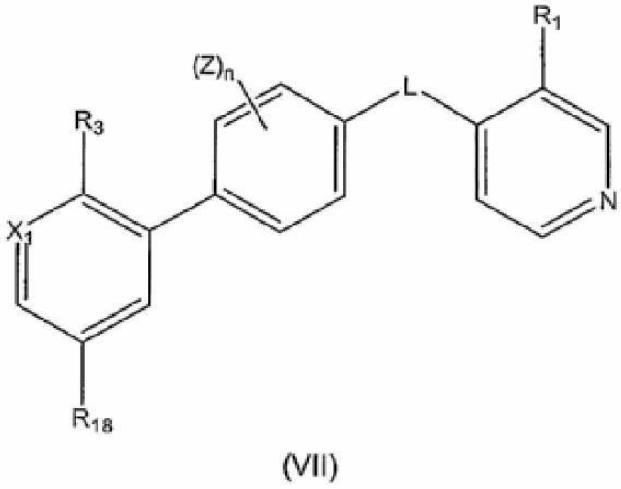
화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서,  $R_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 또는 할로이다.

&lt;195&gt;

화학식 (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서,  $R_4$ 는 에스테르 바이오이소스테레, 아미드 바이오이소스테레 또는 카르복시산 바이오이소스테레이다. 예를 들어,  $R_4$ 는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴과 같은 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴이다.

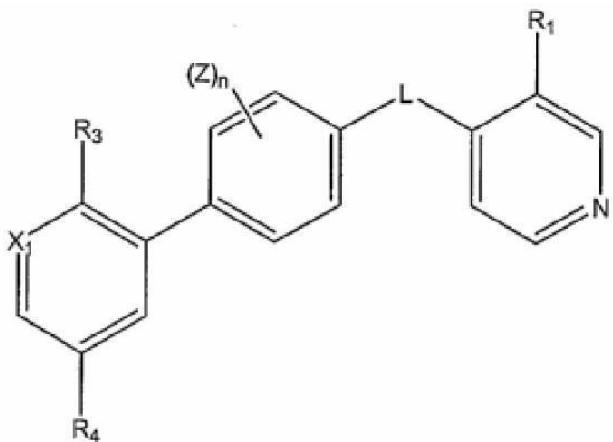
- <196> 화학식 (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>4</sub>는 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -P(O)(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>이고, 여기서:
- <197> R<sub>9</sub>는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 또는 알콕시알콕시이고;
- <198> R<sub>11</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및
- <199> R<sub>12</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.
- <200> 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 의해 나타나는 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 할로기이다.
- <201> 다른 실시예에서, 본 발명은,
- <202> 4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복시산 메틸 에스테르;
- <203> 6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-(카복시산 2-메톡시에틸 에스테르);
- <204> 2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드;
- <205> 4'-(3,5-디플루오로-피리딘-4-카보닐)-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산메틸 에스테르;
- <206> N-[4-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-2,6-디플로오로-벤즈아미드;
- <207> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <208> 3,5-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드;
- <209> 2,6-디플루오로-N-(2'-메톡시-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드;
- <210> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <211> 3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <212> 2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(옥사졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <213> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <214> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <215> 3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <216> 3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <217> 2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <218> 3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <219> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <220> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <221> 3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <222> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <223> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <224> 3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <225> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <226> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <227> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

- <228> 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;
- <229> 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로 구성된 군에서 선택된 화합물들에 관한 것이다.
- <230> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:
- <231> [화학식 (VII)]



- <232>
- <233> 여기서,
- <234> X<sub>1</sub>, L, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>18</sub> 및 n은 화학식 (I)에 관하여 정의된다.
- <235> 화학식 (VII)에 의해 나타낸 화합물들의 일 실시예에서, R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴(oxazolyl), 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 선택적으로 치환된 피라졸릴(pyrazolyl), 선택적으로 치환된 티아졸릴(thiazolyl), 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐(morpholinyl), 선택적으로 치환된 퓨라닐(furanyl), 선택적으로 치환된 티에닐(thienyl), 선택적으로 치환된 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 선택적으로 치환된 트리아졸릴(triazolyl), 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 또는 선택적으로 치환된 테트라졸릴(tetrazolyl)이다. 바람직하게, R<sub>18</sub>은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설파닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된다.
- <236> 화학식 (VII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>은 에스테르, 아미드 또는 카복실산 바이오이소스테레(bioisostere)이다. 바람직하게, R<sub>18</sub>이 에스테르, 아미드 또는 카복실산 바이오이소스테레(bioisostere)일 때, 그것은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴이다.
- <237> 화학식 (VII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서,
- <238> 상기 R<sub>18</sub>은 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, -S(O)NR<sub>5</sub>, -S(O)OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -P(O)(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>이고, 여기서:
- <239> R<sub>9</sub>는 저급 알킬, 저급 알킬 설파닐 또는 알콕시알콕시로이고;
- <240> R<sub>11</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및
- <241> R<sub>12</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.
- <242> 다른 실시예에서, 본 발명은,
- <243> 3-메틸-N-[5'-(피리딘-3-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

- <244> 3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <245> 3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <246> 3-메틸-N-[5'-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <247> 3-메틸-N-[2'-메톡시-5'-(퓨란-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <248> 3-메틸-N-[5'-(티엔-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <249> 3-메틸-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <250> 3-플루오로-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <251> 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로 구성된 군에서 선택된 화합물에 관한 것이다.
- <252> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:
- <253> [화학식 (VIII)]

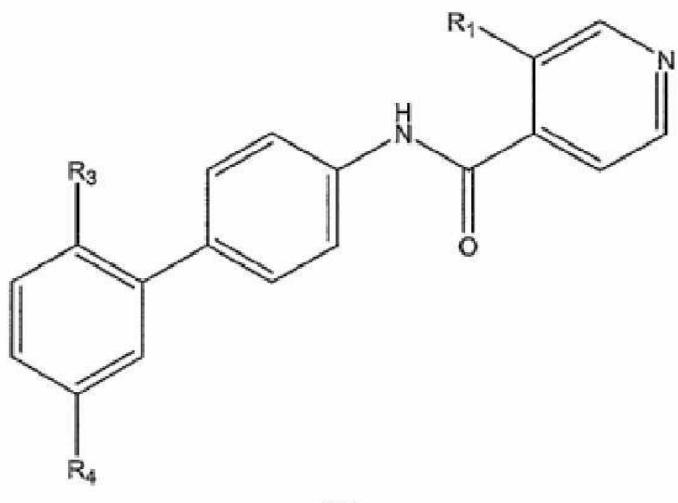


(VIII)

- <254>
- <255> 여기서,
- <256>  $X_1$ ,  $L$ ,  $Z$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $n$ 은 화학식 (I)에 관하여 정의된다.
- <257> 화학식 (VII) 또는 (VIII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서,  $n$ 은 0이다.
- <258> 화학식 (VII) 또는 (VIII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서,  $X$ 은 CH이다.
- <259> 화학식 (VII) 또는 (VIII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서,  $X$ 은 N이다.
- <260> 화학식 (VII) 또는 (VIII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, 상기  $Z$ 는, 각각의 경우에, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 시아노, 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 1 또는 2이다.
- <261> 화학식 (VII) 또는 (VIII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서,  $L$ 은  $-NHC(O)-$ 이다.
- <262> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (IX)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;263&gt;

[화학식 (IX)]



&lt;264&gt;

여기서,

&lt;265&gt;

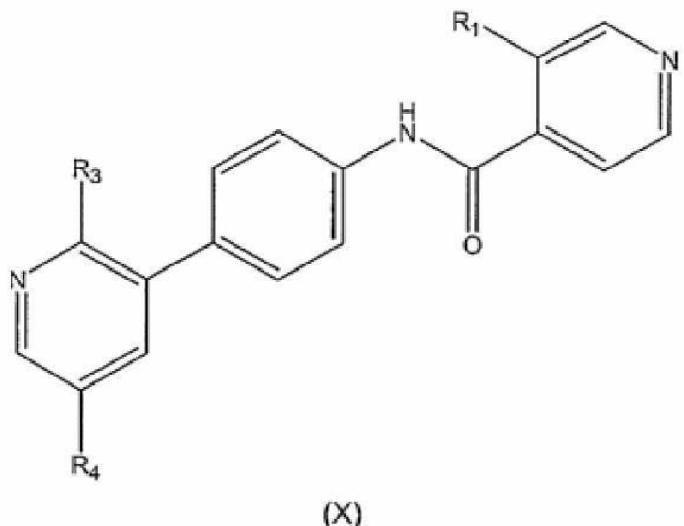
 $R_1$ ,  $R_3$ , 및  $R_4$ 는 상기와 같이 정의된다

&lt;266&gt;

다른 실시예에 있어서, 본 발명은 화학식 (X)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;267&gt;

[화학식 (X)]



&lt;268&gt;

여기서,

&lt;269&gt;

 $R_1$ ,  $R_3$ , 및  $R_4$ 는 상기와 같이 정의된다

&lt;270&gt;

화학식 (VII), (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서,  $R_1$ 은 저급 알킬 또는 할로이다.

&lt;271&gt;

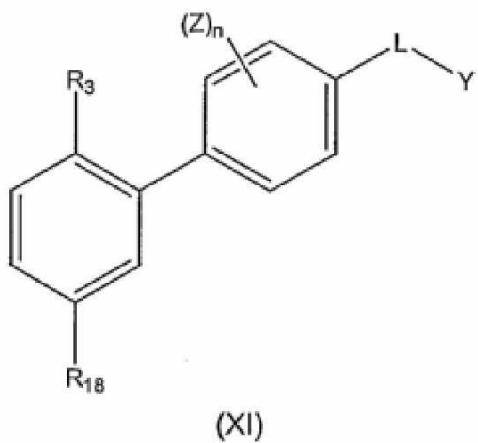
화학식 (VII), (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서,  $R_3$ 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 살파닐, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬 아미노 또는 할로이다.

&lt;272&gt;

화학식 (VII), (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서,  $R_4$ 는 저급 알킬이다.

- <275> 화학식 (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서, R<sub>4</sub>는 에스테르, 아미드 또는 카르복시산의 바이오이소스테레이이다.
- <276> 화학식 (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서, R<sub>4</sub>는 5원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴이다.
- <277> 화학식 (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서,
- <278> R<sub>4</sub>는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴이다.
- <279> 화학식 (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서, R<sub>4</sub>는 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, -S(O)NR<sub>5</sub>, -S(O)OR<sub>5</sub>, -P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -P(O)(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>이고, 여기서:
- <280> R<sub>9</sub>는 저급 알킬, 저급 알킬 살파닐 또는 알록시알록시이고;
- <281> R<sub>11</sub>은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및
- <282> R<sub>12</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.
- <283> 화학식 (VII), (VIII), (IX) 또는 (X)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에 있어서, R<sub>1</sub>은 플루오로 또는 메틸이다.
- <284> 다른 실시예에서, 본 발명은,
- <285> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <286> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <287> 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <288> 4'-[(3-플루오로-페리딘-4-카보닐)-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸 에스테르;
- <289> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <290> 3-메틸-N-[2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일]-이소니코틴-아미드;
- <291> 3-메틸-N-[4-(5-클로로-2-메톡시-페리딘-3-일)-페닐]-이소니코틴아미드;
- <292> 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <293> 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <294> 3-메틸-N-[5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <295> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <296> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <297> 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-(N,N-디메틸아미노)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <298> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(티아졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <299> 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <300> 3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <301> 3-메틸-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <302> 3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <303> 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <304> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;

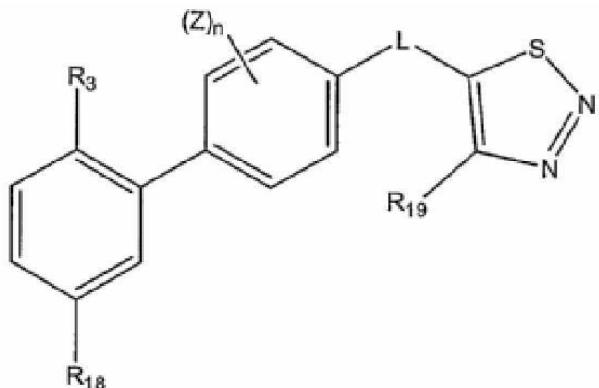
- <305> 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-([1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <306> 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <307> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <308> 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <309> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <310> 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드;
- <311> 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로 구성된 군에서 선택된 화합물에 관한 것이다.
- <312> 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (XI)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:
- <313> [화학식 (XI)]



- <314>
- <315> 여기서,
- <316> Z, R<sub>3</sub>, R<sub>18</sub> 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다; 및
- <317> Y는 선택적으로 치환된 5원자- 또는 6원자-로 구성된 헤테로아릴이다.
- <318> 화학식 (XI)에 의해 표현되는 화합물의 일 실시예에 있어서, Y는 선택적으로 치환된 5-원자로 구성된(5-membered) 헤테로아릴이다. 예를 들어, Y는 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 퓨라닐, 선택적으로 치환된 티에닐, 선택적으로 치환된 티아디아졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 테트라졸릴이다. 바람직하게 Y는 선택적으로 치환된 [1,2,3] 티아디아졸릴이다.
- <319> 본 발명은 화학식 (XII)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)에 관한 것이다:

&lt;320&gt;

[화학식 (XII)]



(XII)

&lt;321&gt;

여기서,

&lt;323&gt;

Z, R<sub>3</sub>, R<sub>18</sub> 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다; 및

&lt;324&gt;

R<sub>19</sub>는 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시 또는 선택적으로 치환된 알킬 설파닐이다.

&lt;325&gt;

화학식 (XII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>19</sub>은 저급 알킬 또는 할로이다. 바람직하게, R<sub>19</sub>은 저급 알킬이다.

&lt;326&gt;

화학식 (X) 또는 (XII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, n은 0이다.

&lt;327&gt;

화학식 (X) 또는 (XII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, Z는, 각각의 경우에, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 시아노, 또는 할로알킬이고, n은 1 또는 2이다.

&lt;328&gt;

화학식 (X) 또는 (XII)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, 상기 L은 -NHC(O)-이다.

&lt;329&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>3</sub>는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬 설파닐, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 또는 할로이다.

&lt;330&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>은 저급 알킬이다.

&lt;331&gt;

화학식 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, 상기 R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 피콜릴, 선택적으로 치환된 몰포리닐, 선택적으로 치환된 퓨라닐, 선택적으로 치환된 티에닐, 선택적으로 치환된 티아디아졸릴, 선택적으로 치환된 트리아졸릴, 선택적으로 치환된 옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 테트라졸릴이다. 바람직하게, R<sub>18</sub>은 저급 알킬, 할로, 저급 할로알킬, 아미노, 저급 디알킬 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 알콕시, 및 저급 알킬 설파닐로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된다.

&lt;332&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>은 에스테르, 아미드 또는 카복시산의 바이오이소스테레(bioisostere)이다.

&lt;333&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>는 5원자로 구성된(5-membered) 해테로아릴이다.

&lt;334&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>은 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 1H-테트라졸릴, 선택적으로 치환된 1H-이미다졸릴, 선택적으로 치환된 [1,2,4]옥사디아졸릴, 또는 선택적으로 치환된 4H-[1,2,4]트리아졸릴이다.

&lt;335&gt;

화학식 (XI) 또는 (XI)에 의해 나타낸 화합물의 다른 실시예에서, R<sub>18</sub>는 할로, -C(O)R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>,

$-S(O)_pOR_5$ ,  $-P(O)(OR_{12})_2$ , 또는  $-P(O)(R_{11})_2$ 이고, 여기서:

<336>  $R_9$ 는 저급 알킬, 저급 알킬 살파닐 또는 알콕시알콕시이고;

<337>  $R_{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 저급알킬이고; 및

<338>  $R_{12}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 저급알킬이다.

<339> 다른 실시예에서, 본 발명은,

<340> 4-메틸-[1,2,3] 티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(파리딘-3-일)-비페닐-4-일]-아미드;

<341> 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(파리딘-2-일)-비페닐-4-일]-아미드;

<342> 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카복실산[2'-메톡시-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드;

<343> 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드;

<344> 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-아미드;

<345> 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(solvate), 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물(prodrug)로 구성된 군에서 선택된 화합물에 관한 것이다.

<346> 여기에 개시된 모든 특징, 특정 실시예 및 특정 치환기들은 어떠한 조합으로 조합가능하다. 본 명세서에서 개시된 각각의 특징, 실시예 또는 치환기는 동일한, 균등한 또는 유사한 목적을 가져다주는 다른 특징, 실시예 또는 치환기로 대체가능하다. 화학적 화합물의 경우에, 여기에 개시된 어떠한 화학적 화학식에서 변수들에 관한 특정 수치들(예, 여기에 대표적 화합물에서 나타난 수치들)은 안정한 구조로 나타나는 어떠한 조합들로도 조합가능하다. 나아가, 한 타입의 화학적 구조에서 치환기들에 관한 특정 수치들(그것이 바람직하든지 그렇지 않든지)은 동일한 또한 다른 타입의 화학적 구조들에서 다른 치환기들에 관한 수치들(그것이 바람직하든지 그렇지 않든지)과 조합가능하다. 그리하여, 여기에 강조하여 언급하지 않더라도, 개시된 각각 특징, 실시예 또는 치환기는 단지 균등한 또는 유사한 특징, 실시예들 또는 치환기들의 포괄적인 시리즈의 예시일 뿐이다.

<347> 다른 실시예에서, 본 발명은 활성성분으로서 화학식 (I) 내지 (XII)의 어느 하나의 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물과, 약학적으로 허용가능한 운반체 또는 매개체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 면역억제 또는 염증 상태, 알레르기 질환, 및 면역 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다.

<348> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I) 내지 (XII)로 나타낸 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 면역억제 또는 염증 상태, 면역 질환 또는 알레르기 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

<349> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자의 면역억제 또는 염증 상태, 면역 질환 또는 알레르기 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

<350> 또 다른 실시예에서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물은 면역 세포 (예를 들면, T-세포, B-세포 및/또는 비만 세포)의 활성 (예를 들면, 항원에 반응하는 활성) 및/또는 T 세포 및/또는 B 세포의 증식을 억제하는데 특히 유용하다. 면역 세포 활성의 지표는 T 세포에 의한 IL-2의 분비, T 세포 및/또는 B 세포, 및 그 유사종들의 증식 등을 포함한다. 일 실시예에 있어서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 중 어느 하나의 화합물은 포유동물 (예를 들면, 사람)에서 면역 세포 활성 및/또는 T 세포 및/또는 B 세포 증식을 억제한다. 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물들은 항원에 반응하여 비만 세포 과립파괴를 억제한다.

<351> 또 다른 실시예에서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물은 면역 세포 활성을 조절하는 사이토카인의 생산을 억제할 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에

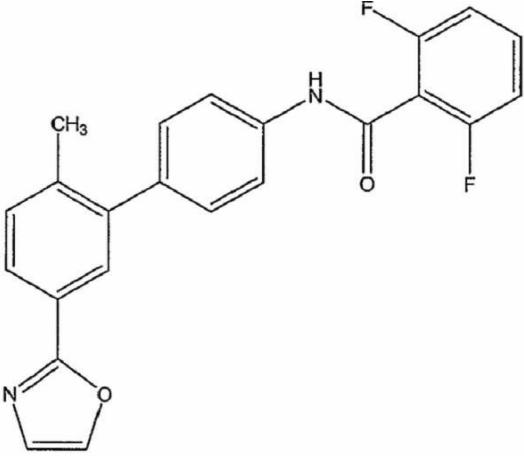
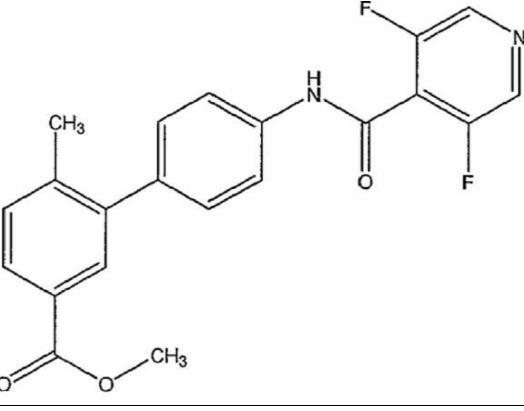
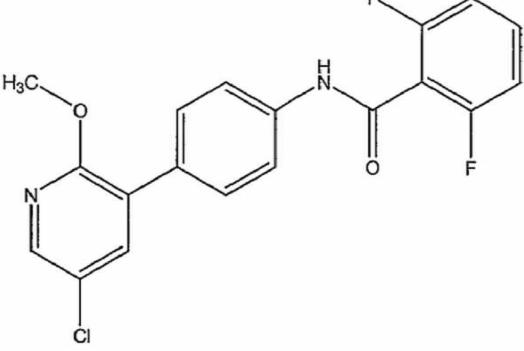
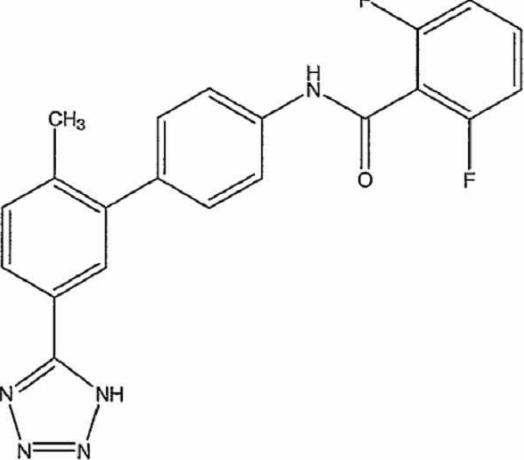
나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물은 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  및 이들의 조합의 생산을 억제할 수 있다. 일 실시 예에서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 중 어느 하나의 화합물은 포유동물 (예를 들면, 사람)에서 사이토카인 생산을 억제할 수 있다.

<352> 또 다른 실시 예에서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물 CRAC 이온 채널과 같은 면역세포의 활성에 관련된 하나 이상의 이온 채널의 활성을 조절할 수 있다. 일 실시 예에 있어서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물은 CRAC 이온 채널의 작용을 억제함으로써 면역 세포 (예를 들면, T 세포 및/또는 B 세포 및/또는 비만 세포)로의 칼슘이온의 유입을 억제할 수 있다. CRAC 채널의 억제는 채널 활성의 직접 또는 간접적 억제일 수 있다. 일반적으로, 세포를 화합물과 접촉시  $I_{CRAC}$  전류의 감소는 그 화합물이 CRAC 이온 채널을 억제한다는 지표이다.  $I_{CRAC}$  전류는 예를 들면 하기에 보다 상세하게 기술되는 패치클램프법 (patch clamp technique)을 이용하여 측정될 수 있다. 일 실시 예에 있어서, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타낸 화합물 중 어느 하나의 화합물은 포유동물 (예를 들면, 사람)에서 이온 채널(예, CRAC 채널)을 조절한다.

### 본 발명의 예시적 화합물

본 발명의 예시적 화합물은 다음의 표 1에 묘사되어 있다.

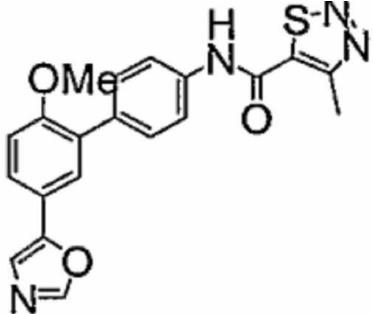
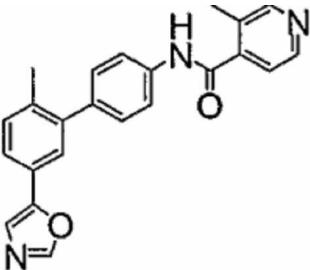
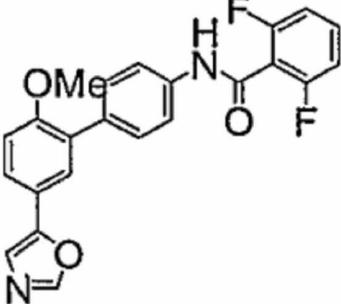
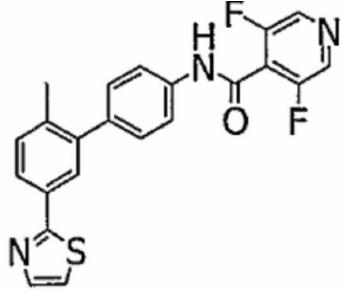
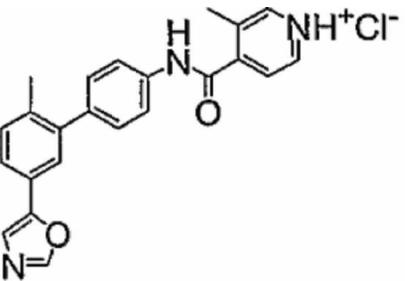
화합물 번호	구조	화학명
1		4'-(2,6-디플루오로벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸 에스테르
2		6-클로로-4'-(2,6-디플루오로벤조일아미노)-비페닐-3-(카복실산 2--메톡시에틸에스테르)

3		2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-오사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드
4		4'-(3,5-디플루오로-4-파리딘-4-카보닐)-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸에스테르
5		N-[4-(5-클로로-2-메톡시-파리딘-3-일)-페닐]-2,6-디플루오로-벤즈아미드
6		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-티트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

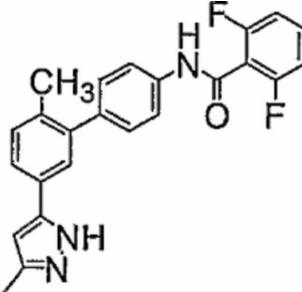
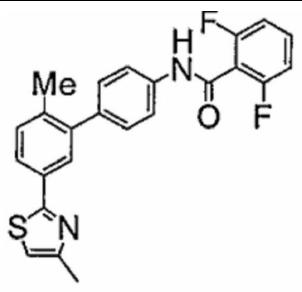
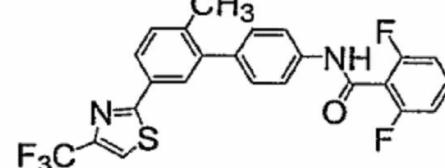
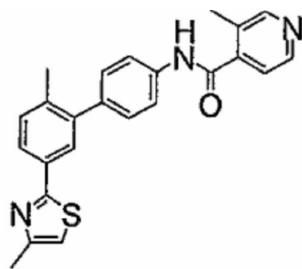
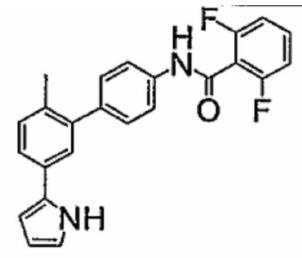
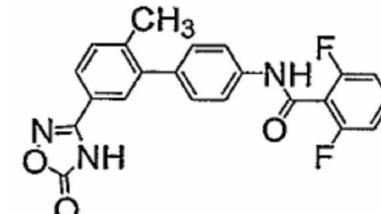
7		3-메틸-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, 하이드로클로라이드
8		N-[4-(5-클로로-2-메톡시-페리딘-3-일)-페닐]-2,6-디플루오로-벤즈아미드 하이드로클로라이드
9		3-메틸-N-(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, HCl염
10		3-플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드
11		3,5-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드
12		4'-(3-플루오로-2-메틸-5-(메틸(2-메토xy에틸)카르보닐)-2-phenyl-4-phenyl)-N-메틸이소니코틴아미드

13		2,6-디플루오로- <i>N</i> -(2'-메톡시-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드
14		3-메틸- <i>N</i> -(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드
15		2,6-디플루오로- <i>N</i> -(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드
16		3-메틸- <i>N</i> -(2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드
17		3-메틸- <i>N</i> -(2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, 하이드로클로라이드
18		3-메틸- <i>N</i> -[4-(5-클로로-2-메톡시-2-일-4-일)-페닐]-이소니코틴아미드

19		3-플루오로-N-[4-(5-클로로-2-메톡시-페리딘-3-일)-페닐]-이소니코틴아미드
20		3-메틸-N-[5'-(페리딘-3-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
21		4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(페리딘-3-일)-비페닐-4-일]-아미드
22		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(페리딘-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
23		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(페리딘-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
24		4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카르복시산[2'-메틸-5'-(페리딘-2-일)-비페닐-4-일]-아미드

25		4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르복시산[2'-메톡시-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드
26		3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
27		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
28		3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
29		3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, HCl염

30		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(피리딘-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
31		2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(옥사졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
32		3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
33		4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드
34		3-메틸-N-[5'-(이소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, HCl 염
35		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-4-oxazolyl)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
36		3-메틸-N-[5'-(3-메틸-4-oxazolyl)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

37		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
38		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
39		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
40		3-메틸-N-[5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
41		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-피롤-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
42		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

43		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(몰포리노-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
44		3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
45		3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
46		3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, HCl염
47		3-메틸-N-[2'-메톡시-5'-(퓨란-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
48		3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-(N,N-디메틸아미노)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

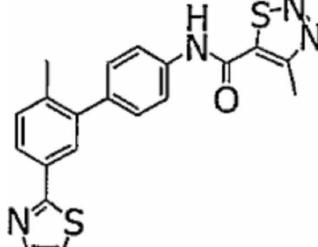
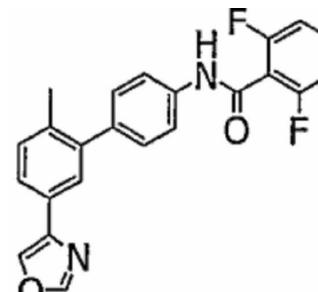
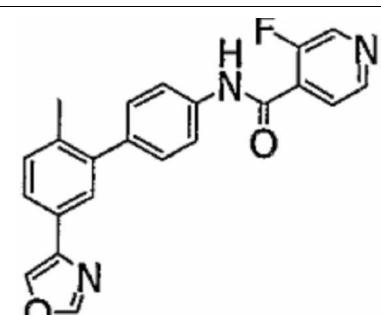
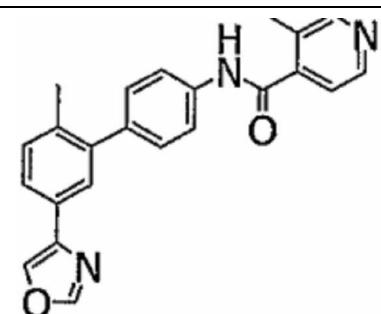
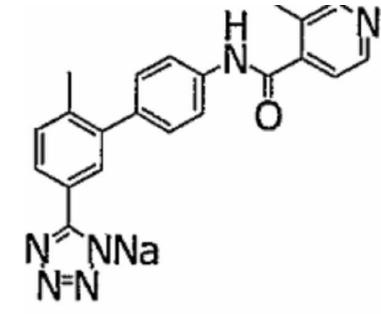
49		3-메틸-N-[2'-(메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일)-이소나코틴아미드
50		3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소나코틴아미드
51		3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소나코틴아미드
52		3-메틸-N-[5'-(티엔-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소나코틴아미드
53		3,5-디플루오로-N-[5'-(1,3,4-티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소나코틴아미드
54		3-플루오로-N-[5'-(티엔-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소나코틴아미드

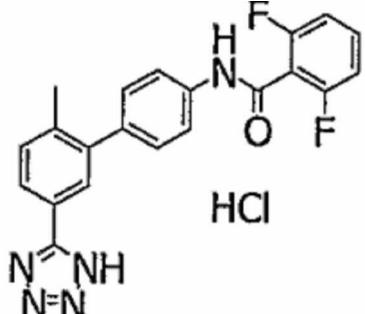
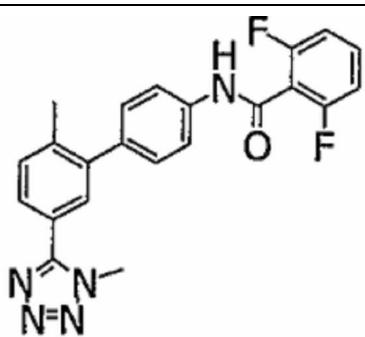
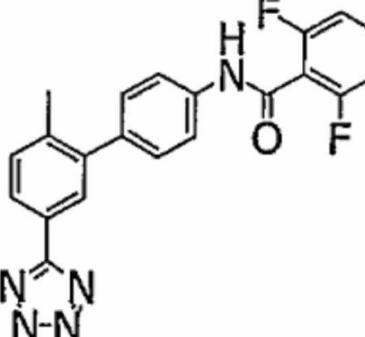
55		3-메틸-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
56		2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
57		3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
58		3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
59		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
60		3-메틸-N-[5'-(1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



66		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
67		3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
68		3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
69		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
70		3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



76		4-메틸-[1,2,3]-티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-아미드
77		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
78		3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
79		3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드
80		3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, 나트륨염

81		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드, HCl염
82		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드
83		2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

## &lt;356&gt; 작용 메커니즘

항원에 반응하는 T-림프구의 활성은 칼슘 이온 진동에 달려있다. T-림프구에서 칼슘 이온의 진동은 T-세포 항원 수용체의 자극에 의해 야기되고, 저장-작동  $Ca^{2+}$ -방출-활성  $Ca^{2+}$ (CRAC) 채널을 통하여 칼슘 이온이 유입에 관여 한다. 비록 CRAC 이온 채널의 문자구조는 밝혀지지 않았지만, 상기 채널의 상세한 전기생리학적 프로필이 존재 한다. 그리하여, CRAC 이온 채널의 억제는  $I_{CRAC}$  전류 억제를 통해 측정할 수 있다. T-세포에서의 칼슘 이온 진동은 T-세포 활성에 중요한 다수의 전사 인자(예: NFAT, Oct/Oap 및 NF<sub>κ</sub>B)의 활성과 관계가 있다(Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 37:925-929, 이에 대한 전체 내용은 참고 문헌으로 본 명세서에 포함됨). 어떤 이론에 결합되고자 함없이, 본 발명의 화합물은 CRAC 이온 채널의 활성을 억제하기 때문에, 그것들은 면역 세포 활성을 억제하는 것으로 여겨진다.

## &lt;358&gt; 치료법 및 예방 방법

본 발명에 따르면, 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물, 또는 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 면역억제가 필요한 환자나 염증 상태, 면역 질환 또는 알레르기 질환의 치료나 예방이 필요한 환자에게 투여한다. 상기 환자는 종전에 전혀 치료를 받아 본 적이 없거나, 또는 부분적으로 경험을 해봤거나 또는 종전의 치료법에 반응을 보이지 않았을 수 있다.

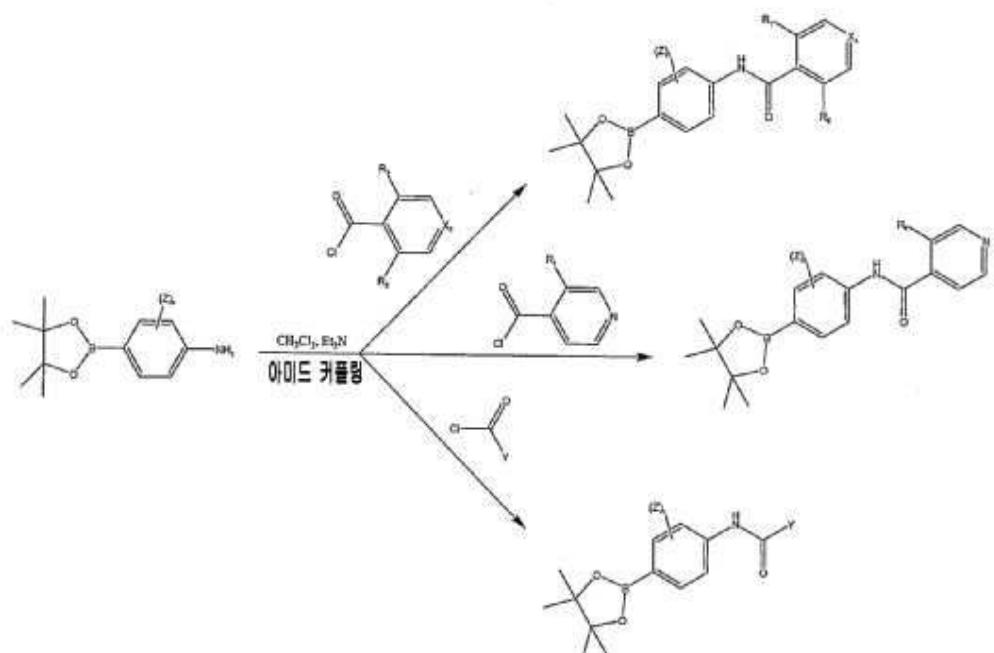
어떤 대상에서 특정 염증 상태, 면역 질환 또는 알레르기 질환에 대한 반응은, 본 발명의 화합물을 투여한 후,

염증성 사이토카인 (IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  또는 이와 유사한 것)의 혈중 농도 (level)를 직접적으로 측정하거나, 또는 병의 원인 또는 진행 정도에 대한 이해를 기본으로 하여 추측될 수 있다. 화학식 (I)에서 (XII)로 표시되는 화합물이나 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물은 사람에게 투여하기에 앞서, 그의 원하는 치료적 또는 예방적 활성에 대하여 시험관 내 또는 생체 내에서 분석될 수 있다. 예를 들어, 염증 상태, 면역 질환 또는 알레르기 질환이 있는 공지의 동물모델은 본 발명 화합물의 안전성과 효율성을 판단하는데 사용될 수 있다.

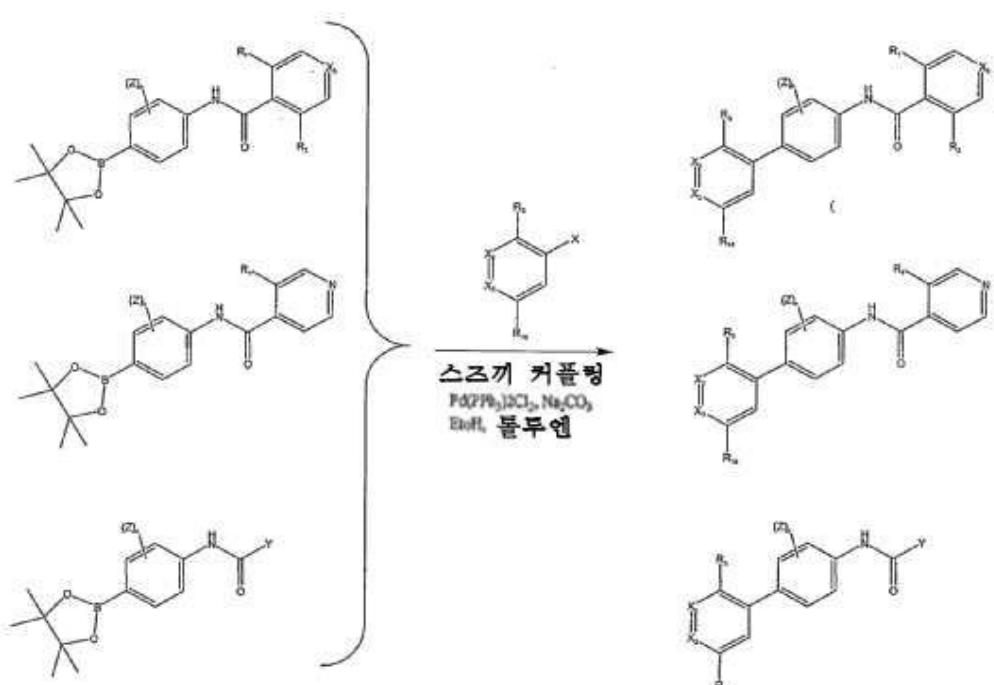
**<361> 본 발명의 화합물의 합성**

<362> 일반적으로, 아미드 연결기를 갖는 본 발명의 화합물은 아미드 커플링반응 및 스즈끼 (Suzuki) 커플링 반응에 의해 합성된다 (반응식 A 참조).

<363> 반응식 A



<364>

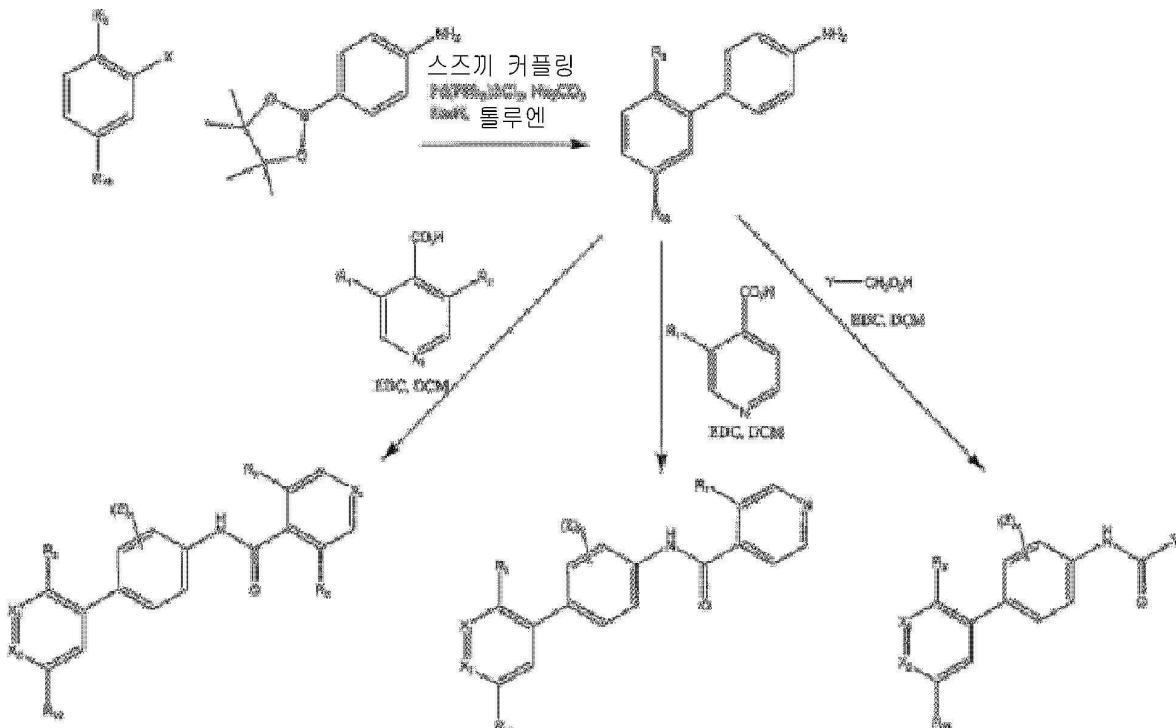


<365>

<366> X는 할로이다.

<367> 다른방법으로, 스즈끼 반응이 먼저 진행 후, 아미드 커플링 반응에 의해 얻을 수 있다. (반응식 B 참고)

<368> 반응식 B



<369>

<370> 아미드 커플링 반응은 반응식 A에 나타난 바와 같이 염기 존재하에 아민과 염산을 접촉시킴으로써 또는 반응식 B에 나타난 바와 같이, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC)와 같은 디알킬카보디이미드의 존재하에서 아민과 카복실산을 접촉시킴으로써 수행될 수 있다.

<371> 역방향에서 아미드기를 가지는 화합물 (즉, 아미드의 카보닐 부분은 비페닐 또는 피리디닐-페닐기와 결합되어 있다)은 반응식 A 및 B에 나타난 바와 같이 유사한 방법으로 합성될 수 있다.

<372> L이  $-\text{NRCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{S})-$ ,  $-\text{NR-C}(\text{S})-$  또는  $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 인 화합물을 제조하는 일 반적인 방법은 기술분야에 알려져 있고, 예를 들어, in March, Advanced Organic Chemistry, third edition, (1985), John Wiley & Sons에 개시되어 있고, 이에 대한 전체 내용은 참고로써 본 발명에 포함된다. 상기 방법들의 예는 간략하게 하기와 같이 설명한다.

<373> L이  $-\text{NRCH}_2-$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{NR}-$ 인 화합물은 소디움보로하이드라이드로 아미드기를 환원함으로써 아미드 연결기를 가지는 화합물을 제조할 수 있다.

<374> 특히, 상기 반응은 에탄올과 같은 알코올 용매에서 수행되고, 반응은 가열된다.

<375> L이  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  또는  $-\text{OC}(\text{O})-$ 인 화합물은  $-\text{NH}_2$ 기가 히드록실기로 교체되는 것을 제외하고는 아미드 커플린 반응과 유사한 방법에 의해 제조가능하다.

<376> L이  $-\text{NRC}(\text{S})-$  또는  $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}-$ 인 화합물은 아미드 연결기를 가지는 화합물과 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드를 반응시킴으로써 제조가능하다. (Pedersen, et al., bul. Soc. Chim. Belges (1978), 87:223, 여기에 조합되는 모든 개시는 참고된다). L이  $-\text{C}(\text{S})-$ 인 화합물은 유사한 방법에 의해  $-\text{C}(\text{O})-$  연결기를 갖는 화합물로부터 제조된다.

<377> 본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 이하 예들에서 좀 더 자세하게 개시되어 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는 추가적인 방법은 미국 특허출원 No. 10/897,681 (2004년 7월 22일 출원)에서 찾을 수 있고, 이에 대한 전체 내용은 참고로써 본 발명에 포함된다.

&lt;378&gt;

,

&lt;379&gt;

### 약학적 조성물 및 투약 제형

&lt;380&gt;

본 발명의 약학적 조성물과 투약 제형은 하나 또는 그 이상의 활성 성분을 상대적인 양으로 포함하며, 면역 억제 또는 염증 상태, 면역 질환 및 알레르기 질환의 치료나 예방에 사용될 수 있는 약학적 조성물 또는 투약 제형으로 제형화된다. 바람직한 약학적 조성물과 투약 제형은 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물이나, 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포집화합물, 전구약물 중 어느 하나의 화합물과, 선택적으로 하나 또는 그 이상의 부가적인 활성 약물의 조합을 포함한다.

&lt;381&gt;

본 발명의 단일 단위 투약 제형은 환자에게 경구투여, 점막투여(예를 들어 코, 혀 밑, 질, 구강, 또는 직장), 비경구투여(예를 들어 피하, 정맥 내, 볼루스 주사, 근육 내, 동맥 내), 또는 경피투여로 적합하다. 투약 제형의 예로, 이하 나열되는 예에만 국한되지는 않지만, 정제; 캐플렛 (c a p l e t t s) ; 연질 탄성의 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐; 카셋 (c a c h e t s) ; 트로키제; 로젠지 (l o z e n g e s) ; 분산액; 좌약; 연고; 습포제 (파프제); 페이스트; 분말; 드레싱; 크림; 석고; 용액; 부착포; 분무제 (예를 들어 비내 분무기 또는 흡입기); 젤; 혼탁액 (예를 들어, 수용성 또는 비수용성 액상 혼탁액, 수중유형 액상유제(oil-in-water emulsions), 또는 유중수형 액상유제 (water-in-oil liquid emulsions)), 용액, 및 엘릭시르를 포함하는 환자의 경구투여나 점막투여에 적합한 액상 투약 제형; 환자의 비경구 투여에 적합한 액상 투약 제형; 및 환자의 비경구투여에 적합한 액상 투약 제형으로 가공될 수 있는 무균 고형제 (예를 들어, 결정체, 비결정질 고체)를 포함한다.

&lt;382&gt;

본 발명의 투약 제형의 조성물, 모양, 종류는 전형적으로 그 용도에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 점막투여에 적합한 투약 제형은 같은 병을 치료하는데 사용되는 경구투여에 적합한 투약 제형보다 더 작은 양의 활성 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 양상은 이 분야의 통상의 기술자에게 아주 명백할 것이다. (참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA.)

&lt;383&gt;

전형적인 약학적 조성물과 투약 제형은 하나 또는 그 이상의 부형제(excipient)를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 관련 통상의 기술자에게는 자명하며 본 발명에 기술된 적합한 부형제 예는 이에 제한되지 않는다. 특정의 부형제가 약학적 조성물 또는 투약 제형으로 적합한지의 여부는, 이에 한정되지는 않지만, 환자에게 투여될 투약제형방법을 포함하여 이기술분야에서 잘 알려진 다양한 요소에 의존된다. 예를 들어 정제와 같은 경구용 투약 제형은 비경구용 제형의 사용에는 적합하지 않은 부형제를 포함할 수 있다.

&lt;384&gt;

특정의 부형제의 적합성은 투약 제형의 특유의 활성 성분에도 의존할 수 있다. 예를 들어, 어떤 활성 성분들의 분해는 젖당과 같은 부형제에 의하거나 수용액에 노출되었을 때 가속될 수 있다. 1차 또는 2차 아민(예를 들어, N-데스메틸벤라액신 및 N,N-디데스메틸벤라액신)을 포함하는 활성 성분은 특히 이러한 가속화된 분해에 민감하다. 결과적으로 본 발명은 거의 포함하지는 않지만 만약 포함한다면, 매우 소량의 젖당을 포함하는 약학적 조성물과 투약 제형을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 "무젖당(lactose-free)"이라는 용어는 존재하는 젖당의 양이 실질적으로 활성 성분의 분해 속도를 증가시키기에는 불충분한 양의 젖당을 의미한다. 본 발명의 무젖당 조성물은 이 기술분야에서 잘 알려지거나 예를 들어, 미국 Pharmacopeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI)에 리스트된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로 무젖당 조성물은 약학적으로 적합하고, 약학적으로 허용가능한 양의 활성 성분, 결합제/충진제, 및 윤활제를 포함한다. 바람직한 무젖당 투약 제형은 활성 성분, 미세정질의 셀룰로스, 전젤라틴화전분 (pre-gelatinized starch) 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

&lt;385&gt;

물이 일부 화합물의 분해를 촉진하기 때문에 본 발명은 또한 활성 성분을 포함하는 무수의 약학적 조성물과 투약 제형을 더 포함한다. 예를 들어, 물(예를 들어 5%)의 첨가는 시간의 흐름에 따른 제형(formulation)의 안정도 또는 자체수명 (s e l f - l i f e)과 같은 성질들을 결정하기 위해 약학분야에서 장기 보관을 위한 모의실험의 수단으로 널리 사용되고 있다. (참조: Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80.) 실질적으로, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서 수분 및/또는 습도는 제조, 취급, 포장, 보관, 선적, 제형의 사용에서 빈번하게 발생할 수 있기 때문에 제형(formulation)에서의 물의 효과는 중요한 의미를 지닐 수 있다.

&lt;386&gt;

본 발명에서 무수의 약학적 조성물과 투약 제형은 무수의 또는 저수분을 포함하는 성분의 사용과 저수분과 저습도 조건으로 제조될 수 있다. 만약 제조, 포장, 및/또는 보관하는 동안에 습기 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상된다면, 젖당 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성성분을 포함하는 약학적 조성물과 투약 제형은 바람직하게는 무수상태이다.

- <387> 무수의 약학적 조성물과 투약 제형은 그것의 무수의 성질이 유지되도록 제조되고 보관되어야 한다. 따라서 무수의 조성물은 적합한 제형 키트에 넣어져 수용액에 노출되는 것을 막는 것으로 알려진 물질들을 사용하여 포장되는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예는, 이하의 예에 국한되지는 않으나, 밀봉 호일, 플라스틱, 단위투여량 용기 (unit dose containers)(예를 들어 유리병 (vial)), 베를 팩(blister pack), 및 스트립 팩을 포함한다.
- <388> 본 발명은 또한 활성 성분이 분해되는 속도를 줄이는 한가지 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물과 투약 제형을 제공한다. 본 명세서에서 "안정제"라고 언급된 이러한 화합물들은, 이하의 예에 국한되지는 않으나, 아스코르브산과 같은 산화방지제, pH 완충용액, 염 완충용액을 포함한다.
- <389> 부형제의 양과 종류와 같이, 투약 제형에서 활성 성분의 양과 종류는, 이하의 예에 한정되지는 않으나, 환자에의 투여 방법과 같은 요인들에 의해 달라질 것이다. 그러나 본 발명의 전형적인 투약 제형은 약 1mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 500mg에서 약 500mg, 가장 바람직하게는 약 75mg에서 약 350mg의 양의 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물이나, 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물이나, 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 전구약물 중 어느 하나의 화합물의 하루 총 투여량은 하루에 약 1mg에서 약 5000mg, 바람직하게는 하루 약 50mg에서 약 1500mg, 가장 바람직하게는 하루 약 75mg에서 약 1000mg의 범위 내 일 수 있다. 특정 환자에게 적당한 복용량이나 투약 제형 결정은 본 기술 분야 내에 있다.
- <390> **경구 투약 제형**
- <391> 경구투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은, 이하의 예에 한정되지는 않지만, 정제(예를 들어, 씹을 수 있는 정제), 캐플렛, 캡슐, 및 액상(예를 들어, 맛을 띤 시럽)과 같은 별개의 투약 제형으로 제공될 수 있다. 이러한 투약 제형은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하며 약학분야 통상의 기술자에게 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. (참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA.)
- <392> 본 발명의 전형적인 경구 투약 제형은 통상적 약학적 조합 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 활성 성분의 결합에 의해 제조된다. 부형제는 투여에 요구되는 제조 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구용 액상이나 에어로졸 투약형태에 적합한 부형제는, 이하의 예에만 국한되지는 않으나, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향료, 방부제, 및 색소제를 포함한다. 고형 경구 투약 제형(예를 들어, 분말, 정제, 캡슐, 및 캐플렛)에 적합한 부형제의 예는, 이하의 예에 한정되지는 않지만, 전분, 설탕, 미세 결정 셀룰로우즈, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제, 및 봉해제를 포함하고 있다.
- <393> 투여의 용이성 때문에, 고형 부형제가 사용되는 경우에 있어서, 정제와 캡슐은 가장 좋은 단위 경구 투약 제형이다. 바람직하다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 투약 제형은 약학분야의 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 일반적으로 약학적 조성물과 투약 제형은 활성 성분과 액상 운반체, 미세하게 분쇄된 고형 운반체(carrier), 또는 이 두 가지 모두와 함께 균일하고 완전하게 혼합하고, 그 후 필요에 따라, 상기 혼합물을 원하는 형태로 제조된다.
- <394> 예를 들어, 정제는 압축이나 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축정제는 형태 변형이 쉬운 형태의 분말 또는 과립의 활성 성분을 선택적으로 부형제와 혼합하여 적합한 기계로 압축하여 제조할 수 있다. 몰드된 정제는 비활성 액상 희석제와 습윤시킨 분말화된 화합물을 적합한 기계로 몰딩하여 제조할 수 있다.
- <395> 본 발명의 경구 투약 제형에 사용될 수 있는 부형제의 예는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 결합제, 충진제, 봉해제, 및 윤활제를 포함한다. 결합제 제제화는 기술분야에 당업자에게 쉽게 인식가능하다. 전형적인 약학적 조성물은 0.5 내지 15중량%의 봉해제를 포함하고, 바람직하게는, 1 내지 5중량%의 봉해제를 포함한다.
- <396> 본 발명의 약학적 조성물과 투약 제형에 사용된 봉해제는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 아가-아가(agar-agar), 알긴산, 탄산칼슘, 미세정질 셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨 (croscarmellose sodium), 크로스포비돈(crospovidone), 폴라크릴린 칼륨 (polacrilin potassium), 전분 글리콜산 나트륨, 감자 또는 타피코아 전분 (potato or tapioca starch), 그 외 전분, 전젤라틴화 전분, 그 외 전분, 클레이(clays), 그 외 알긴, 그 외 셀룰로오스, 고무, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- <397> 본 발명의 약학적 조성물과 투약 제형에 사용될 수 있는 윤활제는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 칼슘 스테

아르산염, 마그네슘 스테아르산염, 광유(mineral oil), 경광유 (light mineral oil), 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 라우릴 흥산나트륨, 활석, 경화식물성유(hydrogenated vegetable oil)(예를 들어, 땅콩유, 목화씨유, 해바라기씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연스테아르산염, 에틸올레이트, 에틸 라우레이트(ethyl laureate), 아가 및 이의 혼합물을 포함한다. 추가적인 윤활제는, 예를 들어, 실로이드 실리카겔 (Baltimore, MD의 W.R. Grace Co.에서 제조한 AEROSIL 200), 합성 실리카의 응고된 에어로솔 (Plano, TX 소재의 Degussa Co.에서 시판하고 있음), CAB-O-SIL (Boston, MA 소재의 Cabot Co.에서 시판하고 있는 발열성 실리콘 이산화물), 및 이의 혼합물을 포함한다. 만약 윤활제가 사용된다면, 전형적으로 약학적 조성물 또는 투약 제형과 혼합될 때 약학적 조성물 또는 투약 제형의 1중량% 미만으로 사용된다.

**<398> 방출조절성 투약 제형 (controlled release dosage forms)**

본 발명의 활성 성분은 이 기술분야의 통상적인 지식을 지닌 자들에게 잘 알려진 수단이나 전달장치에 의해 투여될 수 있다. 예로는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 와 제4,008,719호, 제5,674,533호, 제5,059,595호, 제5,591,767호, 제5,120,548호, 제5,073,543호, 제5,639,476호, 제5,354,556호, 및 제5,733,566호에 기술된 것들을 포함하며 이들은 본 출원에 참고문헌으로서 포함되어있다. 상기의 투약 제형은 다양한 비율로 원하는 방출 프로필을 제공하기 위하여, 예를 들어 헤드록시프로필메틸셀룰로오스, 기타 폴리머 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미세구, 또는 이의 조합을 사용하여 하나 또는 그 이상의 활성 성분을 천천히 또는 제어 방출 (controlled-release) 하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 기재된 제형을 포함하여, 당 기술분야에 통상의 기술을 가진자에게 알려진 적합한 방출조절성 제형은 본 발명의 활성 성분에 따라 선택될 수 있다. 그리하여 본 발명은, 이하의 예에 국한되지는 않으나, 방출조절에 적합한 정제, 캡슐, 젤캡, 및 캐플렛과 같은 경구 투여용 단일 단위 투약 제형을 제공하고 있다.

**<400>** 모든 방출조절성 제약품은 그것들의 비제어성의 상응하는 제품에 의해 얻어지는 효과 이상의 개선된 약물 치료를 위한 공통적인 목표가 있다. 이상적으로는 의학적 치료에서 최적으로 디자인된 방출조절성 제형의 사용은 최소의 시간에 병을 치료하거나 조절하기 위한 최소량의 약물에 특징이 있다. 방출조절성 제형의 장점으로는 지속적 약물의 활성, 투약빈도의 감소, 및 환자의 순응도 증가가 있다. 또한, 방출조절성 제형은 작용의 개시 시간 또는 약물의 혈중 농도와 같은 기타 특성에 영향을 미치기 위해 사용될 수 있으며, 따라서, 부작용 (예를 들어, 유해작용)의 발생에도 영향을 미칠 수 있다.

**<401>** 대부분의 방출조절성 제형은 초기에는 신속하게 원하는 치료 효과를 나타낼 수 있는 양의 약물(활성 성분)이 방출되도록 디자인되며, 점차적으로, 계속적으로 치료와 예방의 효과를 장기적으로 유지하기 위해 다른 양의 약물이 방출되도록 디자인된다. 체내에서 이런 일정수준의 약물을 유지하기 위해 약물은 체내 대사되고 체외 배출될 약물의 양으로 교체될 속도로 투약 제형으로부터 방출되어야만 한다. 활성 성분의 조절성 방출은, 이하의 예에 국한되지는 않으나, pH, 온도, 효소, 물 또는 그 외 다른 생리적 조건이나 화합물을 포함하여, 다양한 조건에 의해 자극을 받을 수 있다.

**<402>** 본 발명의 특정한 확장된 방출 제형은 구상체(spheroid) 중에 치료 또는 예방에 유효량의 화학식 (I) 내지 (XII)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매물질, 수화물, 포접화합물 (clathrate), 또는 전구약물 중의 한 화합물을 포함하며, 상기 구상체는 미세정질 셀룰로오스 및 선택적으로 에틸 셀룰로오스와 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스의 혼합물로 코팅된 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 더 포함한다. 상기 서방성 제형은 그 전문을 본 명세서에 참조한 미국 특허 제 6,274,171호에 따라서 제조될 수 있다.

**<403>** 본 발명의 특정 방출조절성 제형은 약 6 중량% 내지 약 40 중량%의 화학식 (I) 내지 (XII)로 표시되는 화합물이나, 표 1에 나타난 어느 한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 또는 전구약물 중의 한 화합물, 약 50 중량% 내지 약 94 중량%의 미세정질의 셀룰로오스, NF, 및 선택적으로 약 0.25 중량% 내지 약 1 중량%의 하이드로록시프로필메틸 셀룰로오스, USP를 포함하고, 여기서 구상체는 에틸 셀룰로오스와 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함하는 필름 코팅 조성물로 코팅된다.

**<404> 비경구용 투약 제형 (PARENTERAL DOSAGE FORMS)**

비경구용 투약 제형은, 이하의 예에 국한되지는 않으나, 피하, 정맥 내 (볼루스 주사 포함), 근육 내, 및 동맥 내를 포함하는 다양한 경로로 환자에게 투여된다. 비경구용 제형의 투여는 대표적으로 오염 물질에 대한 환자의

자연적 방어의 우회로이기 때문에, 비경구용 투약 제형은 바람직하게 무균상태이거나 환자에게 투여하기 전에 무균상태일 수 있다. 비경구용 투약 제형의 예로는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 즉석 주사용 용액, 주사용의 즉석에서 약학적으로 허용 가능한 운반체에 용해되거나 혼탁되는 건조 물질, 즉석 주사용 혼탁액, 에멀젼을 포함한다.

**<406>** 본 발명의 비경구용 투약 제형에 사용될 수 있는 적합한 운반체는 당 기술분야의 통상의 기술자에게는 자명하다. 그 예로는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 주사 USP용 물; 이에 한정되지는 않으나, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액(포도당 주사), 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 젖당함유 링거 주사액과 같은 수용성 운반체; 이에 한정되지는 않지만, 에틸 알콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 폴리프로필렌글리콜과 같은 수-혼화성 운반체; 및 이에 한정되지는 않지만, 옥수수유, 목화씨유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 및 벤질 벤조에이트와 같은 비수용성 운반체가 있다.

**<407>** 본 명세서에 기술된 하나 또는 그 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물을 본 발명의 비경구용 투약 제형에 또한 포함될 수 있다.

#### 경피, 국부, 및 점막 투약 제형

**<409>** 본 발명의 경피, 국부, 및 점막 투약 제형은 이하의 예에 국한되지는 않지만, 안구 용액, 스프레이, 에어로졸, 크림, 로션, 고약(연고), 젤, 용액, 에멀젼, 혼탁액, 또는 그 외 이 분야의 통상의 기술자에게 자명한 다른 제형을 포함한다. 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 참조하라. 구강 내의 점막 조직 치료에 적합한 투약 제형은 구강청정제나 구강 젤의 형태로 제조될 수 있다. 나아가, 경피성 투약 제형은 원하는 양의 활성 성분의 침투를 위해 피부에 부착하거나 일정한 시간 동안 착용이 가능한 "저장형"과 "기질형" 패치를 포함한다.

**<410>** 본 발명에서 포함하는 적합한 부형제(예를 들어, 운반제와 희석제)와 경피, 국부, 점막 투여 형태에 사용될 수 있는 그 외 다른 물질들은 제약분야에서의 통상의 기술자에게 자명하며, 소정의 약학적 조성물과 투약 제형이 응용될 특정 조직에 따라 달라진다. 이러한 사실을 염두에 두고, 전형적인 부형제는, 무독성이며 약학적으로 허용가능한 로션, 텅크제, 크림, 에멀젼, 젤, 또는 연고를 형성하는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유, 그리고 및 이들의 조합을 포함한다. 필요에 따라 수분제나 습윤제도 약학적 조성물과 투약 제형에 첨가될 수 있다. 상기 추가적 성분의 예는 이 분야의 통상의 기술자에게는 자명하다. (참고: 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA.)

**<411>** 치료되어야 할 특정 조직에 의존하기 때문에 추가 성분은 본 발명의 활성 성분으로 치료함에 있어서 미리, 함께 또는 차후에 사용될 수 있다. 예를 들어 침투 강화제(penetration enhancers)는 조직에 활성 성분을 운반하는 것을 돋는데 사용될 수 있다. 적합한 침투 강화제는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 아세톤; 에탄올, 올레일, 및 테트라하이드로퓨릴과 같은 다양한 알콜; 디메틸 술포시드와 같은 알킬 술포시드; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐피롤리돈과 같은 피롤리돌; 콜리돈 등급(Kollidon grades) (포비돈, 폴리비돈); 우레아; 및 트윈 80(폴리소르베이트 80), 스팬 60 (Span 60, 소르비탄 모노스테아레이트)와 같은 다양한 수용성 또는 비수용성 당에스테르(sugar ester)를 포함한다.

**<412>** 약학적 조성물 또는 투약 제형의 pH와 약학적 조성물 또는 투약 제형이 응용될 조직의 pH는 한가지 또는 그 이상의 활성 성분의 전달을 증가시키기 위해 조절된다. 이와 유사하게, 용매 담체 (carrier)의 극성, 용매 담체의 이온 강도, 또는 강성은 전달의 증가를 위해 조절될 수 있다. 스테아르산과 같은 화합물을 전달을 증가시킬 수 있도록 한가지 또는 그 이상의 활성 성분의 친수성과 친지질성을 유리하게 바꾸기 위해 약학적 조성물과 투약 제형에 부가될 수 있다. 이러한 면에서 스테아르산염은 제형에서 지질 운반체로, 에멀젼화제 또는 계면활성제로, 및 전달강화제나 투과강화제로서의 역할을 한다. 또한 활성 성분의 다른 염, 수화물, 용매화물은 결과 조성물의 특성을 조절하기 위해 사용될 수 있다.

#### 복합치료법 (COMBINATION THERAPY)

**<414>** 면역억제나 염증 상태 및 면역질환을 치료 또는 예방하는 방법은 본 발명의 화합물, 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분의 유효한 양을 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 추가로 더 포함한다. 상기 활성 약물은 면역억제나 염증 상태 또는 면역질환에서 종래 사용되어 온 약물을 포함한다. 이런 기타 활성 약물은 본 발명의 화합물과 함께 복합적으로 투여됐을 때 다른 장점이 있을 수 있다. 예를 들어, 기타 치료 약물들은, 이에 한정되지 않

고, 스테로이드, 비스테로이드 항염증제, 항히스타민제, 진통제, 면역억제제, 및 이들의 적합한 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 복합치료법에 있어서 본 발명의 화합물 및 기타 약물 둘 다 대상(예를 들어 인간, 수컷 또는 암컷)에게 종래의 방법으로 투여된다. 상기 약물은 단일 투약 제형이나 분리된 투약 제형으로 투여될 수 있다. 상기 기타 치료 약물과 투약 제형의 유효량은 이 분야의 통상의 기술자에게는 자명하다. 상기 기타 치료 약물의 최적의 유효량의 범위를 결정하는 것은 통상의 기술자에게는 잘 알려져 있다.

<415> 본 발명의 또 다른 치료 약물이 대상에게 투여되는 한 실시예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 상기 기타 치료 약물이 투여되지 않았을 때의 유효량보다 적은 량이다. 또 다른 실시예에서, 상기 종래 약물의 유효량은 본 발명의 화합물이 투여되지 않았을 때의 유효량보다 적다. 이 경우, 어느 한 약물의 높은 복용량으로 인한 원하지 않는 부작용이 최소화될 수 있다. 다른 잠재적인 가능성(개선된 투약요법 제한 없음 및/또는 감소된 약물비용 포함)은 이 분야의 통상의 기술자에게는 명백할 것이다.

<416> 자가 면역 및 염증 상태와 관련된 한 실시예에서, 상기 기타 치료 약물은 스테로이드나 비스테로이드 항염증제일 수 있다. 특히 유용한 비스테로이드 항염증제는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플루비프로펜 (flurbiprofen), 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 뮤로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜산, 플루프로펜, 부클록스산, 인도메타신, 술린닥, 툴메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 크리다낙, 옥스피낙(oxpinac), 메페나믹산, 메클로메나믹산, 플루페나믹산, 니플루미산, 틀페나믹산, 디플루리살 (diflurisal), 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄, 이소시캄; 아스피린, 살리실산 나트륨, 트리살리실산 콜린마그네슘, 살사레이트, 디플루니살 (diflunisal), 살리실살리실산 (salicylsalicylic acid), 술파살라진, 및 올살라진을 포함하는 살리실산 유도체; 아세트아미노펜 및 페나세틴을 포함하는 파라-아미노페놀 유도체; 인도메타신, 술린닥, 및 에토돌락을 포함한 인돌 아세트산과 인덴 아세트산; 툴메틴, 디클로페낙, 및 케토로락을 포함한 헤테로아릴 아세트산; 메페나믹산과 메크로페나믹산을 포함한 안트라닐산 (페나메이트); 옥시캄 (피록시캄, 테녹시캄)과 피라졸리딘디온 (pyrazolidinediones) (페닐부타존, 옥시펜타르타존)을 포함한 에놀산; 및 나부메톤을 포함하는 알카논 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 혼합물을 포함한다. NSAID 의 더 자세한 설명을 위해 참고문헌에 전문이 첨부된 *Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>th</sup> ed 1996) 그리고 *Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)를 참고하라.

<417> 특히 알레르기성 질환에 관련하는, 상기 기타 치료 약물은 항히스타민일 수 있다, 유용한 항히스타민제는, 이하의 예에 국한되지는 않지만, 로라티딘, 세티리진, 펙소페나딘 (fexofenadine), 테슬로라티딘 (desloratidine), 디펜히드라민, 클로르페니르아민, 클로르시클리진, 피릴아민, 프로메타진, 터페나딘 (terfenadine), 독세핀 (doxepin), 카르비녹스아민, 클레마스틴, 트리펠렌아민 (tripelennamine), 브롬페니르아민 (brompheniramine), 히드록시진, 시클리진, 메클리진, 싸이프로헵타딘, 페닌다민 (phenindamine), 아크리바스틴, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 및 이의 화합물을 포함한다. 항히스타민제의 더 자세한 설명은 *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (2001) 651-57, 10<sup>th</sup> ed) 참조하라.

<418> 면역억제제는 글루코코르티토이드, 코르티코스테로이드 (프레드니손 또는 솔루메드롤과 같은), T 세포 차단제 (씨클로스포린 A와 FK506과 같은), 퓨린 유사체 (아자티오프린 (이뮤란)과 같은), 피리미딘 유사체 (시토신 아라비노시드와 같은), 알킬화제 (질소 머스터드, 페닐알라닌 머스터드, 부슬판 및 시클로포스포아미드와 같은), 엽산 길항제 (아미놉테린과 메토트렉사트와 같은), 항생제 (라파마이신, 액티노마이신 D, 미토마이신 C, 퓨라마이신, 및 클로람페니콜과 같은), 인간 면역글로불린 G (human IgG), 항림프구글로불린 (ALG), 그리고 항체 (항-CD3 (OKT3)와 같은), 항-CD4 (OKT4), 항-CD5, 항-CD7, 항-IL-2 수용체, 항-알파/베타 TCR, 항-ICAM-1, 항-CD20 (리투잔, Rituxan), 항- IL-12 및 면역독소 항체와 같은)를 포함한다.

<419> 이 분야의 통상의 기술자는 전술한 복합치료법과 기타 유용한 복합 치료법을 이해하고, 이의 우수성을 인식할 것이다. 상기 복합 치료법의 잠정적 장점은 상이한 효과적인 면, 유독성을 지닌 부작용의 최소화를 위해 각각의 활성 성분을 더 소량으로 사용 가능성, 효력에 있어서 상승적 향상, 향상된 투여 또는 사용의 용이성 및/또는 화합물의 제제나 제형 비용의 전반적 감소를 포함한다.

## &lt;420&gt; 기타 구현예

본 발명의 화합물은 연구수단으로 사용될 수 있다 (예를 들어 다른 잠정적 CRAC 억제제, 또는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , 및/또는 INF- $\gamma$  억제제의 평가를 위한 양성 대조군으로서). 본 발명의 상기 화합물과 조성물의 이러한 용도 및 구현예 및 본 발명의 조성물은 이 분야의 통상의 기술자에게는 자명하다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 제조를 다음의 실시예를 참조로 하여 더욱 상세히 설명될 것이다. 물질과 방법에 있어서 본 발명의 목적과 이익을 벗어나지 않는 범위 내에서 당 분야의 통상의 기술자에 의해 많은 변형이 가능함은 자명하다. 다음의 실시예는 본 발명을 이해를 돋기 위하여 기술하는 것 일 뿐, 기술된 본 발명 및 청구범위를 특별히 제한하고자 하는 것은 아니다. 지금 현재 알려져 있거나 또는 후에 개발될 모든 등가물의 치환을 포함하며, 본 발명의 기술 분야의 통상의 기술 범위 내의 다양한 변형 그리고 및 제형 변화 또는 실험 디자인의 조그마한 변화는 본 명세서에 포함된 발명의 범위 내에 속하는 것으로 해석된다.

## 실시예

## &lt;424&gt; 실험의 이론적 근거

본 이론에 의해 한정하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 CRAC 이온 채널을 억제하여 염증반응과 면역반응에 관여하는 IL-2 및 기타 주요 사이토카인의 생산을 억제하는 것으로 알려져 있다. 다음의 실시예는 이러한 성질을 증명한다.

## &lt;426&gt; 실험재료 및 일반적 실험방법

하기에 사용되는 시약과 용매는 미국 위스콘신주 밀워키에 소재하는 알드리치 화학회사 (Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA))와 같은 상업적 공급자로부터 구할 수 있다.  $^1\text{H-NMR}$  과  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼은 Varian 300MHz NMR 분광계를 사용하여 기록되었다. 중요한 피크는 하기의 순서 표시된다:  $\delta$  (ppm): 화학적 이동, 다중성 (s, 단일(singlet); d, 이중(doublet); t, 삼중 (triplet); q, 사중 (quartet); m, 다중 (multiplet); br s, 광범위 단일(broad singlet), Hertz (Hz)의 커플링 상수 및 양성자 수.

## &lt;428&gt;

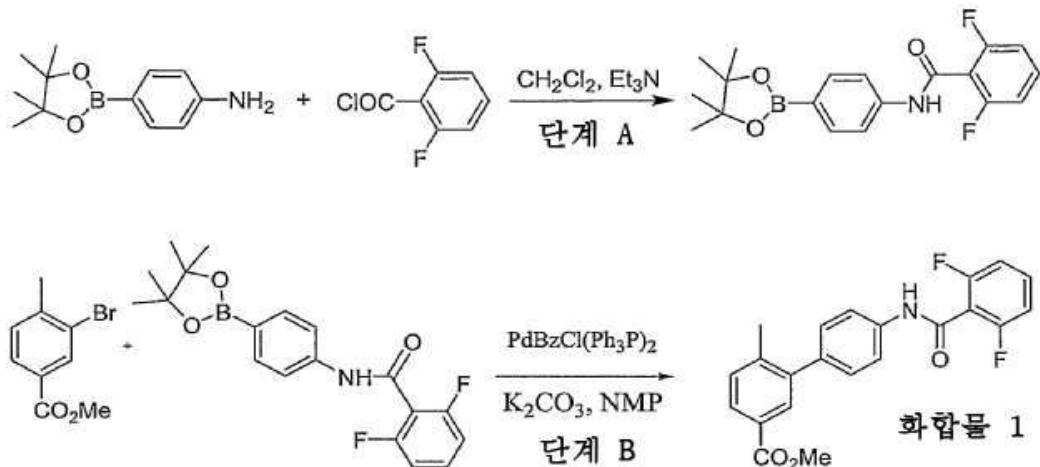
<429> 패치 클램프 실험은 21-25°C에서 단단히 밀봉된 전세포 (the tight-seal whole-cell) 배치에서 수행된다. 고해상도의 전류 기록은 컴퓨터를 기반으로 하는 패치클램프 증폭 시스템 (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Germany)에 의해 얻었다. 표준 세포내 용액을 충진 후의 패치 피펫은 2M $\Omega$  내지 4M $\Omega$ 의 저항을 가진다. 전세포 배치를 얻은 즉시, 지속시간 50 내지 200ms의 -100mV 내지 +100 mV의 전압 범위에 걸친 전압 경사를 0.5 Hz 비율로 300 내지 400초 동안 전달되었다. 글루타메이트를 세포 내 음이온으로 사용한 경우, 모든 전압은 10 mV의 외부와 내부 용액 사이의 액간 접촉전위(liquid junction potential)로 보정되었다. 전류는 2.9 kHz에서 필터하고 10  $\mu\text{s}$  간격으로 계수화되었다. EPC-9의 자동 전기용량보상(automatic capacitance compensation)을 사용하여 각 전압 램프 전에 용량성 전류(Capacitive currents) 및 직렬 저항(series resistance)이 측정되었고 보정되었다. 저해상도의 일시적 막전류 발생은 개별적 경사전류 기록으로부터 -80 mV 또는 +80 mV에서의 전류 증폭을 구하여 평가되었다.

## &lt;430&gt; 실시예 1: 본 발명의 대표적 예로 들 수 있는 화합물의 합성

<431> 화합물 1: 4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복시산 메틸 에스테르

&lt;432&gt;

반응식I



&lt;433&gt;

<434> 단계 A: 건조된 DCM 내의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐아민 (5.2g, 24m몰) 및 TEA (5mL)의 교반된 용액에, 0°C에서 2,6-디플루오로-벤조일 클로라이드 (3.0mL, 24m몰)를 한방울씩 첨가되었다. 혼합물은 2시간 걸쳐 상온으로 한 후, 물(2× 100mL)로 세척되고 건조하였다. 용매의 제거로 하얀 고체의 2,6-디플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-벤즈아미드 (8.4g, 23m몰)을 수득하였다.

&lt;435&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.8 (d, 2H, J=8), 7.7 (br, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (t, 2H, J = 9), 1.35 (s, 12H); ESMS 이론치: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 359.1; 실험치: 360.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;436&gt;

단계 B: 1-메틸 피롤리디논 (NMP) (5mL) 중 2,6-디플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-벤즈아미드 (359mg, 1m몰), 3-브로모-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (228mg, 1m몰), 벤질(클로로)비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (38mg, 0.05m몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690mg, 5m몰)의 혼탁액은 진공으로 탈가스화되고, 10시간동안 120°C에서 가열되었다. 상온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (EtOAc) (200mL)이 첨가되었고, 혼합물은 물(60mL×3)로 세척되었다. 상기 에틸 아세테이트는 증발되고, 화합물 1 (286mg, 수율 75%)을 얻기위해 잔여물은 실리카겔 (헥산:에틸아세테이트) 상에 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

&lt;437&gt;

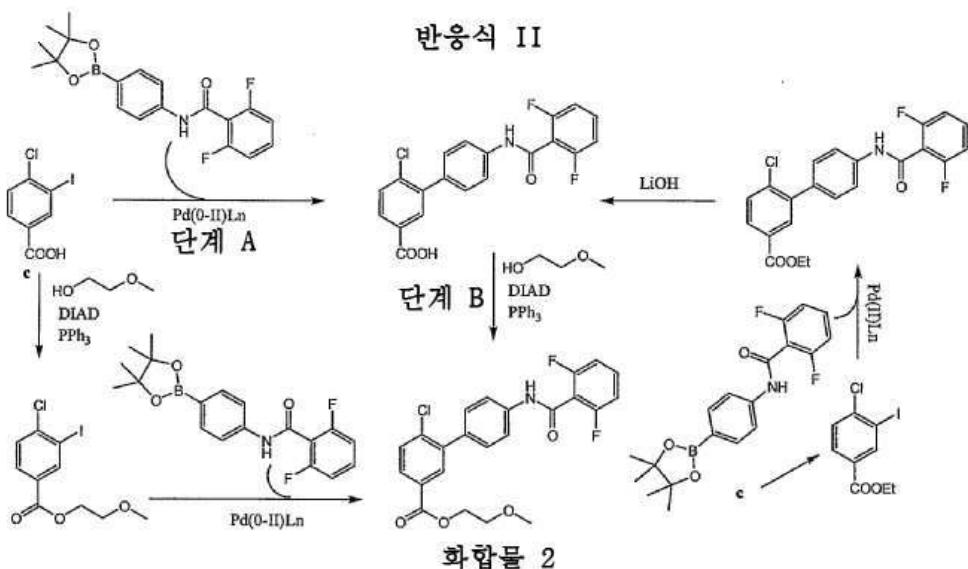
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.96-6.95 (m, 10H), 3.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ESMS 이론치: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 381.12; 실험치: 382.1 (M+H)

&lt;438&gt;

화합물 2: 6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-카복시산 2-메톡시-에틸 에스테르

&lt;439&gt;

반응식 II



&lt;440&gt;

&lt;441&gt;

단계 A: NMP (4mL) 중 2,6-디플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-벤즈아미드 (0.35g, 1m몰), 4-클로로-3-아이오도-벤조산 (c) (0.28g, 1m몰),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (80mg, 0.1m몰), 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.14g, 1m몰)의 혼합물은 24시간동안 질소하에  $130^\circ\text{C}$ 에서 교반되었다. 냉각시킨 후, 그 혼합물은 얼음물 (50mL)에 넣었다. 결과물로 나온 침전물은 여과(filtration)에 의해 회수되고, 그리고나서, 물로 세척되었다. 고체 물질은 건조되었고, DCM에 용해되었으며, 용해되지 않은 물질은 걸러내었다. 0.12g (30%)의 순수한 산물, 6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-카복실산은 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc에서 EtOAc/MeOH)에 의해 얻어졌다.

&lt;442&gt;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30 (t, 2H,  $J=7$ ), 7.40–8.15 (m, 9H); ESMS 이론치:  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ : 387.0; 실험치: 388.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;443&gt;

단계 B: 드라이(dry) THF (0.5 mL) 내의 6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-카복시산 (13mg, 36u몰), 2-메톡시-에탄올 (2.6 mg, 36 u몰), 및 트리페닐포스핀 ( $\text{PPh}_3$ ) (10 mg, 38 u몰)의 교반된 용액에 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD) (8mg, 38u몰)가 첨가되었다. 결과물로 나오는 황색 용액은 4시간 동안 상온에서 교반되었다. 용매의 제거후에, 정제되지 않은 물질은 실리카겔 크로마토그래피 (헥산에서 30% 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 오프-백색 분말 (off-white powder)의 13.4mg (90% 수율)의 목적 물질인 6-클로로-4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-비페닐-3-카복시산 2-메톡시-에틸 에스테르를 수득하였다.

&lt;444&gt;

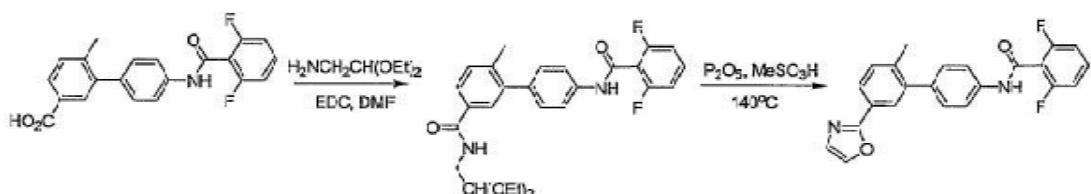
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.40 (s, 3H), 3.70 (t, 2H,  $J=6$ ), 4.45 (t, 2H,  $J=6$ ), 7.01 (t, 2H,  $J=8$ ), 7.38–7.62 (m, 4H), 7.75 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.85 (s, 1H), 7.95 (d, 1H,  $J=8$ ), 8.05 (s, 1H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_4$ ): 445.2; 실험치: 446.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;445&gt;

화합물 3: 2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드

&lt;446&gt;

반응식 III



&lt;447&gt;

&lt;448&gt;

화합물 1을  $\text{LiOH}$  용액에서 가열함으로써 가수분해하여 4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복시산을 얻었다. 드라이 DMF (5mL) 중에 4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복시산 (800mg,

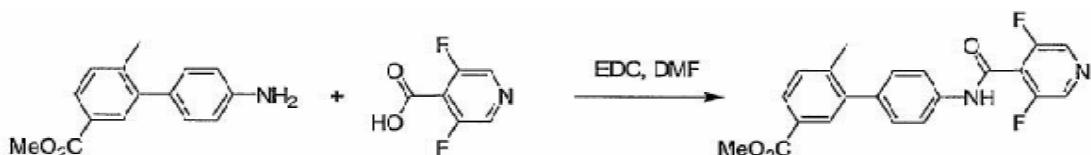
2.2m몰), 2,2-디에톡시-에틸아민 (0.32mL, 2.2m몰) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC) (5mL)을 24시간동안 실온에서 교반하였다. 그 혼합물은 물(20mL)로 희석되고, 에틸 아세테이트(EtOAc) (2X 20mL)로 추출하였다. 유기 추출물은 물로 세척되고, 건조되었다. 무색 오일(0.68g)으로써, 4'-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-6-메틸-비페닐-3-카복시산(2,2-디에톡시-에틸)-아미드를 얻기 위해, 농축된 유기층의 획득된 오일은 플래쉬 크로마토그래피화된 실리카겔에 의해 정제되었다.

<449> 상기 오일은  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (6mL) 내에  $\text{P}_2\text{O}_5$  (1g)의 용액으로 처리하였고, 4시간동안 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지하였다. 그 혼합물은 열음에 부어져서,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 중성화되고, EtOAc (2X 50mL)로 추출되었다. 노란색 고체로써, 2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드 (0.50g)를 얻기 위해, 유기층에 농축되어 얻어진 오일은 플래시 크로마토그래피화된 실리카겔에 의해 정제되었다.

<450>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 10.96 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (t, 2H,  $J=9$ ), 2.32 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ): 390.1; 실험치: 391.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<451> 화합물 4: 4'-[3,5-디플루오로-피리딘-4-카보닐]-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸 에스테르

<452> 반응식 IV



<453>

<454> 드라이 디메틸포름아미드 (DMF) (12mL) 내에 4'-아미노-6-메틸-비페닐-3-카복시산 메틸 에스테르 (0.50g), 3,5-디플루오로-이소니코틴산 및 EDC (0.80g)의 혼합물은 3시간동안 상온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 물(40mL)로 희석되고, EtOAc (2X 50mL)로 추출되었다. 흰색 고체로써 4'-[3,5-디플루오로-피리딘-4-카보닐]-아미노]-6-메틸-비페닐-3-카복실산 메틸 에스테르 (0.45g)를 얻기 위해, 유기층의 농축된 부분에 얻어진 오일은 실리카겔 상에 플래시(flash) 크로마토그래프되었다.

<455>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.6 (br, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.9 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.7 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.4 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ): 382.1; 실험치: 383.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

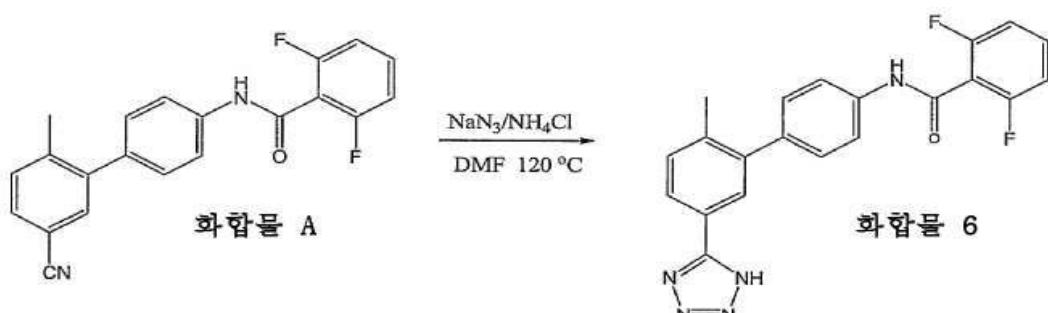
<456> 화합물 5: N-[4-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-2,6-디플루오로-벤즈아미드

<457> 화합물 5는 3-브로모-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르가 3-브로모-5-클로로-2-메톡시피리딘으로 교체되는 것을 제외하고는 화합물 1과 유사한 방법으로 제조되었다.

<458>  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.21 (s, 1H), 7.88-6.95 (m, 7H), 6.73 (s, 1H), 3.93 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ): 374.06; 실험치: 375.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<459> 화합물 6: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드;

<460> 반응식V



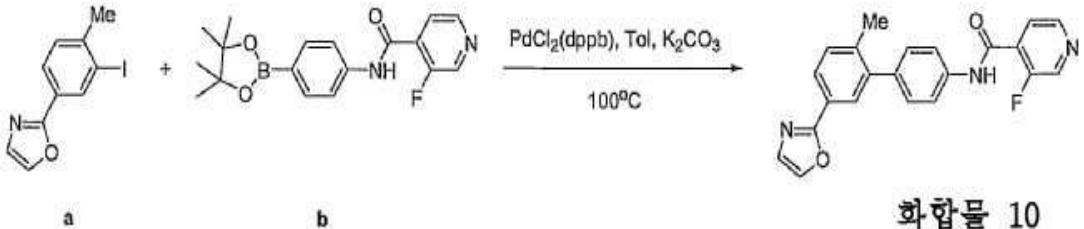
<461>

<462> N-(5'-시아노-2'-메틸-비페닐-4일)-2,6-플루오로-벤즈아미드(화합물 A)는 3-브로모-4-메틸-벤조산 에틸 에스테르를 2-브로모-4-시아노-톨루엔으로 교체되는 것을 제외하고는 화합물 1과 유사한 방법으로 제조되었다. DMF (5ml) 중 화합물 A (348mg 1m몰), 소디움 아지드 (78mg, 1.2m몰), 및 암모늄 클로라이드 (65mg, 1.2m몰)의 혼합물은 교반되고, 10시간동안 120°C에서 가열되었다. 상온까지 그 반응 혼합물을 냉각시킨 후, EtOAc (200ml)가 첨가되었고, 그 혼합물은 물(60ml X 3)로 세척되었다. EtOAc층은 농축되었고, 오프-백색 고체로써 산물인 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드를 얻기 위해, 잔여물은 실리카겔 크로마토그래피 (헥산:EtOAc, EtOAc:MeOH)하였다.

<463>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.96-6.97 (m, 10H), 2.37 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ ): 391.12; 실험치: 392.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<464> 화합물 10: 3-플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드

<465> 반응식 VI



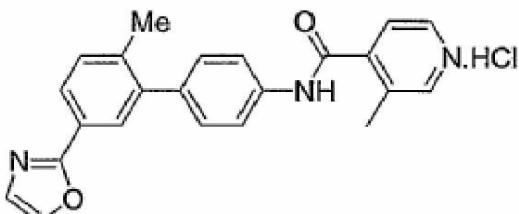
화합물 10

<466>

<467> 툴루엔 (5mL) 내의 비스(벤조니트릴)디클로로팔라듐 (0.03m몰) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)-부탄 (dppb, 0.03m몰)을 30분동안 질소하에서 교반시켰다. 2-(3-아이오도-4-메틸-페닐)-옥사졸 (a, 1.0m몰) 및 3-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보로란-2-일)-페닐]-이소니코틴아미드 (b, 1.0m몰)이 첨가되었고, 포타슘 카보네이트 용액 (1M, 1.0mL) 및 에탄올 (0.2mL)이 첨가되었고, 그 혼합물은 12시간동안 90°C에서 가열하였다. 흰색 고체로써 (0.8m몰) 3-플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드(화합물 10)를 얻기 위해, 그 혼합물은 실리카겔에 로딩되었고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

<468>  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.7 (m, 2H), 8.4 (br, 1H), 8.1 (t, 1H,  $J=6$ ), 8.0 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ): 373.1; 실험치:  $374.1\text{ (M}+\text{H}\text{)}^+$ .

<469> 화합물 7: 3-메틸-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-1-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, 하이드로클로라이드

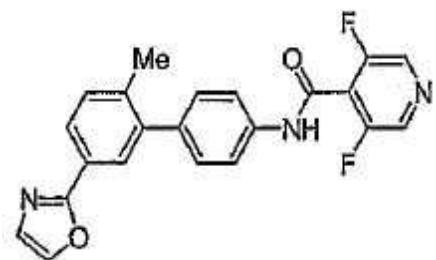


<470>

<471>  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 10.65 (br, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.8 (m, 4H), 7.4 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ): 405.1; 실험치:  $370.1\text{ (M-C1)}^+$ .

&lt;472&gt;

화합물 11: 3,5-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴-아미드

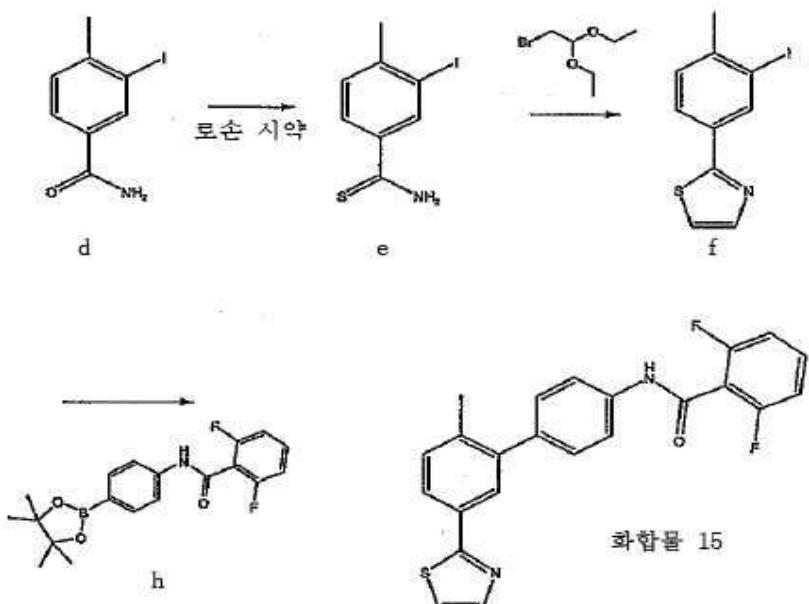


&lt;473&gt;

<474>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.47 (s, 2H), 8.2 (br, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ): 391.1; 실험치: 392.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;475&gt; 화합물 15: 2,6-디플루오로-N-(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드

### 반응식 VII



&lt;476&gt;

<477> 벤젠 (700ml) 내에 화합물 d (10g)의 혼탁액에 로순 시약 (20g)을 첨가하고, 반응을 100°C 오일 바스( oil bath)에서 8분동안 리플렉스하였다. 혼합물은 실리카겔 퍼넬로 필터링되었고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)로 녹여서 분리되었고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 (5:1 헥산:에틸아세테이트) 정제되어, 화합물 e (5.3g)가 얻어졌다.

&lt;478&gt;

THF (무수) (50ml) 중 화합물 e (5.3g) 용액에, 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 (10ml)가 첨가되었고, 그 혼합물은 24m 시간동안 리플렉스(reflux)되었다 (TLC에 의해 체크). 용매들은 증발되었고, 잔여물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어, 화합물 f (2.8g)를 얻어졌다.

&lt;479&gt;

톨루엔 (100ml) 중 화합물 f (300mg)의 혼탁액에 화합물 h (360mg), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (160mg), 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (900 $\mu\text{l}$ ), 및 에탄올 (150 $\mu\text{l}$ )이 첨가되었다. 이 반응은 10시간동안 100°C에서 진행되었다 (TLC에 의해 체크). 그 혼합물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 직접 적용되어, 화합물 15 (315mg)가 얻어졌다.

&lt;480&gt;

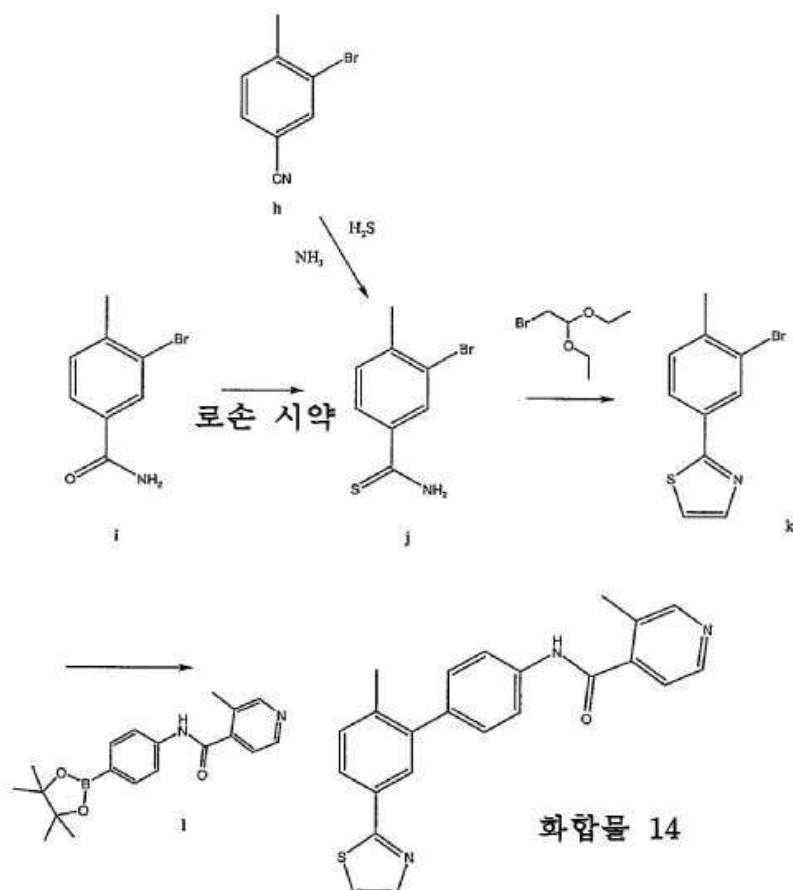
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79-6.92 (m, 12H), 2.32 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ): 406.10; 실험치: 407.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;481&gt;

화합물 14: 3-메틸-N-(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드

&lt;482&gt;

반응식 VIII



&lt;483&gt;

&lt;484&gt;

$\text{NH}_3$  (3당량)를 포함하는 메탄올 100ml 중 h 화합물 (2g)의 용액에, 2시간동안  $\text{H}_2\text{S}$ 로 거품이 일게하였고, 10시간 동안 그대로 놔둔 후, 그 용매는 증발시키고 정제되지 않은 j 화합물이 얻어졌다, j 화합물은 다음단계를 위해 즉시 이용되었다.

&lt;485&gt;

또 다른 방법으로, j 화합물은 다음과 같이 제조가능하다. 벤젠 700ml 중 i 화합물 (10g)의 교반된 혼탁액에 로손 시약 (lawesson's reagent) (20g)을 첨가하였다. 그 반응은 100°C 오일 바스(oil bath)에서 8분동안 리플렉스되었다. 그 혼합물은 실리카겔 편넬에 여과되었고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (1:1)로 희석되었고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (5:1 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 화합물 j는 얻어졌다 (5.3g).

&lt;486&gt;

THF (무수, 50ml) 중 화합물 j (5.3g)의 교반된 용액에, 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 (10ml)가 첨가되었다. 그 혼합물은 리플렉스(reflux)되었고, 반응이 완성될때 TLC에 의해 측정되었다. 24시간 후에, 용매들은 증발되었고, 잔여물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어, 화합물 k (3.5g)가 얻어졌다.

&lt;487&gt;

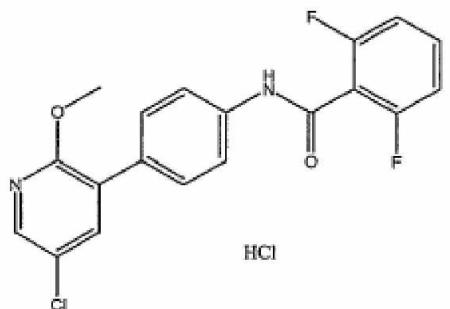
톨루엔 (500ml) 중 화합물 k (2.5g)의 교반된 혼탁액에 화합물 1 (3.4g), 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) (1.6g), 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7.5ml), 및 에탄올 (12.5ml)이 첨가되었다. 이 반응은 10시간동안 115°C에서 진행되었다 (TLC에 의해 체크). 상온으로 냉각시킨 후, 그 혼합물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해, 화합물 14 (3.1g)가 얻어졌다.

&lt;488&gt;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}_1$ )  $\delta$  (ppm). 8.53 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=4.2$ , 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82-7.22 (m, 10H), 2.50 (s, 3H). 2.32 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ ): 385.12; 실험치: 386.1. ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<489>

화합물 8: N-[4-(5-클로로-2-케톡시-페리딘-3-일)-페닐]-2,6-디플루오로-벤즈아미드, 하이드로클로라이드



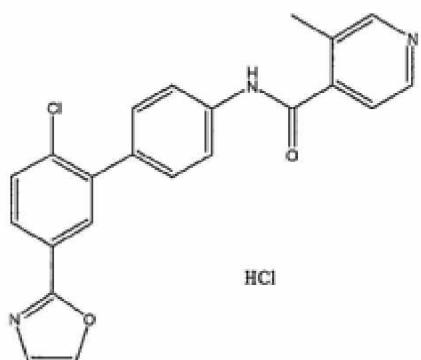
<490>

<491>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm), 8.25 (s, 1H), 8.84–7.13 (m, 7H), 7.01 (s, 1H), 4.02 (s, 3H). ESMS ◊이론치 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) : 410.04; 실험치 : 375.1 (M+H-HCl)<sup>+</sup>.

<492>

화학물 17: 3-메틸-N-(2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-아노니코팅-아미드. 하이드록로라이드



<493>

194

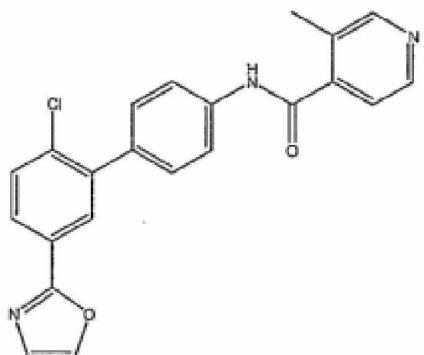
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm), 8.95 (s, 1H), 8.87-7.51 (m, 10H), 2.63 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 425.07; 실험치: 390.1 (M+H-HCl)<sup>+</sup>

405

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm), 10.95 (s, 1H), 8.87–8.73 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.01–7.42 (m, 8H), 7.41 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

<496>

화합물 16: 3-메틸-N-(2'-클로로-5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드

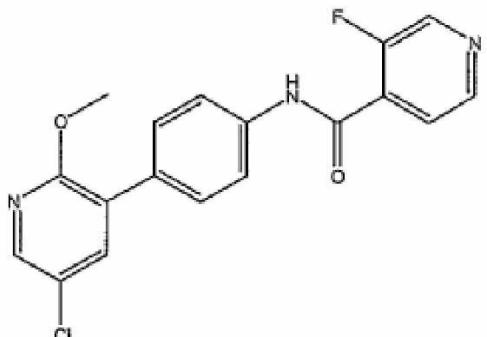


≤497≥

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm), 10.62 (s, 1H), 8.60-7.43 (m, 10H), 7.41 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), . ESMS ◊론치  
(C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 389.09; 실험치: 390.1 (M+H)<sup>+</sup>

<499>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 10.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=4.1$ , 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96–7.42 (m, 8H), 7.40 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). ESMS 셀론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ): 389.09; 실험치: 390.1.  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

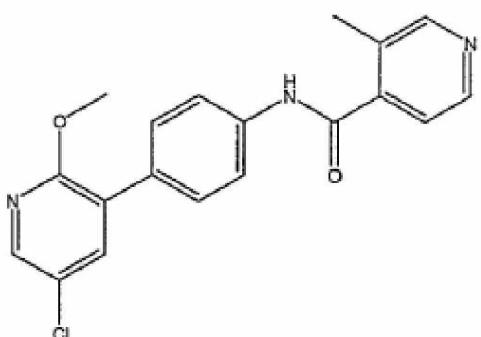
<500> 화합물 19: 3-풀루오로-N-[4-(5-클로로-2-메톡시-페리딘-3-일)-페닐]-이소니코틴아미드



<501>

<502>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 8.69–7.40 (m, 8H), 6.76 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). ESMS 츠론치 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ ): 357.07; 실험치: 358.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

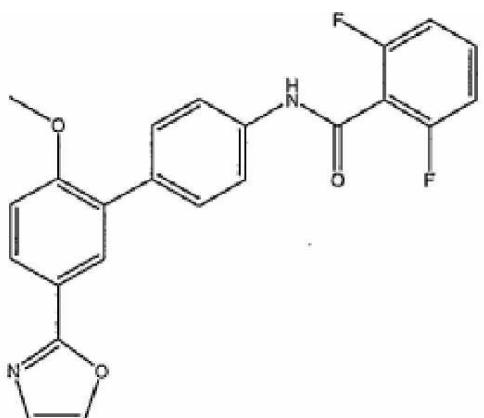
<503> 화합물 18: 3-메틸-N-[4-(5-클로로-2-메톡시-페리딘-3-일)-페닐]-이소니코틴아미드



<504>

<505>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 8.569–7.27 (m, 8H), 6.765 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ESMS  $\circledast$ 론치 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ): 353.09; 실험치: 354.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<506> 회화풀 13: 2.6-디풀루오로-N-(2'-메톨시)5'-옥사졸-2-일-비페닐-4-일)-벤즈아미드



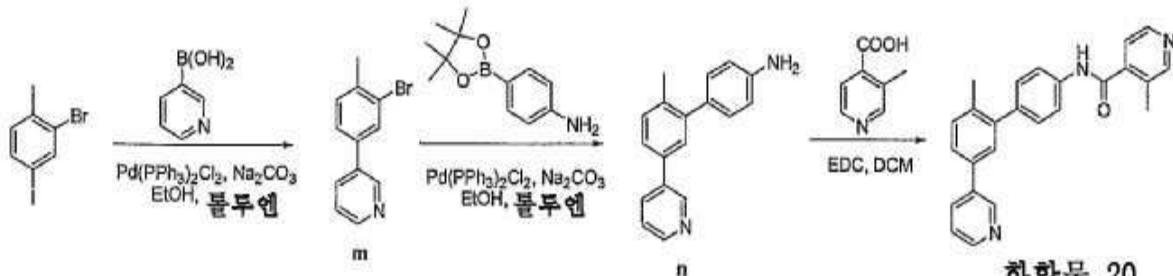
<507>

$^{1}\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.73–6.93 (m, 11H), 3.84 (s, 3H).  $\text{ESMS}$   $\text{m/z}$  (C<sub>29</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):

406.11; 실험치: 407.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<509> 화합물 20: 3-메틸-N-[5'-(페리딘-3-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

<510> 반응식 IX



화합물 20

<511>

<512> 툴루엔 (8m1) 중 2-브로모-4-아이오도-톨루엔 (500mg, 1.69m몰), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) ( $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , 175mg, 0.25m몰), 및 3-페리딘보론산 (200mg, 1.62m몰)의 용액에  $Na_2CO_3$  (2N, 1.0mL) 및 에탄올 (1.0mL)이 첨가되었다. 교반된 혼합물은 24시간동안 밀봉된 투브에서 80°C까지 가열되었다. 용액은 상온까지 냉각되고, 물 (20m1)과 EtOAc (20m1)로 희석되었다. 유기상은  $Na_2SO_4$ 에 의해 건조 및 농축되고, 크로마토그래피에 의해 순수한 산물 m (265mg, 64%)이 얻어졌다.

<513> 스즈끼 커플링 반응 (Suzuki coupling reaction)

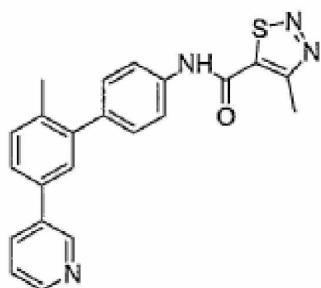
<514> 툴루엔 (4m1) 중 3-(3-브로모-4-메틸페닐)-페리딘 m (145mg, 0.58m몰), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) ( $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , 60mg, 0.09m몰), 및 4-아미노페닐보론산 피나콜 에스테르 (130mg, 0.58m몰)의 용액에  $Na_2CO_3$  (2N, 0.3mL) 및 에탄올 (0.5mL)이 첨가되었다. 교반된 혼합물은 6시간동안 80°C까지 가열되었다. 용액은 상온까지 냉각되고, 물 (10m1)과 EtOAc (10m1)로 희석되었다. 유기상은  $Na_2SO_4$ 에 의해 건조 및 농축되고, 크로마토그래피에 의해 화합물 n (90mg, 60%)이 얻어졌다.

<515> 아미드 커플링 반응

<516> DCN (3m1) 중 2'-메틸-5'-(페리딘-3-일)비페닐-4-아민 n (40mg, 0.15m몰)의 용액에 EDX (85mg, 0.45m몰), 및 3-메틸이소니코틴산 (40mg, 0.3m몰)이 첨가되었다. 용액은 6시간동안 상온에서 교반되었고, 농축되고, 크로마토그래피에 의해 화합물 20 (50mg, 88%)이 얻어졌다.

<517>  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 3H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.75 (d,  $J=8.4Hz$ , 2H), 7.49-7.26 (m, 7H), 2.47 (2, 3H), 2.34 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $C_{25}H_{21}N_3O$ ): 379.1; 실험치: 380.4 ( $M+H$ ).

<518> 화합물 21: 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복시산[2'-메틸-5'-(페리딘-3-일)-비페닐-4-일]-아미드

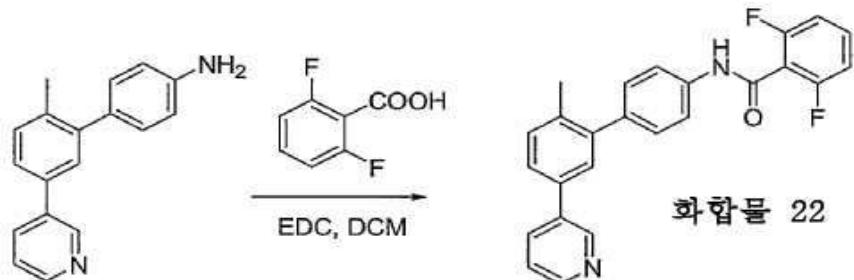


<519>

<520>  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J=2.4Hz$ , 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.52-5.34 (m, 6H), 3.00 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $C_{22}H_{18}N_4OS$ ): 386.1; 실험치: 387.2 ( $M+H$ ).

<521> 화합물 22: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(페리딘-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

<522> 반응식 X

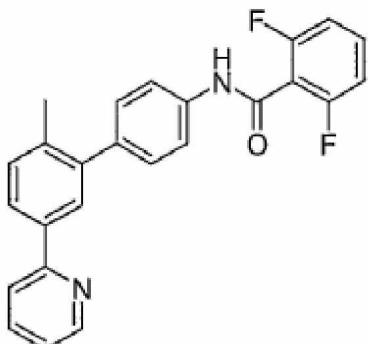


n

<523> 화합물 22는 화합물 20의 아미드 커플링 반응과 유사한 방법으로 제조되었다.

<525>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.51-7.31 (m, 7H), 7.02-6.93 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ ): 400.1; 실험치: 401.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

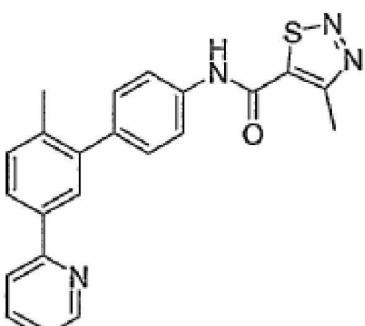
<526> 화합물 23: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(페리딘-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드



<527>

<528>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68-8.62 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82-7.64 (m, 6H), 7.41-7.16 (m, 5H), 6.99-6.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ ): 400.1; 실험치: 401.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<529> 화합물 24: 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산 [2'-메틸-5'-(페리딘-2-일)-비페닐-4-일]-아미드

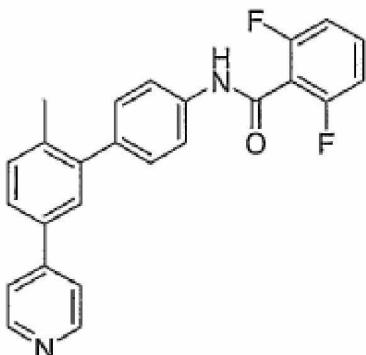


<530>

<531>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67-8.64 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84-7.63 (m, 5H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ ): 386.1; 실험치: 387.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<532>

화합물 30: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(피리딘-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

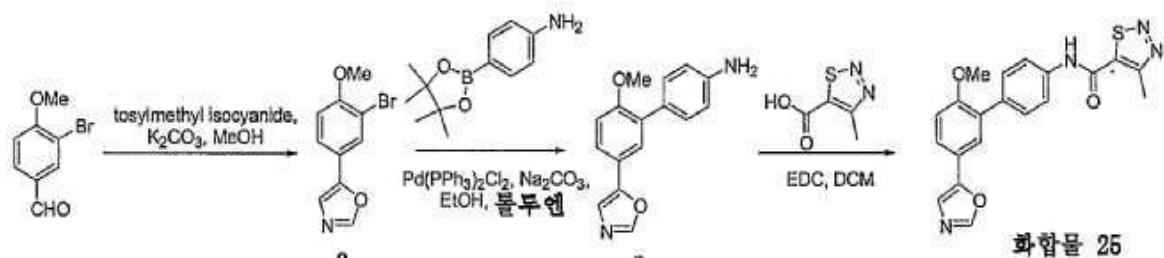


<533>

<534>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63–8.58 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.77–7.36 (m, 10H), 7.04–6.96 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); ESMS 츠론치 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ ): 400.1; 실험치: 401.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<535> 화 험 물 25: 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산 [2'-메톡시-5'-(옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드

<536>



<537>

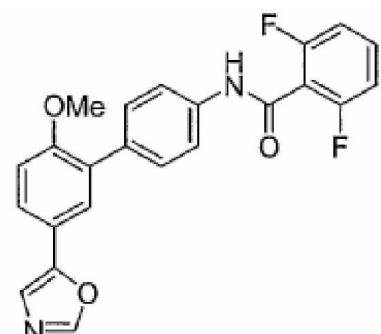
<538> 메탄올 (4mL) 중 3-브로보-4-메톡시벤즈알데하이드 (200mg, 0.93m몰)의 혼합된 용액에, 토실메틸이소시아니드 (200mg, 1.02m몰), 및  $K_2CO_3$  (260 mg, 1.88m몰)이 첨가되었다. 반응은 5분동안 상온에서 교반되었고, 밀봉된 뷰트에서 80°C까지 가열되었다. 30분 후에, 그 용액은 상온까지 냉각되고, 농축되었다. 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)옥사졸 (o) (190mg, 80%)를 컬럼 크로마토그래피에 채웠다. 후속 과정은 화합물 20의 스스끼 반응 및 아미드 커플링 반응과 유사한 과정으로 화합물 25가 제조되었다.

539

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.74–7.65 (m, 4H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S): 392.1; 실험치: 393.1 (M+H).

<540>

화학물 27: 2-6-디플루오로- $N$ -(2'-메틸-5'-(올사졸-5-일)-비페닐-4-일)- $N$ -벤즈아미드

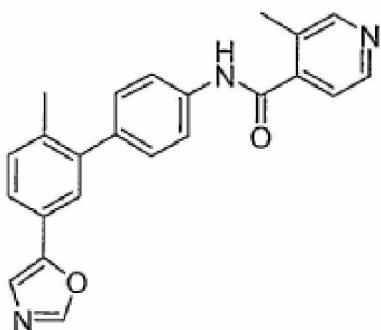


541

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.73–7.40 (m, 8H), 7.16–7.09 (m, 3H), 3.84 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) : 406.1; 실험치 : 407.0 (M+H<sup>+</sup>)

&lt;543&gt;

화합물 26: 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



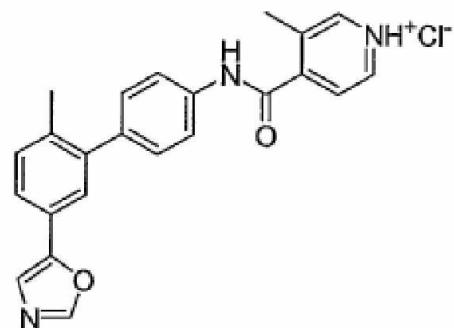
&lt;544&gt;

&lt;545&gt;

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57–8.54 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ): 369.1; 실험치: 370.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;546&gt;

화합물 29: 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, 하이드로클로라이드염



&lt;547&gt;

&lt;548&gt;

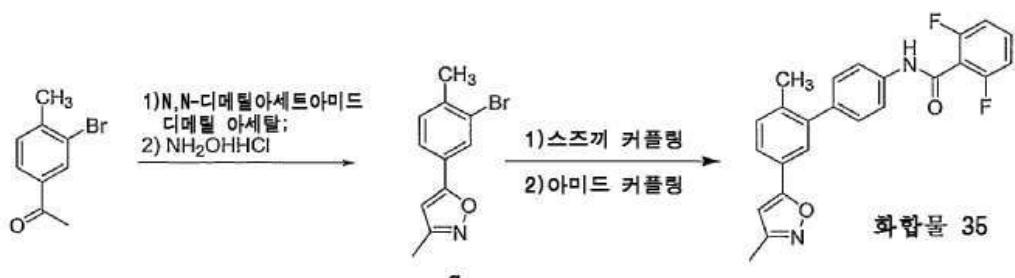
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63–7.54 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 4.10 (brs, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ): 369.1; 실험치: 370.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;549&gt;

화합물 35: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-이소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

&lt;550&gt;

반응식 XII



&lt;551&gt;

&lt;552&gt;

$\text{N,N}$ -디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 (2.5mL) 중 3'-브로모-4'-메틸아세토페논 (1g, 4.69g)의 용액은  $100^\circ\text{C}$ 에서 12시간동안 리플렉스되었다. 용매는 제거되고, 잔여물 및 하드록실아민 하이드로클로라이드 (490mg, 7.1m몰)은 에탄올 (10mL)에 용해되었다. 용액은  $90^\circ\text{C}$ 에서 2시간동안 리플렉스되고, 농축되었다. 컬럼 크로마토그래피에 전체 수율 65%의 화합물 q가 얻어졌다. 화합물 35는 화합물 20의 스즈끼 반응 및 아미드 커플링 반응과 유사한 과정으로 제조되었다.

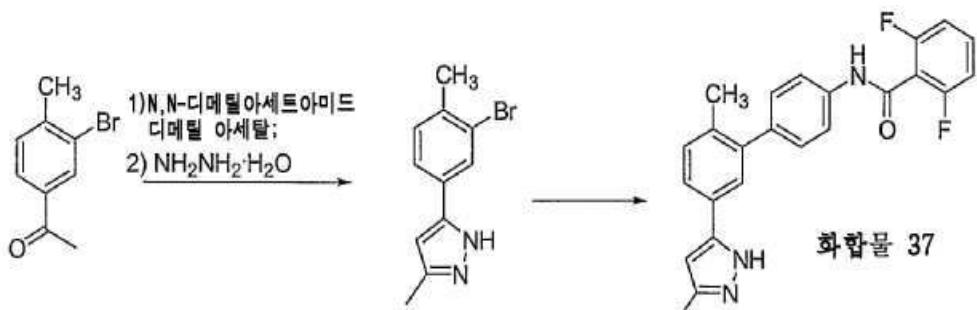
&lt;553&gt;

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82–7.61 (m, 5H), 7.49–7.36 (m, 4H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.37

(s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $C_{24}H_{18}F_2N_2O_2$ ): 404.1; 실험치: 405.1 (M+H).

화합물 37: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

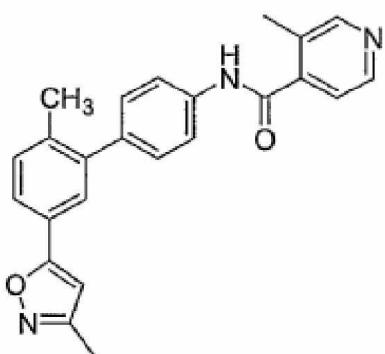
반응식 XIII



화합물 37:  $N,N$ -디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 (2.5mL) 중 3'-브로모-4'-메틸아세토페논 (1g, 4.69g)의 용액은 100°C에서 12시간동안 리플렉스되었다. 용매는 제거되고, 잔여물 및 히드라진 모노하이드라이트 (355mg, 7.1m몰)은 에탄올 (10mL)에 용해되었다. 용액은 90°C에서 1시간동안 리플렉스되고, 농축되었다. 컬럼 크로마토그래피에 전체 수율 75%의 화합물 r이 얻어졌다. 화합물 37은 화합물 20의 스즈끼 반응 및 아미드 커플링 반응과 유사한 과정으로 제조되었다.

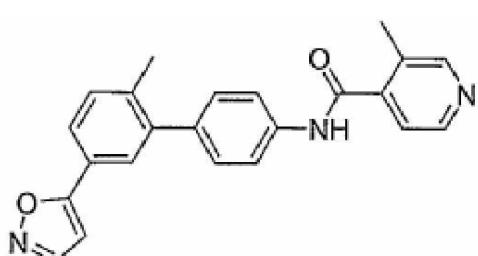
화합물 37:  $^1H$  NMR (300MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  10.91 (s, 1H), 7.79-7.21 (m, 11H), 6.41 (s, 1H), 2.22 (s, 6H); ESMS 이론치 ( $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ ): 403.1; 실험치: 404.1 (M+H).

화합물 36: 3-메틸-N-[5'-(3-메틸-1H-소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-1H-소니코틴아미드



화합물 36:  $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.54-8.51 (m, 2H), 7.81-7.28 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); ESMS 이론치 ( $C_{24}H_{21}N_3O_2$ ): 383.1; 실험치: 484.2 (M+H).

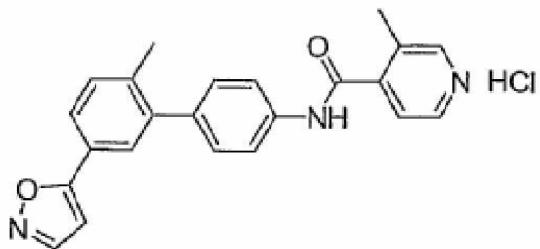
화합물 32: 3-메틸-N-[5'-(1H-소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-1H-소니코틴아미드



화합물 32:  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) 8.59-8.56 (m, 2H), 8.27 (d,  $J=1.8Hz$ , 1H), 7.73-7.65 (m, 5H), 7.40-7.37 (m, 4H), 6.49 (d,  $J=1.8Hz$ , 1H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $C_{23}H_{19}N_3O_2$ ): 369.1; 실험치: 370.2 (M+H).

&lt;565&gt;

화합물 34: 3-메틸-N-[5'-(으)소옥사졸-5-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-으)소니코틴아미드, HCl 염



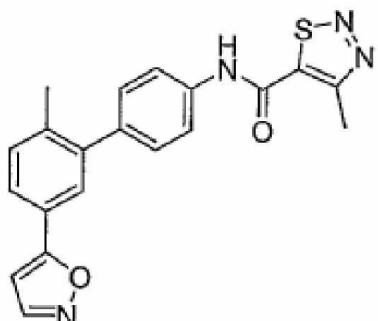
&lt;566&gt;

&lt;567&gt;

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 10.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 7.83-7.69 (m, 5H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.72 (brs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 369.1; 실험치: 370.1 (M+H).

&lt;568&gt;

화합물 33: 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(으)소옥사졸-5-일)-비페닐-4-일]-아미드



&lt;569&gt;

&lt;570&gt;

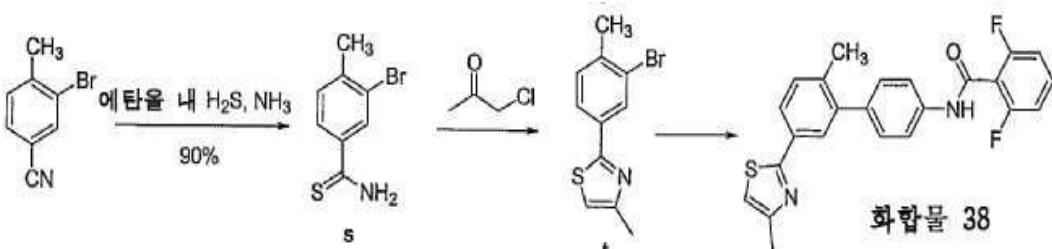
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.50 (d, J=2.1Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S): 376.1; 실험치: 377.1 (M+H).

&lt;571&gt;

화합물 38: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

&lt;572&gt;

반응식 XIV



&lt;573&gt;

&lt;574&gt;

암모니아 용액 (에탄올 내에 2M, 10mL) 중 3-브로모-4-메틸-벤조니트릴 (500mg, 2.66m몰)의 용액을 1시간동안 H<sub>2</sub>S로 천천히 거품이 일게하였다. 용액을 3시간동안 상온에서 교반시킨 다음, H<sub>2</sub>S를 제거하기 위해 용액에 질소가 거품이 일게 하였다. 용액은 농축되고, 다음단계에서 직접 쓰여질 정제되지 않은 화합물 s (450mg)가 얻어졌다.

&lt;575&gt;

에탄올 (2mL) 중 s (100mg, 0.43m몰) 및 1-클로로프로판-2-온 (200μl, 2.5m몰)의 용액은 85°C에서 10시간동안 리플렉스되었다. 용매는 제거되고, 컬럼 크로마토그래피에 t (60mg, 52%)가 얻어졌다. 화합물 38은 화합물 20의 스즈끼 반응 및 아미드 커플링 반응과 유사한 과정으로 제조되었다.

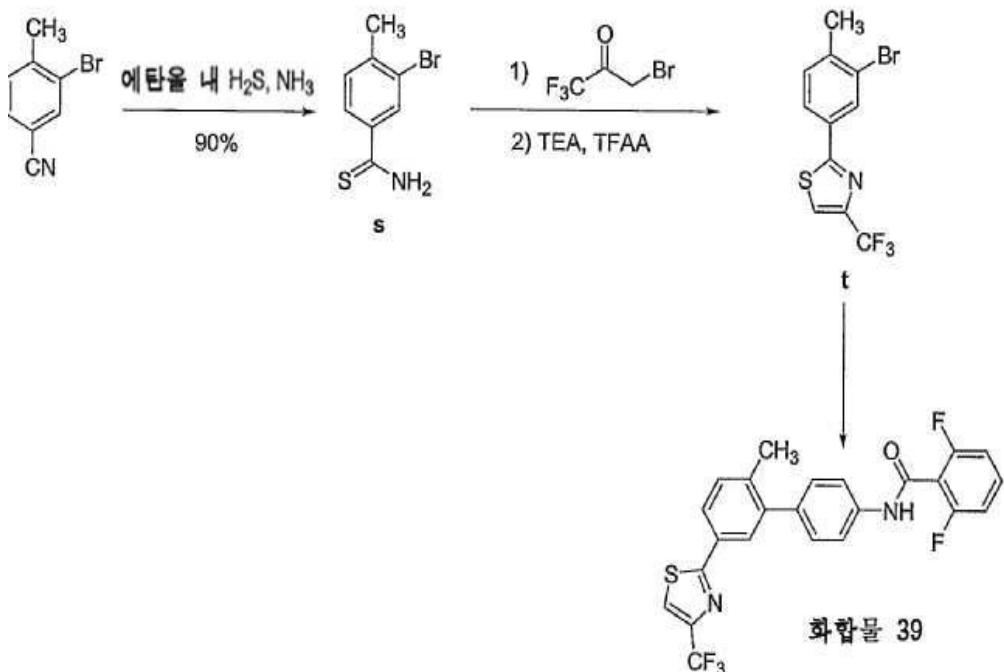
&lt;576&gt;

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.82

(s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $C_{24}H_{18}F_2N_2OS$ ): 420.1; 실험치: 421.1 ( $M+H$ ).

화합물 39: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-트리플루오로메틸-티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드

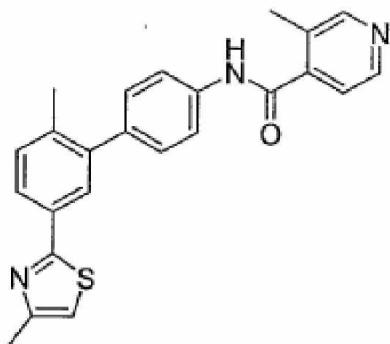
### 반응식 XV



에탄올 (4mL) 중 s (100mg, 0.43m몰) 및 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (270 $\mu$ l, 2.57m몰)의 용액은 85°C에서 4시간동안 리플러스되었다. 용매는 제거되고, 잔여물은 디클로로메탄 (4mL)에 TEA (120 $\mu$ l, 0.86m몰) 및 TFAA (120 $\mu$ l, 0.86m몰)와 함께 용해되었다. 반응은 30분동안 교반되었고, 용액은 농축되었다. 퀼럼 크로마토그래피에 t (100mg, 68%)가 얻어졌다. 화합물 39은 화합물 20의 스즈끼 반응 및 아미드 커플링 반응과 유사한 과정으로 제조되었다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88–7.64 (m, 6H), 7.48–7.38 (m, 4H), 7.07–7.02 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); ESMS ◻]  
론치 (C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>OS): 474.1; 실험치: 475.0 (M+H).

화학물 40: 3-메틸-N-[5'-(4-메틸-티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

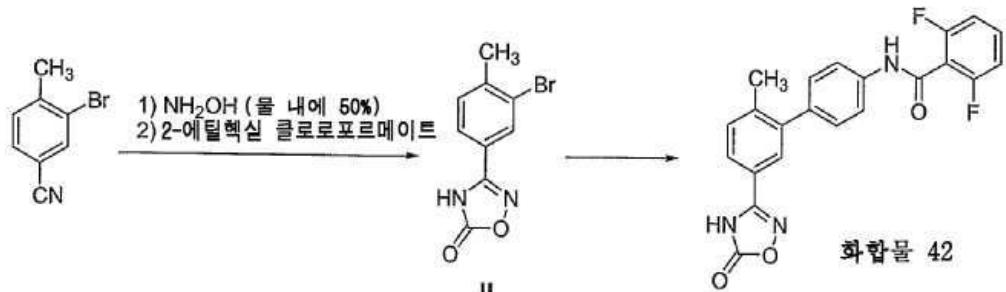


<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.54–8.51 (m, 2H), 7.81–7.76 (m, 2H), 7.68–7.52 (m, 5H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS): 399.1; 실험치: 400.1 (M+H).

화합물 42: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤자미드

&lt;586&gt;

반응식 XVI



&lt;587&gt;

&lt;588&gt;

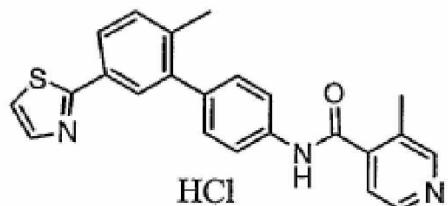
에탄올 (3mL) 중의 3-브로모-4-메틸벤조니트릴 (500mg, 2.6m몰) 및 NH<sub>2</sub>OH (50% in H<sub>2</sub>O, 0.4mL, 6.5m몰)는 밀봉된 투브에서 85°C에서 5시간동안 리플렉스되었다. 용매는 제거되고, 잔여물은 THF (4mL)에 용해되었다. 용액에 피리딘 (0.31mL, 3.8m몰) 및 2-에틸헥실클로로포르메이트 (0.75mL, 3.8m몰)을 0°C에서 첨가하고, 1시간동안이 온도에서 교반하였다. 유기상은 물 및 브린으로 세척하고, 농축하여 잔여물은 자일렌 (5mL)에 용해되었다. 용액은 110°C에서 12시간동안 리플렉스되고, 농축되고, 물과 에틸아세테이트 사이를 구분시켰다. 유기상은 분리되고, 물과 브린으로 세척되고, 건조되었다. 농축후 컬럼크로마토그래피에 의해 화합물 u (350mg)가 얻어졌다. 후속하는 스즈끼 커플링 반응은 화합물 20에 기술된 것과 유사한 것으로, 화합물42는 고체로써 얻어졌다.

&lt;589&gt;

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 10.92 (s, 1H), 7.82-7.19 (m, 11H), 2.24 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): 407.1; 실험치: 408.1 (M+H).

&lt;590&gt;

화합물 9: 3-메틸-N-(2'-메틸-5'-티아졸-2-일-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, 히드로클로라이드염



&lt;591&gt;

&lt;592&gt;

메탄올 (60mL)에 화합물 42 (3g)의 교반된 혼탁액에 메탄올 (40mL) 내 HCl (2eq)를 첨가하였다. 에테르 (200mL)는 상온에서 결과물로나오는 용액에 첨가되었다. 2 시간후에 침전물은 회수되고, 건조한 다음, 고체로써 화합물 9 (3.1g)을 얻었다.

&lt;593&gt;

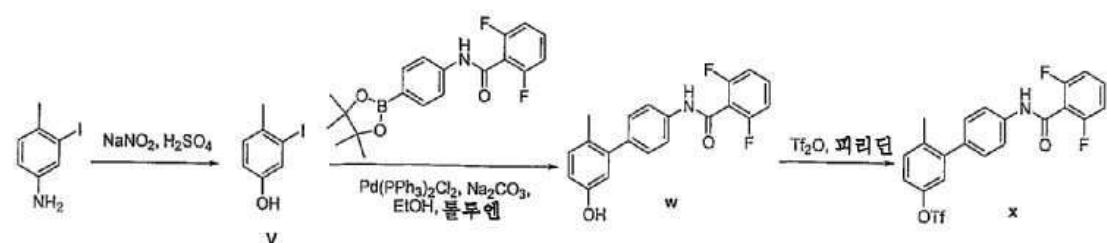
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ (ppm), 11.12 (s, 1H), 8.99-7.37 (m, 12H), 7.51-7.38 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>OS): 421.10; 실험치: 386.1 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

&lt;594&gt;

화합물 41, 43, 47 및 52의 합성을 위한 일반적인 방법

&lt;595&gt;

반응식 XVII



&lt;596&gt;

&lt;597&gt;

물 (25mL) 중 3-아이오도-4-메틸아닐린 (1g, 4.20m몰)의 용액에 황산 (0.5M, 25mL)을 첨가하였다. 용액은 모든 고체가 용해될때까지 80°C에서 가열하였다. 다음으로, 그 반응은 0°C로 냉각시키고, NaNO<sub>2</sub> (444mg, 6.49m몰)을

작은 조각들로 첨가하였다. 이 온도에서 2시간 후에, 유레아(126mg, 2.1m몰)을 0°C에서 첨가하였다. 용액은 상온까지 데우고, 황산(0.5M, 25m1)을 첨가하였다. 그 반응은 30분동안 리플렉스되고, 상온까지 냉각시켰다. 용액은 EtOAc 및 Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 조합된 유기 상들은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시킨 다음 크로마토그래피에 의해 순수한 산물 v (800mg, 80%)를 얻었다.

<598> 2,6-디플루오로-N-(5'-히드록시-2'-메틸비페닐-4-일)벤즈아미드), 화합물 w,는 화합물 v 및 2,6-디플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보로란-2-일)-페닐]-벤즈아미드로부터 화합물 20에 기술한 바와 유사한 후속하는 스즈끼 커플링 반응에 의해 제조되었다.

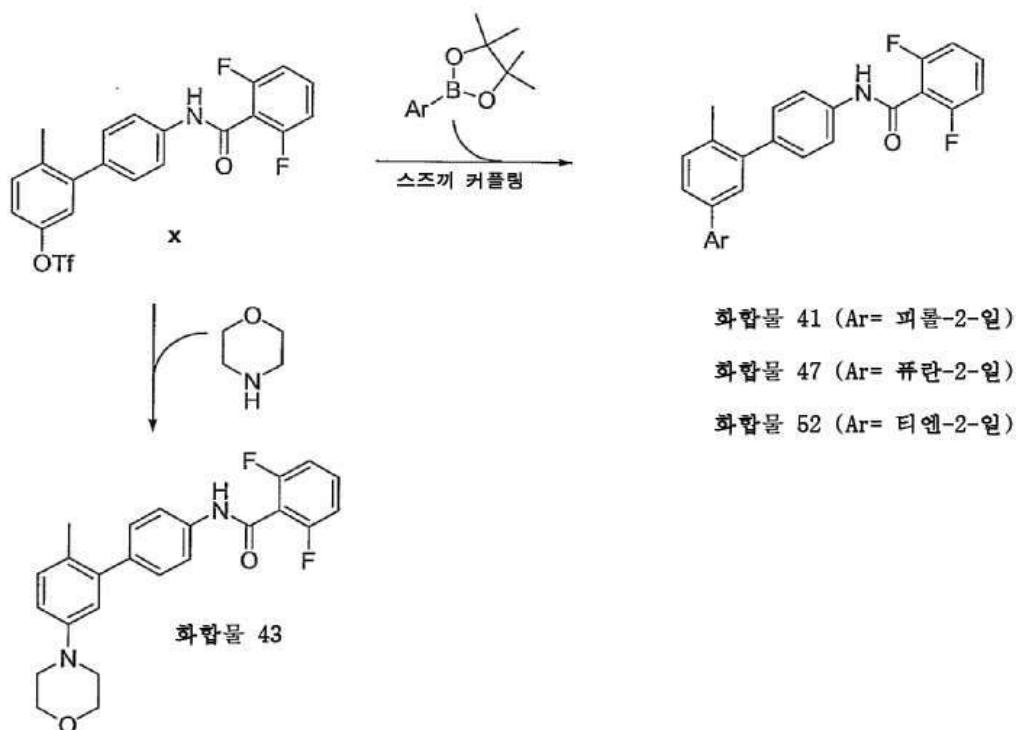
<599> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.11-6.85 (m, 3H), 6.78-6.72 (m, 2H), 2.18 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>): 339.1; 실험치: 340.1 (M+H).

<600> 디클로로메탄 (DCM) (15mL) 중 화합물 w (1g, 2.94m몰) 및 피리딘 (335μl, 4.39m몰)의 용액에 트리플루오로메탄술포닉 언하이드라이드 (545μl, 3.24m몰)을 0°C에서 한방울씩 떨어뜨려 첨가하였다. 이 온도에서 10분 후에, 용매는 제거되고, 켈럼크로마토그래피에 의해 (4'-(2,6-디플루오로벤즈아미도)-6-메틸비페닐-3-일 트리플루오로메탄술포네이트, 화합물 x, (1.17g, 85%)를 얻었다.

<601> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.66 (m, 3H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); ESMS 이론치 (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>4</sub>S): 471.1; 실험치: 472.0 (M+H).

<602> 화합물 41, 화합물 47 및 화합물 52는 화합물 20에서 기술했던 방법과 유사한 스즈끼 커플링을 이용하여 합성되었다. 화합물 43은 몰폴리노 (morpholino)에 의해 방향족 트리플레이트(triflate)의 친핵성 치환에 의해 제조되었다.

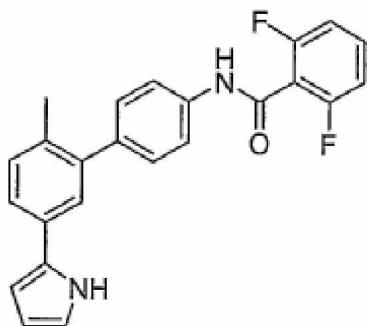
<603> 반응식 XVIII



<604>

&lt;605&gt;

화합물 41: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-페롤-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드



&lt;606&gt;

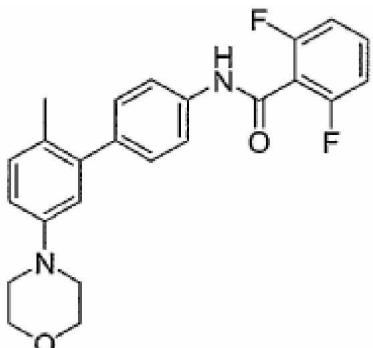
&lt;607&gt; 화합물 41은 화합물 w로부터 후속하는 화합물 20에 기술한 방법과 유사한 스크립 쿠플링 반응에 의해 제조되었다.

&lt;608&gt;

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ ): 388.1; 실험치: 389.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;609&gt;

화합물 43: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(몰포리노-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드



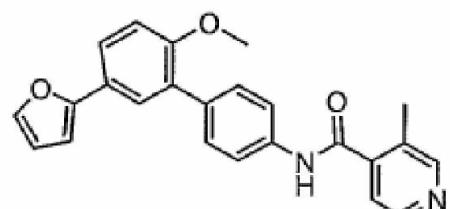
&lt;610&gt;

&lt;611&gt;

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.43-7.15 (m, 4H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.85 (t,  $J= 5.1\text{Hz}$ , 4H), 3.13 (t,  $J= 5.1\text{Hz}$ , 4H), 2.19 (s, 3H); ESMS 이론치 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ): 408.2; 실험치: 409.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

&lt;612&gt;

화합물 47: 3-메틸-N-[2'-메톡시-5'-(퓨란-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드,



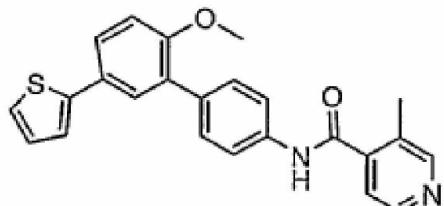
&lt;613&gt;

&lt;614&gt;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=4.2$ , 1H), 7.95-7.28 (m, 11H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ): 384.15; 실험치: 385.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;615&gt;

화합물 52: 3-메틸-N-(5'-(티엔-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드,

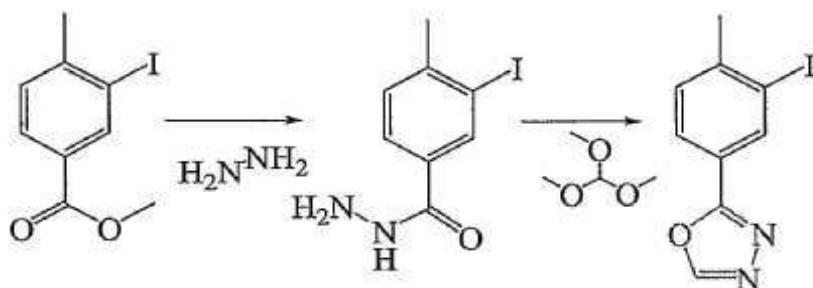


&lt;616&gt;

<617>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=4.1$ , 1H), 7.75–7.35 (m, 11H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ): 400.12; 실험치:  $401.1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

&lt;618&gt; 화합물 46, 68, 69, 70 및 71의 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법

&lt;619&gt; 반응식 XIX



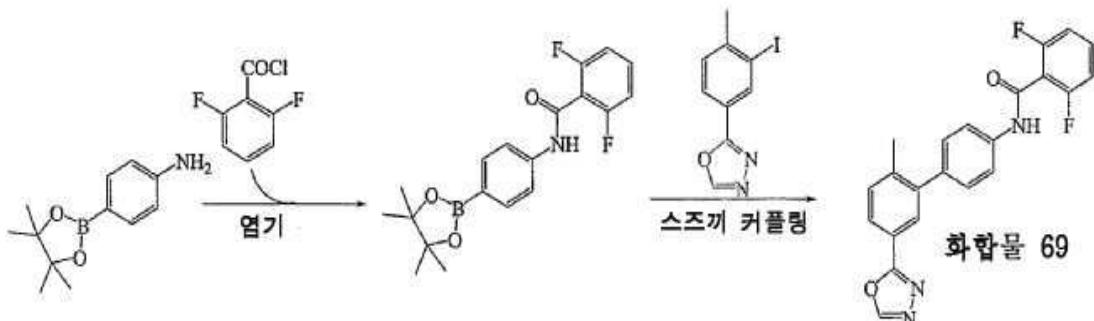
참고: JMC, 2001, 44 (8), 1268-85

&lt;620&gt;

<621> 3-아이오도-4-메틸 벤조산 메틸 에스테르는 히드라진과 반응하여 3-아이오도-4-메틸 벤조산 히드라지드를 형성하였다. 2-(3-아이오도-4-메틸-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸은 J. of Medicinal Chemistry (2001), 44(8):1268-85에 기재된 것(이 모든 개시는 본 발명에 참고로써 포함된다)과 유사한 방법에 따라 3-아이오도-4-메틸 벤조산 하이드라지드로부터 제조되었다. 화합물 46, 68, 69, 70 및 71은 화합물 1의 합성의 단계 A에 기재된 것과 유사한 아미드 커플링 반응, 그 다음, 화합물 1의 합성의 단계 B에 기재된 것과 유사한 스즈끼 반응을 통해 화합물 46, 68, 69, 70 및 71은 제조되었다. 아미드 커플링 반응 및 스즈끼 커플링 반응은 하기 반응식 XX에서 화합물 69에 나타나 있다.

&lt;622&gt;

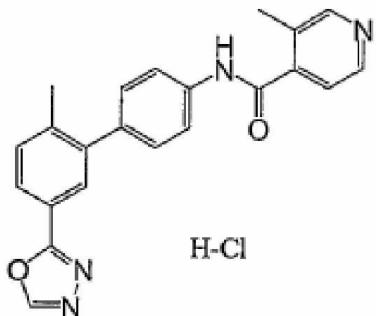
반응식 XX



&lt;623&gt;

&lt;624&gt;

화합물 46: 3-메틸-N-(2'-메틸-5'-([1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일)-이소니코틴아미드, HCl 염



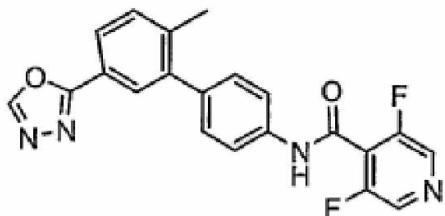
&lt;625&gt;

&lt;626&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm), 9.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2, 1H), 8.18 (d, J=5.2, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.6, 2H), 7.53 (d, J=6.4, 1H), 7.42 (d, J=7.6, 2H), 2.63 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 406.12; 실험치: 371.1 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

&lt;627&gt;

화합물 68: 3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-([1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



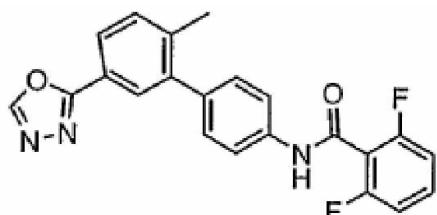
&lt;628&gt;

&lt;629&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, 8.52 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.5, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.5, 2H), 2.38 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 392.11; 실험치: 393.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;630&gt;

화합물 69: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-([1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드



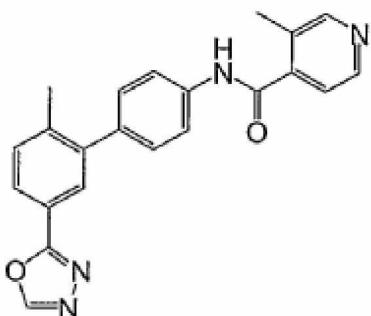
&lt;631&gt;

&lt;632&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 8.42 (s, 1H), 8.02-7.34 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 391.11; 실험치: 392.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;633&gt;

화합물 70: 3-메틸-N-(2'-메틸-5'-[[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

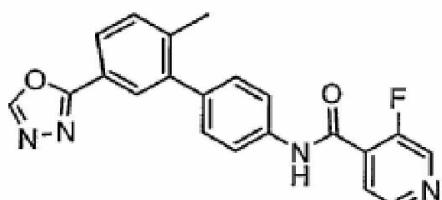


&lt;634&gt;

<635>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 8.60–8.52 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.71 (d,  $J=7.6$ , 2H), 7.44–7.32 (m, 3H), 7.91 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ): 370.14; 실험치: 371.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;636&gt;

화합물 71: 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-[[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



&lt;637&gt;

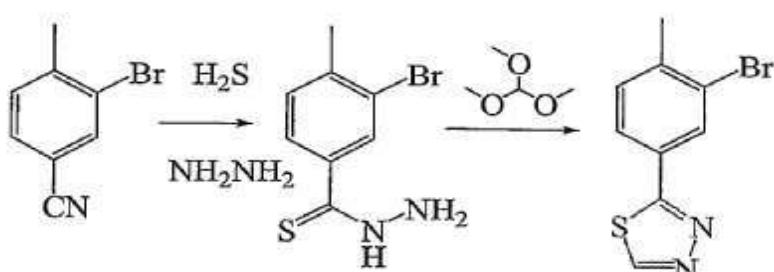
<638>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.72–7.84 (m, 7H), 7.73 (d,  $J=7.5$ , 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=7.5$ , 2H), 2.38 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ ): 374.12; 실험치: 375.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;639&gt;

화합물 53, 59, 60 및 61의 합성을 위한 일반적인 방법

&lt;640&gt;

반응식 XXI



참고: JACS 1955, 77, 1148

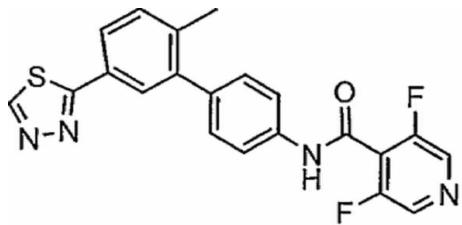
&lt;641&gt;

&lt;642&gt;

2-브로모-4-시아노-톨루엔 및 하이드라진의 용액은 하이드로겐 설피아이드와 반응하여 2-3-브로모-4-메틸-티오벤조산 하이드라지드를 형성하였다. 2-(3-브로모-4-메틸-페닐)-[1,3,4]티아디아졸은 J. of the American Chemical Society (1955), 77:1148에 기재된 것(이 모든 개시는 본 발명에 참고로써 포함된다)과 유사한 방법에 따라 2-3-브로모-4-메틸-티오벤조산 하이드라지드로부터 제조되었다. 화합물 53, 59, 60 및 61은 화합물 1의 합성의 단계 A에 기재된 것과 유사한 아미드 커플링 반응, 그 다음, 상기 반응식 XX에서 화합물 69에 나타난 스즈끼 반응을 (화합물 1의 합성의 단계 B를 보라) 통해 제조되었다.

&lt;643&gt;

화합물 53: 3,5-디플루오로-N-[5'-([1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

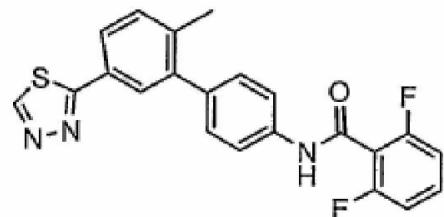


&lt;644&gt;

화합물 53:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  , 9.12 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.65 (d,  $J=7.5$ , 2H), 7.38 (d,  $J=7.5$ , 2H), 2.37 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$ ): 408.09; 실험치:  $409.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;645&gt;

화합물 59: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-([1,3,4]티아디아졸-2-일))-비페닐-4-일]-벤즈아미드

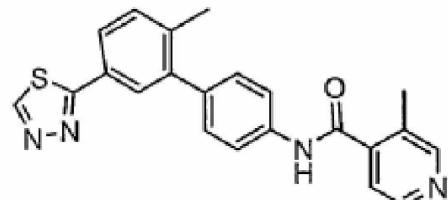


&lt;646&gt;

화합물 59:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 9.14 (s, 1H), 7.96-7.15 (m, 8H), 7.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$ ): 407.09; 실험치:  $408.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;647&gt;

화합물 60: 3-메틸-N-(5'-[[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

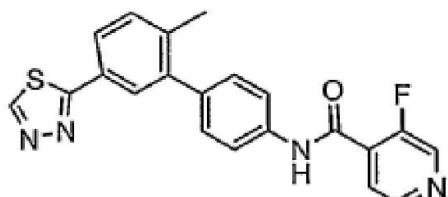


&lt;648&gt;

화합물 60:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 9.05 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.32 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ ): 386.12; 실험치:  $387.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;649&gt;

화합물 61: 3-플루오로-N-[5'-([1,3,4]티아디아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



&lt;650&gt;

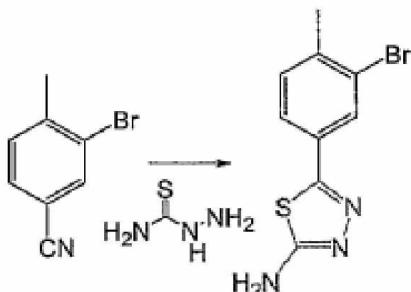
화합물 61:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm), 9.05 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.32 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ ): 386.12; 실험치:  $387.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;651&gt;

화합물 62, 63 및 64의 합성을 위한 일반적인 방법

&lt;656&gt;

반응식 XXII



&lt;657&gt;

&lt;658&gt;

2-(3-브로모-4-메틸-페닐)-5-아미노[1,3,4]티아디아졸은 Suzuki, et al., Chem. Pharm. Bull. (1992), 40:357-363에 기재된 것(이 모든 개시는 본 발명에 참고로써 포함된다)과 유사한 방법에 따라 제조되었다.

&lt;659&gt;

화합물 62, 63 및 64는 화합물 1의 합성의 단계 A에 기재된 것과 유사한 아미드 커플링 반응, 그 다음, 상기 반응식 XX에서 화합물 69에 나타난 스즈끼 반응을 (화합물 1의 합성의 단계 B를 보라) 통해 제조되었다.

&lt;660&gt;

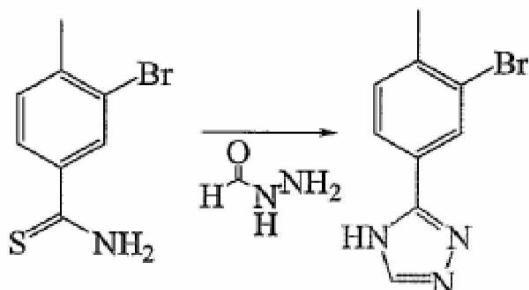
#	화학명	구조	ESMS
62	2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드		422.10
63	2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-(5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일}-N-메틸-벤즈아미드		464.15
64	2,6-디플루오로-N-{2'-메틸-5'-(5-(N,N-디메틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-비페닐-4-일}-벤즈아미드		450.13

&lt;661&gt;

화합물 66 및 67의 합성을 위한 일반적인 방법

&lt;662&gt;

반응식 XXIII



&lt;663&gt;

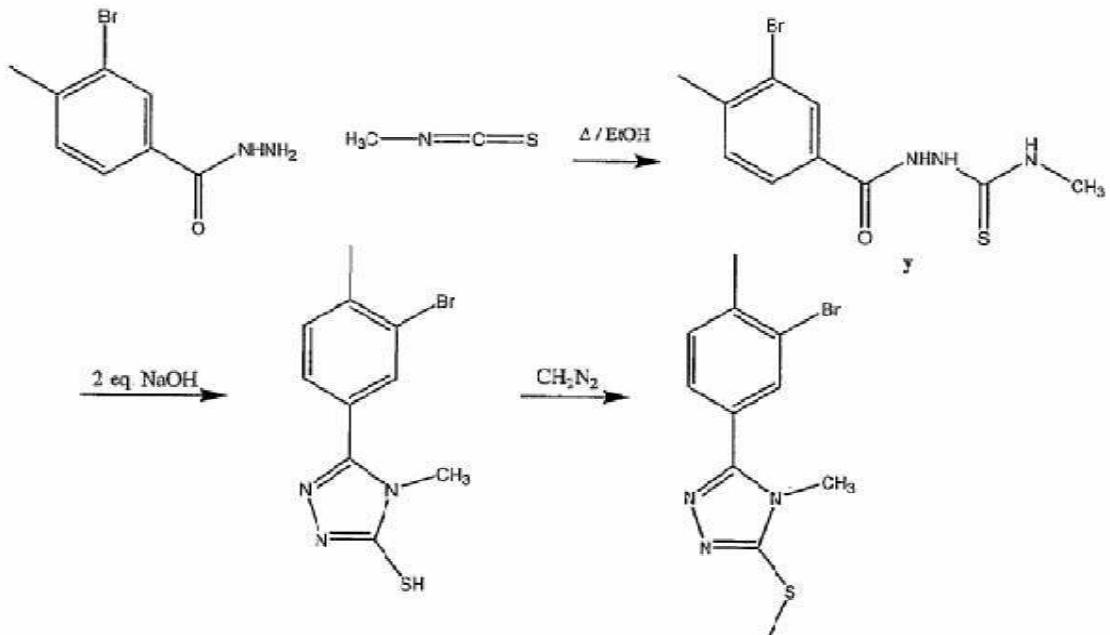
&lt;664&gt;

3-(3-브로모-4-메틸-페닐)-[1,2,4]트리아졸은 Organic Letters(2004), 6(7):1111-1114; J. of Chemistry (2002), 67(10):3266-3271; 유럽 특허 출원 제636625호 또는 J. Heterocyclic Chem. (1988), 25(4):1151-1154에 기재된 것(이 모든 개시는 본 발명에 참고로써 포함된다)과 유사한 방법에 따라 제조되었다.

<665> 화합물 66 및 67은 화합물 1의 합성의 단계 A에 기재된 것과 유사한 아미드 커플링 반응, 그 다음, 상기 반응식 XX에서 화합물 69에 나타난 스즈끼 반응을 (화합물 1의 합성의 단계 B를 보라) 통해 제조되었다.

<666> 화합물 72, 73, 74 및 75의 합성을 위한 일반적인 방법

<667> 반응식 XIV



<668>

<669> 3-브로모-4-메틸-벤조산 하이드라지드는 3-브로모-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르를 히드라진 및 열로 처리함으로써 제조되었다. 중간체 y를 생성하기 위해, 3-브로모-4-메틸-벤조산 하이드라지드는 그리고나서 그것을 이소티오시아네이트와 함께 에탄올 내에서 가열하였다. 5-(3-브로모-4-메틸-페닐)-4-메틸-4H-[1,2,3]트리아졸-3-티올을 형성하기 위해, 중간체 y는 2 몰당량의 NaOH를 함유하는 수용성 용액에서 가열함으로써 환형화시켰다. 5-(3-브로모-4-메틸-페닐)-4-메틸-5-메틸설플라닐-4H-[1,2,4]트리아졸을 형성하기 위해, 멀캅토기는 5-(3-브로모-4-메틸-페닐)-4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-티올을 CH2N2로 처리하여 메틸화시켰다.

<670> 화합물 72, 73, 74 및 75는 화합물 1의 합성의 단계 A에 기재된 것과 유사한 아미드 커플링 반응, 그 다음, 상기 반응식 XX에서 화합물 69에 나타난 스즈끼 반응을 (화합물 1의 합성의 단계 B를 보라) 통해 제조되었다.

<671>

#	화학명	구조	ESMS
72	2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설플라닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드		450.13
75	3,5-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설플라닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드		451.13

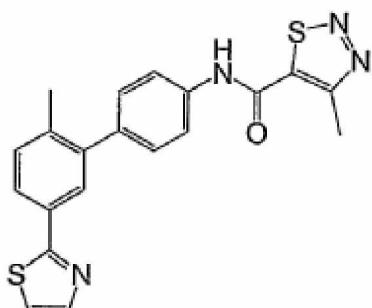
73	3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드		433.14
74	3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(4-메틸-5-메틸설파닐-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드		429.16

&lt;672&gt;

다음 예시들은 상기 기재된 것과 유사한 과정을 이용하여 제조되었다:

&lt;673&gt;

화합물 76: 4-메틸-[1,2,3]티아다졸-5-카복실산[2'-메틸-5'-(티아졸-2-일)-비페닐-4-일]-아미드

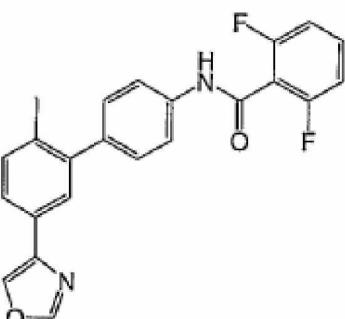


&lt;674&gt;

화합물 75:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm), 7.88–7.72 (m, 5H), 7.59 (d,  $J=4.8$ , 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  $\text{ESMS}$  이론치 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$ ): 392.08; 실험치:  $393.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;676&gt;

화합물 77: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드



&lt;677&gt;

화합물 78:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm), 7.88–7.72 (m, 5H), 7.59 (d,  $J=4.8$ , 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  $\text{ESMS}$  이론치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ): 390.12; 실험치:  $391.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;679&gt;

화합물 56: 2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(티아졸-2-일))-비페닐-4-일]-벤즈아미드



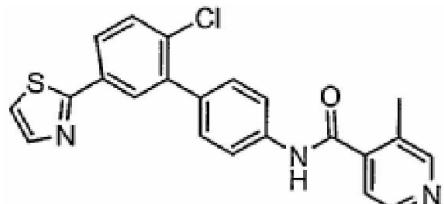
&lt;680&gt;

&lt;681&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl) δ (ppm), 7.99–7.32 (m, 10H), 7.11 (m, 2H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS): 426.04; 실험치: 427.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;682&gt;

화합물 55: 3-메틸-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



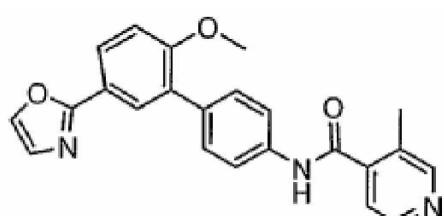
&lt;683&gt;

&lt;684&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl) δ (ppm), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.2, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95–7.36 (m, 10H), 2.51 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>OS): 405.07; 실험치: 406.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;685&gt;

화합물 50: 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



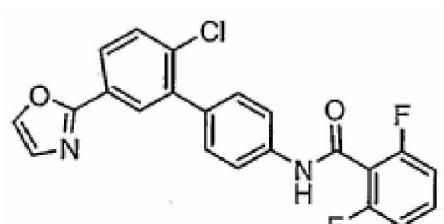
&lt;686&gt;

&lt;687&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl) δ (ppm), 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75–7.03 (m, 10H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). ESMS 이론치 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): 385.14; 실험치: 386.2 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;688&gt;

화합물 31: 2,6-디플루오로-N-[2'-클로로-5'-(옥사졸-2-일))-비페닐-4-일]-벤즈아미드



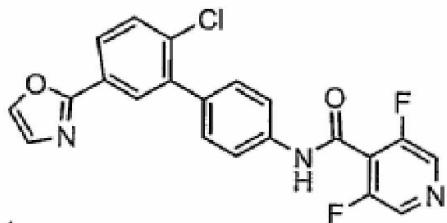
&lt;689&gt;

&lt;690&gt;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl) δ (ppm), 7.98–7.32 (m, 10H), 7.03 (m, 2H). ESMS 이론치 (C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): 410.06; 실험치: 411.1 (M+H)<sup>+</sup>.

&lt;691&gt;

화합물 45: 3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

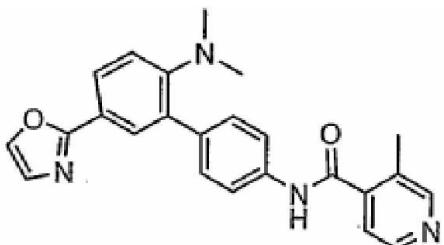


&lt;692&gt;

<693>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.53 (s, 2H), 8.11-7.28 (m, 9H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ): 411.06; 실험치: 412.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;694&gt;

화합물 48: 3-메틸-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-(N,N-디메틸아미노)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

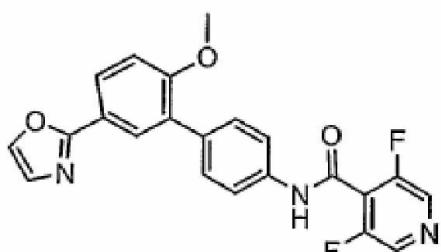


&lt;695&gt;

<696>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 7.75-7.40 (m, 12H), 8.53 (s, 2H), 7.93-7.79 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (s, 6H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ ): 398.17; 실험치: 399.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;697&gt;

화합물 51: 3,5-디플루오로-N-[5'-(옥사졸-2-일)-2'-메톡시-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

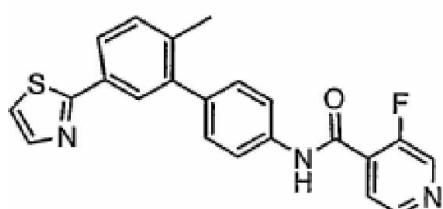


&lt;698&gt;

<699>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 8.40 (s, 2H), 7.81-7.30 (m, 9H), 3.84 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$ ): 407.11; 실험치: 408.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;700&gt;

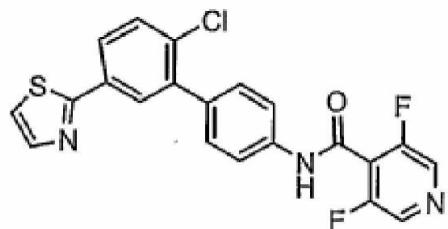
화합물 54: 3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



&lt;701&gt;

<702>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 9.12 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.65 (d,  $J=7.5$ , 2H), 7.38 (d,  $J=7.5$ , 2H), 2.37 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$ ): 389.10; 실험치: 390.1. ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

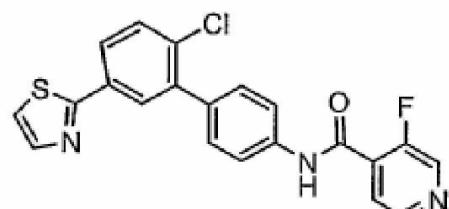
&lt;703&gt;

화합물 57: 3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

&lt;704&gt;

<705>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.45 (s, 2H), 7.95-7.41 (m, 9H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ): 427.04; 실험치: 428.1. ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

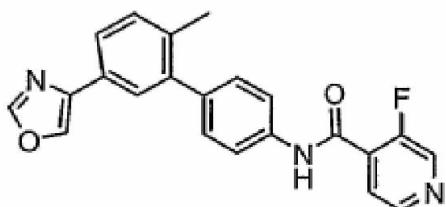
&lt;706&gt;

화합물 58: 3-플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-클로로-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

&lt;707&gt;

<708>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , 8.62 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=4.1$ , 1H), 7.99-7.42 (m, 10H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{OS}$ ): 408.09; 실험치: 409.1. ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

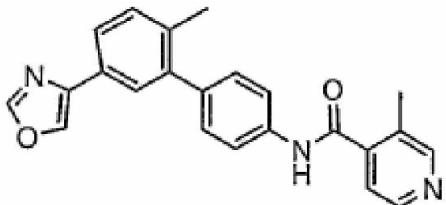
&lt;709&gt;

화합물 78: 3-플루오로-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

&lt;710&gt;

<711>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.73-7.27 (m, 12H), 2.38 (s, 3H). ESMS 이론치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ): 373.12; 실험치: 374.1. ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;712&gt;

화합물 79: 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(옥사졸-4-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

&lt;713&gt;

<714>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85-7.28 (m, 10H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ): 369.15; 실험치: 370.1. ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

&lt;715&gt;

화합물 81: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드, 하이드로클로라이드 염

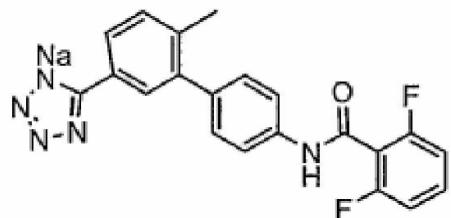


&lt;716&gt;

<717>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 7.95–7.24 (m, 8H), 7.11–7.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}$ ) : 427.10; 실험치: 392.1 ( $\text{M}-\text{HCl}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;718&gt;

화합물 65: 2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일))-비페닐-4-일]-벤즈아미드, 나트륨염

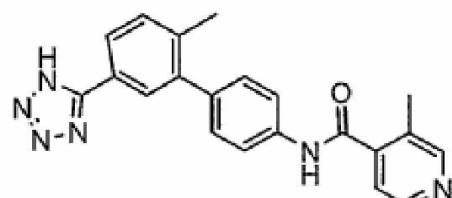


&lt;719&gt;

<720>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 7.95–7.24 (m, 8H), 7.11–7.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5\text{NaO}$ ): 413.11; 실험치: 392.1. ( $\text{M}-\text{Na}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;721&gt;

화합물 44: 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드

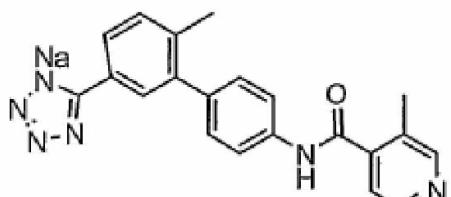


&lt;722&gt;

<723>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.58–7.31 (m, 10H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ ): 370.15; 실험치: 371.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;724&gt;

화합물 80: 3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드, 나트륨염

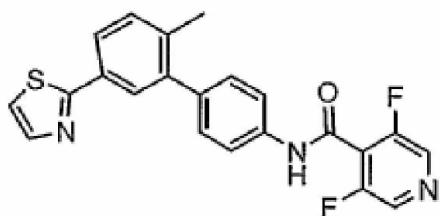


&lt;725&gt;

<726>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ , 9.06–7.31 (m, 10H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{NaO}$ ): 392.14; 실험치: 371.1 ( $\text{M}-\text{Na}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

&lt;727&gt;

화합물 28: 3,5-디플루오로-N-[5'-(티아졸-2-일)-2'-메틸-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드



&lt;728&gt;

<729>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 8.45 (s, 2H), 7.93-7.31 (m, 9H), 2.43 (s, 3H). ESMS 계산치 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ ): 407.09; 실험치:  $408.1.(\text{M}+\text{H})^+$ .

&lt;730&gt;

다른 예들은 다음 표에 리스트된다.

&lt;731&gt;

#	화학명	구조	ESMS
49	3-메틸-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-이소니코틴아미드		384.17
82	2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드		405.14
83	2,6-디플루오로-N-[2'-메틸-5'-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-벤즈아미드		405.14

&lt;732&gt;

실시예 2: IL-2 생성의 억제

&lt;733&gt;

저켓 세포(Jurkat cells)를 96-웰 플레이트(1% FBS 배지 내  $5\times 10^5$  세포/웰)에 첨가한 후, 본 발명의 테스트 화합물이 서로 다른 농도로 첨가되었다. 10분 후, 세포는 PHA (최종 농도  $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ )로 활성화되었고  $\text{CO}_2$ 하  $37^\circ\text{C}$ 에서 20 시간 동안 배양하였다. 최종 부피는  $200 \mu\text{l}$ 였다. 배양 후에 상기 세포들은 원심 분리되었고, 상등액을 취하고 IL-2 생성 에세이를 위해  $-70^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다. 시판용 ELISA 키트 (IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, France)를 이용하여 IL-2 생성을 확인하였다-용량 반응 곡선을 나타냄.  $\text{IC}_{50}$  값은 자극 후 비자극 대조군과 비교하여 최대 IL-2 생성의 50%를 억제시키는 농도로 계산되었다.

&lt;734&gt;

화합물 #	$\text{IC}_{50}$
1	2 대지 4 nM
2	9 nM
3	1.6 nM
4	2 nM
5	1 nM
6	9 nM
7	8 nM
8	13 nM

9	7 nM
10	3 nM
11	3 nM
12	5 nM
13	6 nM
14	10 nM
15	2 nM
16	14
17	7 nM
18	9 nM
19	19 nM
20	8 nM
21	6 nM
22	1 nM
23	5 nM
24	15 nM
25	3 nM
26	5 nM
27	4 nM
28	7 nM
29	9 nM
30	3 nM
31	6 nM
32	4 nM
33	4 nM
34	11 nM
35	2 nM
36	4 nM
37	11 nM
38	3 nM
39	13 nM
40	11 nM
41	18 nM
42	>1000 nM
43	26 nM
44	>1000 nM
45	50 nM
47	59 nM
48	320 nM
49	12 nM
50	23 nM
51	11 nM
52	35 nM
53	6 nM
54	12 nM
55	6 nM
56	2 nM
57	3 nM

58	2 nM
59	3 nM
60	13 nM
61	6 nM
62	19 nM
63	>1000 nM
64	53 nM
65	>1000 nM
66	8 nM
67	27 nM
68	3 nM
69	5 nM
70	13 nM
71	6 nM
72	>1000 nM
73	>1000 nM
74	>1000 nM
75	>1000 nM
76	7 nM
77	10 nM
78	9 nM
79	10
80	>1000
81	138
82	8
83	317

<735> IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  및 INF- $\gamma$ 와 같은 다른 사이토카인의 억제는 각각의 사이토카인에 따른 상업적으로 이용가능한 ELISA를 이용하여 유사한 방법으로 테스트할 수 있다.

<736>

<737> 실시예 3: RBL 세포, 저켓 세포 및 프라이머리 T 세포에서  $I_{CRAC}$  전류 억제에 대한 패치 클램프(PATCH CLAMP) 연구

<738>

일반적으로 전체적 세포 패치 클램프 방법을 이용하여  $I_{crac}$ 를 매개하는 채널에 대한 본 발명 화합물의 효과를 실험하였다. 이러한 실험들에서, 패치된 세포를 위한 기준선이 정해졌다. 그 다음 테스트될 화합물은 세포외 용액 속 세포에 주입하고  $I_{crac}$ 에 대한 상기 화합물의 효과가 측정되었다.  $I_{crac}$ 를 조절(즉, 억제)하는 화합물은, 본 발명에서 CRAC 이온 채널 활성을 조절하는 데 유용한 화합물이다.

1) RBL 세포(RBL cells)

<740> 세포(Cells)

<741> RBL-2H3(Rat basophilic leukemia cells)은 10% 우태혈청으로 영양 보충된 DMEM 배지에서 95% 공기/5%  $CO_2$ 의 환경에서 배양되었다. 세포들은 사용되기 전, 1-3일 동안 클래스 커버슬립에서 배양되었다.

<742> 기록 조건(Recording Conditions)

<743> 각 세포의 막 전류는 EPC10 (HEKA Electronik, Lambrecht, 독일)을 이용한 패치 클램프 테크닉의 전-세포 배열(whole-cell conflaguration)을 사용하여 기록되었다. 전극(저항 2-5  $M\Omega$ )은 규산염유리 모세관(borosilicate glass capillary tubes; Sutter Instruments, Novato, Ca)로 만들었다. 상기 기록은 실온에서 이루어졌다.

## &lt;744&gt; 세포내 피펫 용액(Intracellular pipette solution)

Cs-글루타메이트 120mM; CsCl 20mM; CsBAPTA 10mM; CsHEPES 10mM; NaCl 8mM; MgCl<sub>2</sub> 1mM; IP3 0.02mM; pH=7.4(CsOH로 조절). 상기 용액은 실험 전 빛으로부터 차단되고 얼음 위에 보관시켰다.

## &lt;746&gt; 세포외 용액(Extracellular solution)

NaCl 138mM; NaHEPES, 10mM; CsCl 10mM; CaCl<sub>2</sub> 10mM; 글루코오스 5.5mM; KC1 5.4mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4mM; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O; 0.3mM pH=7.4(NaOH로 조절).

## &lt;748&gt; 화합물 처리

각 화합물은 10 mM 저장액(stock)은 DMSO를 이용하여 연속적으로 희석되었다. 상기 최종 DMSO 농도는 항상 0.1%로 유지하였다.

## &lt;750&gt; 실험 방법

I<sub>CRAC</sub> 전류는 50 msec 프로토콜을 사용하여 매 2초마다 모니터 되었고, 여기서 전압은 -100 mV에서 +100 mV를 왔다 갔다 하였다. 막 전위는 상기 테스트 램프 사이에서 0 mV로 유지되었다. 전형적인 실험에서 내부 전류 피크는 50-100초 내에 나타났다. 일단 상기 I<sub>CRAC</sub> 전류가 안정화되었을 때, 세포 외 용액의 화합물은 상기 세포에 주입되었다. 실험이 끝날 무렵, 잔존하는 I<sub>CRAC</sub> 전류는 여전히 억제작용을 나타내는지 확인하기 위해 대조군 화합물(SKF96365, 10 μM)로 테스트 되었다.

## &lt;752&gt; 데이터 분석

상기 I<sub>CRAC</sub> 전류 레벨은 -80 mV 전압에서 MATLAB를 이용하여 오프라인 분석에 의해 내부 전류 진폭을 측정하여 얻었다. 각각의 농도에 대한 I<sub>CRAC</sub> 전류 억제는 동일한 세포로부터 실험 초기의 피크 진폭을 이용하여 계산되었다. 상기 각 화합물의 IC<sub>50</sub> 값과 힐(Hill) 계수는 모든 개별 데이터 포인트들을 단일 힐 방정식에 일치 시켜서 얻었다.

## &lt;754&gt; 결과

하기 표는 RBL 세포내에 I<sub>CRAC</sub> 전류의 50%를 억제하는 본 발명의 화합물의 농도를 나타낸 것이다. 표 내에 데이터로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 대표적인 화합물은 30nM 이하의 농도에서 I<sub>CRAC</sub> 전류를 억제한다.

화합물 #	IC <sub>50</sub>
1	20 nM
3	30 nM
4	90 nM
5	80 nM
7	70 nM
8	330 nM
9	150 nM
10	40 nM
11	60 nM
12	20 nM
14	80 nM
15	70 nM
16	80 nM
17	40 nM
26	160 nM
32	60 nM
36	130 nM

58	40 nM
70	390 mM
SKF96365	4 $\mu$ M

## <757> 2) 저켓 세포

### <758> 세포

<759> 저켓 T 세포는 글래스 커버슬립에서 배양되었고 기록 챔버로 옮겨졌고, 다음 조성으로 이루어진 표준 변형 링거 액에 저장되었다: NaCl 145mM, KCl 2.8mM, CsCl 10mM, CaCl<sub>2</sub> 10mM, MgCl<sub>2</sub> 2mM, 글루코스 10mM, HEPES · NaOH 10mM, pH 7.2.

### <760> 세포외 용액

<761> 세포외 용액은 다양한 농도에서 10 mM CaNaR, 11.5 mM 글루코스 및 테스트 화합물을 포함하였다.

### <762> 세포내 피펫 용액

<763> 표준 세포내 피펫 용액은 다음을 포함한다: Cs-글루타메이트 145 mM, NaCl 8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ATP 0.5 mM, GTP 0.3 mM, pH 7.2(CsOH로 조절). 상기 용액은 100-150 nM로 유지하기 위해 10 mM Cs-BAPTA 및 4.3-5.3 mM CaCl<sub>2</sub>의 혼합물을 완충액 [Ca<sup>2+</sup>]으로 보충하였다.

### <764> 패치-클램프 기록

<765> 패치-클램프 실험은 21-25°C에서 기밀 밀봉 전세포 배열(tight-seal whole-cell configuration)로 수행되었다. 고해상도의 전류 기록은 컴퓨터-베이스 증폭기 시스템((EPC-9, HEKA, Lambrecht, 독일)에 의해 얻었다.

<766> 표준 세포 내 용액으로 충진 후 Sylgard® 코팅된 패치 피펫의 저항은 2-4 M $\Omega$  였다. 전세포 배열을 만든 즉시, 지속시간 50ms의 -100에서 +100 mV 전압범위에 걸친 전압 경사를 0.5 Hz 비율로 300 내지 400초동안 전달되었다. 모든 전압은 외부와 내부용액 사이에서의 액간 접촉전위(liquid junction potential)가 10 mV로 보정되었다. 전류는 2.3 kHz에서 필터 되고 100  $\mu$ s 간격에서 계수화되었다. EPC-9의 자동 전기용량보상(automatic capacitance compensation)을 사용하여 각 전압 램프 전에 용량성 전류(Capacitive currents)와 직렬 저항(series resistance)이 측정되었고 보정되었다.

### <767> 데이터 분석

<768> I<sub>CRAC</sub>(일반적으로 1에서 3)의 활성에 앞서 바로 처음 램프는 2 kHz에서 전자적으로 여과되었고, 모여서, 모든 연속적 전류 기록의 누출-감산(leak-subtraction)에 사용되었다. 내부 전류의 일시적 저해상 진행은 -80 mV 또는 선택 전압에서 전류 진폭을 측정하여 누출-보정된 개별 램프 전류로부터 추출되었다.

<769> 화합물 1은 사람 저켓 T 세포에서 I<sub>CRAC</sub>의 강력한 억제제인 것으로 나타났다.

## <770> 3) 프라이머리 T 세포

### <771> 프라이머리 T 세포 제조

<772> 프라이머리 T 세포는 100  $\mu$ L의 RosetteSep® 인간 T 세포 농축 카테일을 2 mL의 전혈(whole blood)에 첨가하여 인간 전혈 샘플을 얻었다. 상기 혼합물은 실온에서 20분 동안 배양 후, 동일 부피의 2% FBS 포함하는 PBS로 회석되었다. 상기 반응물은 RosetteSep® DM-L 밀도 배지 층을 만들고 그 다음에 실온, 1200 g, 20분 동안 원심 분리 되었다. 농축 T 세포는 플라스마/밀도 배지 인터페이스로부터 회수되었고, 2% FBS를 포함하는 PBS로 두 번 세척되었다. RBL 세포에서 기술된 방법에 따라 패치 클램프 실험에 이용되었다.

### <773> 실시예 4: 프라이머리 인간 PBMCs에서 복수의 사이토카인에 대한 억제

<774> 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cells; PBMCs)를 다양한 농도의 본 발명의 화합물 또는 사이토카인 생성 억제제로 알려진 시클로스포린 A(CsA)의 존재하에 피토헤모글루티닌(phytohemagglutinin; PHA)에 의해 자극되었다. 사이토카인 생산을 상업적으로 시판되는 인간 ELISA 분석 키트(Cell Science, Inc.로부터)를 사용하여 제조사 지시에 따라 측정되었다.

<775> 본 발명의 화합물은 프라이머리 인간 PBM 세포에서 IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  및 INF- $\gamma$ 의 강력한 억제제인 것으로 기대된다. 덧붙여, 본 발명의 화합물은 항-염증성 사이토카인 IL-10은 억제하지 않는다.

<776> 실시예 5: 본 발명의 화합물은 RBL 세포에서 과립파괴(degranulation)의 유력한 억제제

#### 실험과정

<778> 분석이 수행되기 전 날에, 96 well 플레이트에서 가득키운 RBL 세포들을 적어도 2시간 이상 37°C에서 배양하였다. 배지는 각각의 웰에 2  $\mu$ Lg/mL의 항-DNP IgE를 함유하고 있는 100  $\mu$ L의 신선한 배지로 교체해주었다.

<779> 다음날, 세포들을 PRS (2.6mM 글루코스 및 0.1% BSA)로 한번 세척해주고, 160  $\mu$ L의 PRS를 각각의 웰에 첨가하였다. 테스트 화합물은 10X의 희망하는 농도로 20  $\mu$ L의 용액으로 웰에 첨가하였고, 37°C에서 20분 내지 40분동안 배양하였다. 20  $\mu$ L의 10X 마우스 항-IgE(10  $\mu$ L/mL)이 첨가되었다. 최대 과립파괴는 항-IgE의 첨가후 15분 내지 40분 상에 일어났다.

#### 결과:

<781> 하기 표는 RBL 세포에서 과립파괴를 50% 억제하는 본 발명의 화합물의 농도를 나타낸 것이다. 표 내에 데이터로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 대표적인 화합물은 4.5  $\mu$ M 이하의 농도에서 과립파괴를 억제한다. SKF96365는 양성 대조군으로써 이용되었다.

	IC <sub>50</sub>
화합물 1	2.52 $\mu$ M
화합물 2	4.85 $\mu$ M
화합물 3	4.5 $\mu$ M
화합물 4	1.45 $\mu$ M
화합물 5	1.1 M
화합물 6	5.01 $\mu$ M
화합물 8	0.52 $\mu$ M
화합물 9	1.41 $\mu$ M
화합물 12	0.48 $\mu$ M
SKF96365	>20 $\mu$ M

<783> 실시예 6: 본 발명의 화합물은 T 세포내에서 주화성(chemotaxis)의 강력한 억제제

#### T-세포 분리:

<785> 정확한 양의 20ml의 혜파린처리된 전 혈액 (돼지 2마리, 사람 1명)을 피콜 하이파크(ficoll hypaque) 상에 밀도 구배분리를 실시하였다. 럼프구 및 단핵세포를 포함하는 말초혈액단핵세포(PBMCs)를 나타내는 버피코트층을 한번 세척하고, 12ml의 불충분한 RPMI 1640으로 재현탁한 다음, 37°C에서 1시간동안 젤라틴 코팅된 T75 배양 플라스크에 두었다. 단핵세포가 없는 말초 혈액 럼프구 (PBLs)를 나타내는 부착되지 않은 세포들은 충분한 RPMI 배지에서 재현탁하고, 따뜻한 배지로 평형을 유지시킨 느슨하게 채워진 (loosely packed) 활성화된 나일론 울 컬럼에 두었다. 37°C에서 1시간 후, 부착되지 않은 T세포 집단은 추가적인 배지가 있는 컬럼들의 세척에 의해 녹여서 분리되었다(eluted). 상기 T 세포 표본(preparation)들을 원심분리하고, 5ml의 불충분한 RPMI로 재현탁하고, 혜모사이토미터를 이용하여 세포수를 세었다.

#### 세포 마이그레이션 어세이 (cell migration assay)

<787> 정확한 양의 T 세포 표본(preparation)을 Calcien AM (TefLabs)로 라벨하고, 1.83mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.8mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4 (HHBSS)를 함유하는 HEPES-buffered Hank's Balanced Salt Solution에서  $2.4 \times 10^6$ /ml의 농도로 혼탁하였다. 그리고나서, 0, 20nM, 200nM, 또는 2000nM의 화합물 1 또는 20nM EDTA를 함유하는 동일한 부피의 HHBSS를 첨가하고, 37°C에서 30분동안 배양하였다. 정확한 양의 50  $\mu$ L의 세포 혼탁액(60,000세포들)을 HHBSS내에 10ng/ml MIP-1 $\alpha$ 를 함유하는 오버 웰 (over well)을 갖는 Neuroprobe ChemoTx 96웰 주화성 유닛의 막(포어(pore) 크기: 5  $\mu$ m)에 두었다. T 세포들은 37에서 2시간동안 이동하였고, 그 후 막의 끝면(apical surface)으로 세포들이 제거되었다. 주화성 유닛은 CytoFlour 4000(Perseptive Biosystems)에 두고, 각각의 웰의 형광을 측

정하였다 (여기 및 발산 파장은 각각 450 및 530nm). 각각의 웰의 마이그레이션된 세포들의 수는 막을 첨부 (affixing)하기에 앞서서 주화성 유닛의 낮은 웰(lower well)에 둔 일련의 2배 희석된 라벨링된 세포들의 형광을 측정함으로써 발생되는 스탠다드 커브로부터 측정하였다.

<788> 결과: 화합물 1은 돼지 T 세포들 10ng/ml MIP-1a (~5mM의 IC<sub>50</sub> 수치) 및 사람 T 세포 100ng/ml MIP-1a에서의 주화성 반응을 억제한다 (도 1 참조). 그 데이터는 3번 측정된 것의 평균값을 나타낸 것이다. EDTA는 대조구 화합물로써 본 어세이에서 이용되었다 (자료는 나타나있지 않음)

<789> 여기에서 인용된 모든 공개공보, 특히출원서, 특히 및 다른 문헌들은 참고 문헌으로 도입되었다. 견해의 불일치가 발생하는 경우, 정의(definitions)를 포함하여 본 명세서를 조정될 것이다. 또한, 본 명세서에서 언급된 물질들, 방법들 및 실시예들은 단지 예시적인 것이며, 어떠한 경우에도 권리의 제한하기 위한 것이 아니다.

### 도면의 간단한 설명

<423> 도 1은 화합물 1의 노출후에 사람 및 작은 돼지 T 세포들에서 주화성 (chemotaxis)의 억제를 나타낸 그래프이다.

### 도면

#### 도면1

