



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0064458
(43) 공개일자 2009년06월18일

(51) Int. Cl.

C07D 401/10 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7008073

(22) 출원일자 2009년04월20일

심사청구일자 **없음**

번역문제출일자 2009년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/022087

국제출원일자 2007년10월16일

(87) 국제공개번호 WO 2008/051406

국제공개일자 2008년05월02일

(30) 우선권주장

60/853,193 2006년10월20일 미국(US)

(71) 출원인

미크 앤드 캄파니 인코포레이티드

미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴
126

(72) 발명자

챈 데이비드

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 에
비뉴 126

프랭클린 크리스토퍼 엘.

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 에
비뉴 126

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 봄베신 수용체 아형-3 조절제로서의 치환된 이미다졸

(57) 요 약

본 발명은 사람 봄베신 수용체의 리간드이고, 특히, 사람 봄베신 수용체 아형-3(BRS-3)의 선택적 리간드인, 특정 신규한 치환된 이미다졸에 관한 것이다. 따라서, 이는 BRS-3의 조절에 반응성인 질환 또는 장애, 예를 들면, 비만 및 당뇨병의 치료, 조절 또는 예방에 유용하다.

(72) 발명자

구조 피터 알.

미국 뉴욕주 12203-5154 알바니 코포레이트 써클
21

린 라이너스 에스.

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨에
비뉴 126

로 마이클 웹-씨.

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨에
비뉴 126

날건드 라비 피.

미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨에
비뉴 126

세브햇 이아쑤 케이.

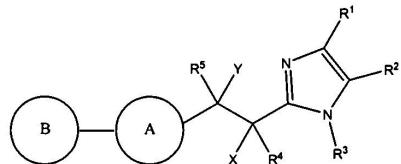
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨에
비뉴 126

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

A는

(1) 아릴 및

(2) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환(여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이고,

B는

(1) $-C_{3-8}$ 사이클로알킬,

(2) $-C_{3-8}$ 사이클로알케닐,

(3) $-C_{2-8}$ 헤테로사이클로알킬,

(4) $-C_{2-8}$ 헤테로사이클로알케닐,

(5) -아릴 및

(6) -헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이고,

X는 독립적으로

(1) 수소,

(2) $-C_{1-6}$ 알킬,

(3) $-C_{2-8}$ 알케닐,

(4) $-C_{2-8}$ 알키닐,

(5) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬,

(6) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 헤테로사이클로알킬,

(7) $-(CH_2)_n$ 아릴,

(8) $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴,

(9) $-CF_3$,

(10) 할로겐,

(11) $-OR^{11}$,(12) $-OCF_3$,(13) $-COR^9$,(14) $-CO_2R^{11}$,(15) $-CON(R^9)_2$,(16) $-N(R^{11})_2$,(17) $-N(R^9)C(O)C_{1-6}알킬$,(18) $-N(R^9)CO_2R^{11}$,(19) $-N(R^9)SO_2C_{1-6}알킬$,(20) $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$,(21) $-SH$,(22) $-S(O)_{0-2}C_{1-6}알킬$ 및

(23) $-SO_2N(R^{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $-(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; X 와 R^4 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고; 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 X , Y , R^4 및 R^5 는 수소가 아니다),

 Y 는 독립적으로

(1) 할로겐,

(2) $-OR^{11}$,(3) $-OCF_3$,(4) $-COR^9$,(5) $-CO_2R^9$,(6) $-CON(R^9)_2$,(7) $-CN$,(8) $-N(R^{11})_2$,(9) $-N(R^9)C(O)C_{1-6}알킬$,(10) $-N(R^9)CO_2R^{11}$,

(11) $-N(R^9)SO_2C_{1-6}alkyl$,(12) $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$,(13) $-SH$,(14) $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$ 및

(15) $-SO_{0-2}N(R^{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; Y와 R^6 또는 Y와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬을 형성할 수 있고; 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로

(1) 수소,

(2) $-(CH_2)_nhalogen$,(3) $-(CH_2)_nOR^{11}$,(4) $-(CH_2)_nCN$,(5) $-(CH_2)_nCF_3$,(6) $-(CH_2)_nCHF_2$,(7) $-(CH_2)_nCH_2F$,(8) $-(CH_2)_nCCl_3$,(9) $-C_{1-8}alkyl$,(10) $-(CH_2)_nC_{2-8}alkenyl$,(11) $-(CH_2)_nC_{2-8}alkynyl$,(12) $-(CH_2)_nC_{3-10}사이클로알킬$,(13) $-(CH_2)_nC_{3-10}사이클로알케닐$,(14) $-(CH_2)_nC_{2-12}헤테로사이클로알킬$,(15) $-SC_{1-8}alkyl$,(16) $-SC_{3-8}사이클로알킬$,(17) $-(CH_2)_nAr$,(18) $-(CH_2)_n헤테로아릴$,(19) $-(CH_2)_nCO_2R^9$ 및

(20) $-(CH_2)_nCOC_{1-8}alkyl$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 산소가 아니고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알카닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환

되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; 2개의 R^{10} 치환체는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐환은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

R^3 은

- (1) 수소,
- (2) $-C_{1-6}알킬$ 및
- (3) $-COC_{1-6}알킬$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로

- (1) 수소,
- (2) 할로겐,
- (3) $-C_{1-6}알킬$,
- (4) $-(CH_2)_nC_{3-8}사오]클로알킬$,
- (5) $-(CH_2)_nC_{2-8}헤테로사이클로알킬$,
- (6) $-C_{1-6}알콕시$,
- (7) $-OH$,
- (8) $-CH_2F$,
- (9) $-CHF_2$,
- (10) $-CF_3$,
- (11) $-CN$,
- (12) $-SR^{11}$,

(13) 아릴 및

(14) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다),

R^6 은

- (1) $-C_{1-6}알킬$,
- (2) $-(CH_2)_n할로겐$,
- (3) $-(CH_2)_nOR^{11}$,
- (4) $-(CH_2)_nCN$,
- (5) $-(CH_2)_nCF_3$,
- (6) $-(CH_2)_nCO_2R^9$,

(7) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})_2$,(8) $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$,(9) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{COC}_{1-6}\text{알킬}$,(10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,(11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 및(12) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다), R^7 은(1) $-(\text{CH}_2)_n\text{할로겐}$,(2) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,(3) $-\text{C}_{2-6}\text{알케닐}$,(4) $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$,(5) $-(\text{CH}_2)_n\text{헵테로사이클로알킬}$,

(6) 옥소,

(7) $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$,(8) $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$,(9) $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}^9$,(10) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{11}$,(11) $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^9\text{N}(\text{R}^9)_2$,(12) $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^9$,(13) $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$,(14) $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^9)_2$,(15) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{11})_2$,(16) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^9$,(17) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{COC}_{1-6}\text{알킬}$,(18) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$,(19) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

(20) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_{0-2}\text{R}^{11}$,(21) $-(\text{CH}_2)_n\text{OP(O)}_2\text{OH}$,(22) $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$,(23) $-(\text{CH}_2)_n\text{아릴}$,(24) $-(\text{CH}_2)_n\text{헵테로아릴}$ 및(25) $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{헵테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 헵테로사이클로알킬, 아릴, 헵테로아릴 및 $-(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다), R^8 은

(1) 옥소,

(2) $-\text{OH}$,

(3) 할로겐,

(4) $-\text{CN}$,(5) $-\text{CF}_3$,(6) $-\text{CHF}_2$,(7) $-\text{CH}_2\text{F}$,(8) $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$,(9) $-\text{C}_{1-8}\text{알콕시}$,(10) $-\text{COC}_{1-8}\text{알킬}$,(11) $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}\text{알킬}$ 및(12) $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 각각의 알킬 및 알콕시 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 치환체로 치환된다), R^9 는

(1) 수소 및

(2) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 할로겐 및 OH로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된다), R^{10} 은 독립적으로

(1) 할로겐,

(2) $-\text{OH}$,

(3) 옥소,

(4) $-\text{CN}$,(5) $-\text{CCl}_3$,(6) $-\text{CF}_3$,

- (7) $-\text{CHF}_2$,
- (8) $-\text{CH}_2\text{F}$,
- (9) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,
- (10) $-\text{COC}_{1-8}\text{알킬}$,
- (11) $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}\text{알킬}$,
- (12) $-\text{CO}_2\text{H}$
- (13) $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$ 및

(14) $-\text{C}_{1-8}\text{알콕시}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬 및 알콕시는 치환되지 않거나 $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 및 할로겐으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고; 상기 $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 치환체는 치환되지 않거나 1 내지 3 개의 할로겐으로 치환된다),

R^{11} 은

- (1) 수소,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,
- (3) $-\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$,
- (4) $-\text{C}_{2-7}\text{헵테로사이클로알킬}$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_m\text{페닐}$ 및

(6) $-(\text{CH}_2)_m\text{헵테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 헵테로사이클로알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 치환되고, 상기 페닐 및 헵테로아릴은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며,

m 은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, A가 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된, 페닐, 피리디닐 및 티에닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, B가 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된, 사이클로펜틸, 페닐, 피리딘, 피라졸, 트리아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 및 (1,4,5,6)테트라하이드로-7H-피라졸로-{3,4-b}-피리딘-7일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 가 수소, 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{사이클로알킬}$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 페닐 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다] 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 및 R^3 이 수소인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 이 $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nCHF_2$, $-(CH_2)_nCH_2F$, $-C_{1-8}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 알케닐 및 $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물[여기서, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다] 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7

제6항에 있어서, X가 수소, 할로겐 및 $-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상이 수소가 아닌 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

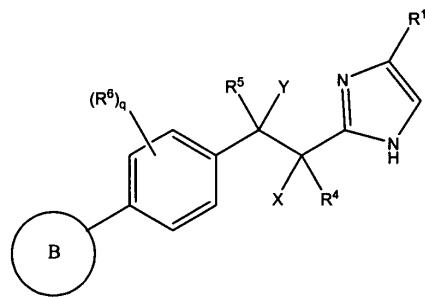
청구항 8

제7항에 있어서, Y가 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-CN-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; Y와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

B는

- (1) $-C_{3-8}$ 사이클로알킬,
- (2) -아릴 및
- (3) -헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이고,

X는 독립적으로

- (1) 수소,

(2) 할로겐 및

(3) $-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 X , Y , R^4 및 R^5 는 수소가 아니고,

Y 는 독립적으로

(1) 할로겐,

(2) $-OH$,

(3) $-OC_{1-6}$ 알킬,

(4) $-N(R^1)_2$

(5) $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬,

(6) $-N(RO)CO_2R^1$,

(7) $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬,

(8) $-SH$ 및

(9) $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다),

R^1 은 독립적으로

(1) $-(CH_2)_nOH$,

(2) $-(CH_2)_nCN$,

(3) $-(CH_2)_nCF_3$,

(4) $-(CH_2)_nCHF_2$,

(5) $-(CH_2)_nCH_2F$,

(6) $-C_{1-8}$ 알킬,

(7) $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 알케닐 및

(8) $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로

(1) 수소,

(2) 할로겐,

(3) $-C_{1-6}$ 알킬,

(4) $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬,

(5) $-OH$,

(6) $-CHF_2$ 및

(7) $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다),

R^6 은

(1) $-C_{1-6}H_{1-6}$ 알킬 및

(2) 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^7 은

(1) 할로겐,

(2) $-C_{1-6}H_{1-6}$ 알킬,

(3) $-CO-C_{1-6}H_{1-6}$ 알킬,

(4) $-CO_2R^9$,

(5) $-CON(R^9)_2$,

(6) $-NH_2$,

(7) $-NHCO_2C_{1-6}H_{1-6}$ 알킬 및

(8) $-SOC_{1-6}H_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

R^8 은

(1) 옥소,

(2) $-OH$,

(3) 할로겐,

(4) $-CN$,

(5) $-CF_3$,

(6) $-CHF_2$,

(7) $-CH_2F$ 및

(8) $-C_{1-8}H_{1-8}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

R^9 은

(1) 수소 및

(2) $-C_{1-6}H_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 할로겐 및 $-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된다),

R^{10} 은

(1) $-OH$,

(2) 옥소 및

(3) $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^{11} 은

(1) 수소 및

(2) $-C_{1-6}H$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며,

q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

B 가 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고,

X , R^4 및 R^6 은 수소이고,

Y 가 $-OH$ 이고,

R^1 은 독립적으로

(1) $-C_{1-8}H$ 및

(2) $-(CH_2)_nC_{3-8}H$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

R^5 은 각각 독립적으로

(1) 수소,

(2) $-C_{1-6}H$,

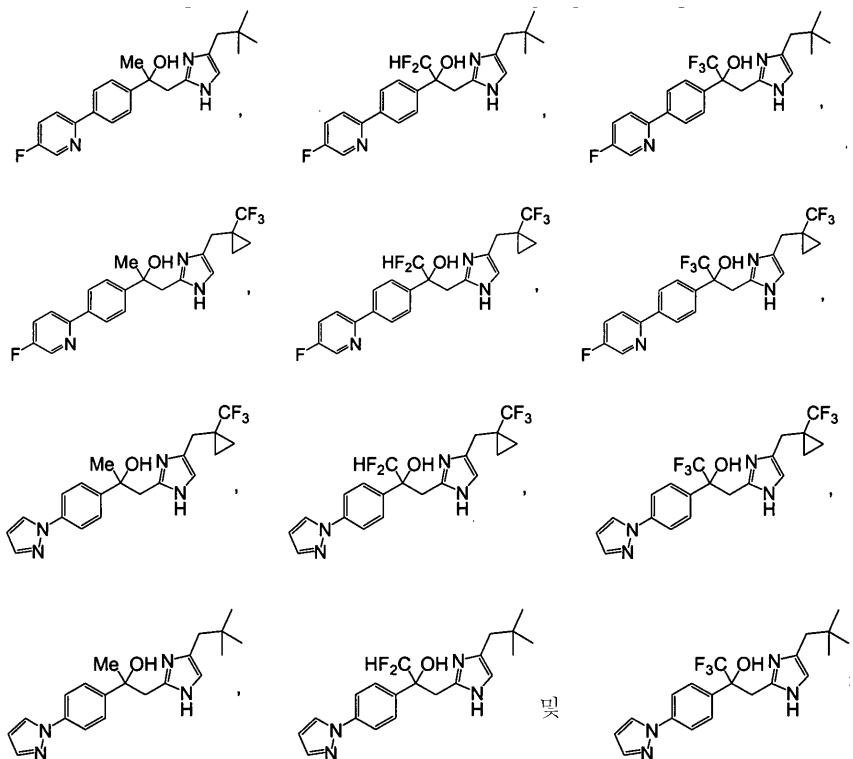
(3) $-CHF_2$ 및

(4) $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다),

R^7 은 할로겐인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

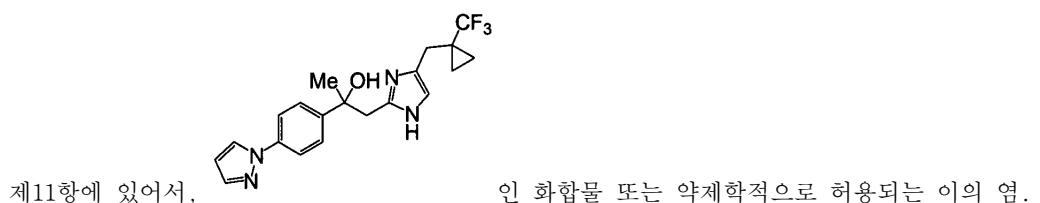
청구항 11

제1항에 있어서,



로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

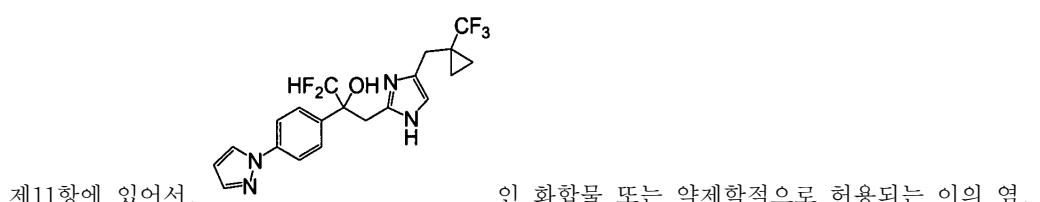
청구항 12



제11항에 있어서,

인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

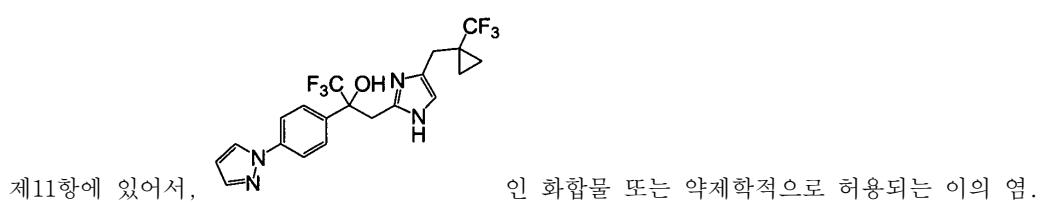
청구항 13



제11항에 있어서,

인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

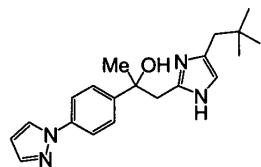
청구항 14



제11항에 있어서,

인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

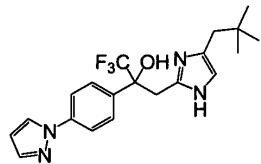
청구항 15



제11항에 있어서,

인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16



제11항에 있어서,

인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 17

제1항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 18

의약에 사용하기 위한, 제1항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 조성물.

청구항 19

봄베신 수용체 아형-3에 의하여 매개된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상의 봄베신 수용체 아형-3에 의하여 매개된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 제1항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 봄베신 수용체 아형-3에 의하여 매개된 질환이 비만, 당뇨병, 당뇨병 관련 장애 및 비만 관련 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용도.

명세서

배경기술

<1>

비만은 서방 사회에서의 주요 건강 관심사이다. 미국에서 약 1억 4천 6백만명의 성인이 과체중 또는 비만인 것으로 추정된다. 역학적인 연구로부터 과체중 및 비만의 증가도가 감소된 예상 수명의 중요한 예측체가 된다고 나타났다. 비만은 다수의 건강 문제를 독립적으로 및 다른 질환과 함께 유발하거나 악화시킨다. 심각하거나 생명을 위협할 수 있는 비만과 관련된 의학적 문제는 고혈압; 2형 당뇨병; 상승된 혈장내 인슐린 농도; 인슐린 저항; 고인슐린혈증; 글루코스 내성(glucose intolerance); 이상지혈증; 고지혈증; 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 결장암; 골관절염; 호흡기 합병증, 예를 들면, 폐쇄성 수면 무호흡증; 담낭염; 담석증; 통풍; 담석; 담낭 질환; 호흡기 문제; 심리적 장애(예: 우울증, 섭식 장애, 왜곡된 신체 이미지 및 낮은 자존감); 동맥경화증; 심장 질환; 이상 심장 박동; 협심증; 및 심장 부정맥을 포함한다(참조: Kopelman, P.G., Nature 404, 635-643 (2000)). 비만은 추가로 조기 사망 및 발작, 심근경색증, 울혈성 심부전증, 관상 심장 질환 및 급사로 인한 사망률 및 이환율의 현저한 증가와 연관된다. 최근의 연구로부터 비만 및 이의 관련 건강 위험이 또한 아동 및 청소년에게 영향을 미친다는 것이 밝혀졌다.

<2>

비만은 이제 이의 관련 건강 위험을 감소시키기 위하여 치료를 필요로 하는 만성 질환으로서 인지되고 있다. 비만의 치료에 대한 중요한 결과는 체중 감량 및 심혈관 및 대사 건강을 증진시키고 비만 관련 이환율 및 사망률을 감소시키는 체중 관리를 포함한다. 체중 5 내지 10% 감소는 혈중 글루코스, 혈압 및 지질 농도와 같은 대사 값을 실질적으로 개선시킬 수 있다고 밝혀졌다. 그러므로, 5 내지 10%의 의도적인 체중 감량은 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있다고 여겨진다.

<3>

설치류 유전학 및 약리학에서는 비만 및 당뇨병 전개에 BRS-3이 연루되어 있다고 보고 있다(참조: Ohki et al. Nature 390: 165-69 (1997)). 봄베신 수용체 아형 3은 중추 신경계, 식품 흡수, 대사율 및 체중의 조절에 대한

중추 신경계의 주요 부위인, 특히 시상하부에서 주로 발현되는 G 단백질 커플링된 수용체이다(참조: Liu et al. Biochem 41 : 8154-8160 (2002)). 봄베신, 봄베신형 웨티드 및 관련 수용체는 생리 과정의 다양한 배열에 참여한다. BRS-3 수용체에 대한 천연 리간드는 아직 확인되지 않았지만, 봄베신형 웨티드는 중추 신경계 및 위장관에 널리 분포되어 있고, 여기서 이는 봄베신 수용체 아형 3(BRS-3), 뉴로메딘 B 및 가스트린 방출 웨티드(GRP-R) 수용체와 결합하고, 평활근 수축, 외분비 및 내분비 과정, 대사 및 거동을 조절한다. BRS-3은 신경내분비 작용 및 에너지 대사의 조절에 관련되어 왔다(참조: Ohki et al. Nature 390: 165-69 (1997)). 한 연구에서는 봄베신 아형-3(BRS-3) 수용체가 결핍된 마우스들이 대사 결핍 및 비만을 전개한다고 나타났다(참조: Ohki et al. Nature 390: 165-69 (1997)). 구체적으로, 기능성 BRS-3이 결핍된 마우스들은 과식하며, 나이들수록 대사율이 감소하고 심부 온도가 감소하여 비만, 인슐린 저항, 당뇨병 및 고혈압의 전개를 유도하였다. 추가로, 봄베신형 웨티드는 일부 사람 암종의 발병기전의 원인이 될 수 있다(참조: Lebacq-Verheyden et al. in Handbook of Experimental Pharmacology, Sporn, M.N. and Roberts, A.B., eds., Vol. 95, pp. 71-124, Springer-Nierlag, Berlin). 세포 성장 및 창상 회복에 대한 BRS-3의 역할이 입증되어 있기도 하며(참조: Tan et al. 웨티드 27:1852-58 (2006)), 래트 위장관에서의 이의 분포는 장 운동성의 조절에서의 역할을 제안한다[참조: Porcher et al., Cell Tissue Res 320:21-31 (2005)].

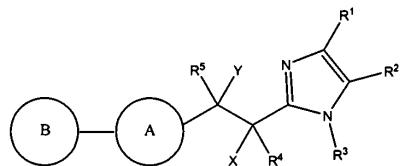
<4> 비만/당뇨병을 치료하는 BRS-3 효능제는 제WO 2005/080390호, 제WO 2005/056532호 및 제WO 2003/104196호에 기재되어 있다. 비만 및/또는 당뇨병의 치료에 유용한 이미다졸 화합물은 제WO 04/058176호, 제WO 04/071447호, 제WO 04/048351호, 제WO 04/046091호, 제WO 05/035551호, 제US 2005/0187277호 및 US 제2005/0272778호에 기재되어 있다. 기타 이미다졸은 US 제4,962,117호, US 제2002/009116호, US 제2005/0130973호, WO 제93/17681호, WO 제98/28269호, WO 제99/32454호, WO 제04/007464호, WO 제04/046091호, WO 제04/048351호, JP 제2003-321455호 및 JP 제7-243068호에 기재되어 있다.

<5> 비만 치료용 단일요법에 현재 사용되는 체중 감량제는 제한된 효능 및 현저한 부작용을 갖고 있다. 비만 및 당뇨병의 치료에 사용된 다양한 약리학적 제제의 미해결된 결합 때문에, 효능이 강화되고 바람직하지 않은 부작용이 거의 없는 체중 감량 치료법이 지속적으로 요구되고 있다. 본 발명은 비만, 당뇨병, 비만 관련 장애 및 당뇨병 관련 장애의 치료 및 예방에 유용한, 봄베신 수용체 효능제, 특히 봄베신 수용체 아형-3(BRS-3)의 선택적 효능제를 제공함으로써 상기 문제를 해결한다.

발명의 요약

<6> 본 발명은 화학식 I의 신규한 치환된 이미다졸에 관한 것이다.

화학식 I



<8>

<9> 화학식 I의 화합물은 봄베신 수용체 아형-3 리간드로서 유효하고, 봄베신 수용체 아형-3의 선택적 리간드로서 특히 유효하다. 따라서, 이는 봄베신 수용체 아형 3의 조절에 반응하는 장애, 예를 들면, 비만, 당뇨병, 비만 관련 장애 및 당뇨병 관련 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

<10>

본 발명은 또한 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<11>

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 포유동물의 봄베신 수용체 아형-3의 조절에 반응하는 장애, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

<12>

본 발명은 추가로 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 포유동물의 봄베신 수용체 아형-3의 조절에 반응성인 장애, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용한 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

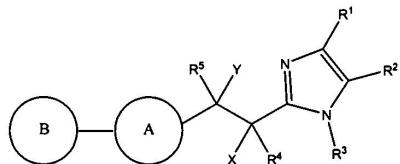
발명의 상세한 설명

<13>

본 발명은 봄베신 수용체 조절제, 특히 선택적 봄베신 수용체 아형-3 효능제로서 유용한 치환된 이미다졸에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 나타낸다:

<14>

화학식 I



<15>

<16> 위의 화학식 I에서,

<17> A는

<18> (1) 아릴 및

<19> (2) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환(여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이고,

<20> B는

<21> (1) $-C_{3-8}$ 사이클로알킬,<22> (2) $-C_{3-8}$ 사이클로알케닐,<23> (3) $-C_{2-8}$ 헤테로사이클로알킬,<24> (4) $-C_{2-8}$ 헤테로사이클로알케닐,

<25> (5) -아릴 및

<26> (6) -헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이고,

<27> X는 독립적으로

<28> (1) 수소,

<29> (2) $-C_{1-6}$ 알킬,<30> (3) $-C_{2-8}$ 알케닐,<31> (4) $-C_{2-8}$ 알키닐,<32> (5) $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬,<33> (6) $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 헤테로사이클로알킬,<34> (7) $-(CH_2)_n$ 아릴,<35> (8) $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴,<36> (9) $-CF_3$,

<37> (10) 할로겐,

<38> (11) $-OR^{11}$,<39> (12) $-OCF_3$,<40> (13) $-COR^9$,

<41> (14) $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$,

<42> (15) $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$,

<43> (16) $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

<44> (17) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<45> (18) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CO}_2\text{R}^{11}$,

<46> (19) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<47> (20) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$,

<48> (21) $-\text{SH}$,

<49> (22) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 및

<50> (23) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $-(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; X와 R^4 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고; 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 는 수소가 아니다),

<51> Y는 독립적으로

<52> (1) 할로겐,

<53> (2) $-\text{OR}^{11}$,

<54> (3) $-\text{OCF}_3$,

<55> (4) $-\text{COR}^9$,

<56> (5) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,

<57> (6) $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$,

<58> (7) $-\text{CN}$,

<59> (8) $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

<60> (9) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<61> (10) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CO}_2\text{R}^{11}$,

<62> (11) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<63> (12) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$,

<64> (13) $-\text{SH}$,

<65> (14) $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 알킬 및

<66> (15) $-SO_{0-2}N(R^{11})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; Y 와 R^6 또는 Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬을 형성할 수 있고; 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

<67> R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로

<68> (1) 수소,

<69> (2) $-(CH_2)_n$ 할로겐,

<70> (3) $-(CH_2)_nOR^{11}$,

<71> (4) $-(CH_2)_nCN$,

<72> (5) $-(CH_2)_nCF_3$,

<73> (6) $-(CH_2)_nCHF_2$,

<74> (7) $-(CH_2)_nCH_2F$,

<75> (8) $-(CH_2)_nCCl_3$,

<76> (9) $-C_{1-8}$ 알킬,

<77> (10) $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 알케닐,

<78> (11) $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 알카닐,

<79> (12) $-(CH_2)_nC_{3-10}$ 사이클로알킬,

<80> (13) $-(CH_2)_nC_{3-10}$ 사이클로알케닐,

<81> (14) $-(CH_2)_nC_{2-12}$ 헤테로사이클로알킬,

<82> (15) $-SC_{1-8}$ 알킬,

<83> (16) $-SC_{3-8}$ 사이클로알킬,

<84> (17) $-(CH_2)_nAril$,

<85> (18) $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴,

<86> (19) $-(CH_2)_nCO_2R^9$ 및

<87> (20) $-(CH)_nCO_{C_{1-8}}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 산소가 아니고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알카닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; 2개의 R^{10} 치환체는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤�테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환은 치환되지 않거나 R^{10} 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다),

<88> R^3 은

<89> (1) 수소,

<90> (2) $-C_{1-6}H_5$ 및

<91> (3) $-COC_{1-6}H_5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

<92> R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로

<93> (1) 수소,

<94> (2) 할로겐,

<95> (3) $-C_{1-6}H_5$,

<96> (4) $-(CH_2)_nC_{3-8}H_5$,

<97> (5) $-(CH_2)_nC_{2-8}H_5$,

<98> (6) $-C_{1-6}H_5$,

<99> (7) $-OH$,

<100> (8) $-CH_2F$,

<101> (9) $-CHF_2$,

<102> (10) $-CF_3$,

<103> (11) $-CN$,

<104> (12) $-SR^{11}$,

<105> (13) 아릴 및

<106> (14) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다),

<107> R^6 은

<108> (1) $-C_{1-6}H_5$,

<109> (2) $-(CH_2)_nHalogen$,

<110> (3) $-(CH_2)_nOR^{11}$,

<111> (4) $-(CH_2)_nCN$,

<112> (5) $-(CH_2)_nCF_3$,

<113> (6) $-(CH_2)_nCO_2R^9$,

<114> (7) $-(CH_2)_nN(R^{11})_2$,

<115> (8) $-(CH_2)_nNO_2$,

<116> (9) $-(CH_2)_nNR^9COC_{1-6}H_5$,

<117> (10) $-(CH_2)_nNR^9CO_2C_{1-6}Alk$,

<118> (11) $-(CH_2)_nNR^9SO_2C_{1-6}Alk$, 및

<119> (12) $-(CH_2)_nSO_{0-2}C_{1-6}Alk$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

<120> R^7 은

<121> (1) $-(CH_2)_nHalogen$,

<122> (2) $-C_{1-6}Alk$,

<123> (3) $-C_{2-6}Alkyl$,

<124> (4) $-(CH_2)_nC_{3-8}Sor$ 클로알킬,

<125> (5) $-(CH_2)_nHetero$ 로 Sor 클로알킬,

<126> (6) 옥소,

<127> (7) $-(CH_2)_nOR^{11}$,

<128> (8) $-(CH_2)_nCN$,

<129> (9) $-(CH_2)_nCOR^9$,

<130> (10) $-(CH_2)_nCO_2R^{11}$,

<131> (11) $-(CH_2)_nCONR^9N(R^9)_2$,

<132> (12) $-(CH_2)_nO(CH_2)_nCO_2R^9$,

<133> (13) $-(CH_2)_nNO_2$,

<134> (14) $-(CH_2)_nCON(R^9)_2$,

<135> (15) $-(CH_2)_nN(R^{11})_2$,

<136> (16) $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_nCO_2R^9$,

<137> (17) $-(CH_2)_nNR^9CO_2C_{1-6}Alk$,

<138> (18) $-(CH_2)_nSO_2N(R^9)_2$,

<139> (19) $-(CH_2)_nNR^9SO_2C_{1-6}Alk$,

<140> (20) $-(CH_2)_nSO_{0-2}R^{11}$,

<141> (21) $-(CH_2)_nOP(O)_2OH$,

<142> (22) $-CH=N-OH$,

<143> (23) $-(\text{CH}_2)_n\text{아릴}$,<144> (24) $-(\text{CH}_2)_n\text{헥테로아릴}$ 및<145> (25) $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{헥테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 헥테로사이클로알킬, 아릴, 헥테로아릴 및 $-(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),<146> R^8 은

<147> (1) 옥소,

<148> (2) $-\text{OH}$,

<149> (3) 할로겐,

<150> (4) $-\text{CN}$,<151> (5) $-\text{CF}_3$,<152> (6) $-\text{CHF}_2$,<153> (7) $-\text{CH}_2\text{F}$,<154> (8) $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$,<155> (9) $-\text{C}_{1-8}\text{알콕시}$,<156> (10) $-\text{COC}_{1-8}\text{알킬}$,<157> (11) $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}\text{알킬}$ 및<158> (12) $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 각각의 알킬 및 알콕시 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 치환체로 치환된다),<159> R^9 는

<160> (1) 수소 및

<161> (2) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 할로겐 및 OH로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된다),<162> R^{10} 은 독립적으로

<163> (1) 할로겐,

<164> (2) $-\text{OH}$,

<165> (3) 옥소,

<166> (4) $-\text{CN}$,<167> (5) $-\text{CCl}_3$,<168> (6) $-\text{CF}_3$,<169> (7) $-\text{CHF}_2$,<170> (8) $-\text{CH}_2\text{F}$,<171> (9) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<172> (10) $-\text{COC}_{1-8}\text{알킬}$,

<173> (11) $-\text{CO}_2\text{C}_{1-8}\text{알킬}$,

<174> (12) $-\text{CO}_2\text{H}$

<175> (13) $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$ 및

<176> (14) $-\text{C}_{1-8}\text{알콕시}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬 및 알콕시는 치환되지 않거나 C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고; $-\text{C}_{1-6}$ 알킬 치환체는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

<177> R^{11} 은

<178> (1) 수소,

<179> (2) $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$,

<180> (3) $-\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$,

<181> (4) $-\text{C}_{2-7}\text{헵테로사이클로알킬}$,

<182> (5) $-(\text{CH}_2)_m\text{페닐}$ 및

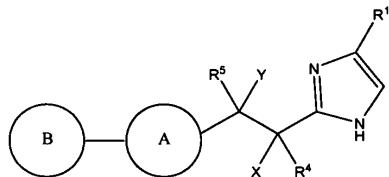
<183> (6) $-(\text{CH}_2)_m\text{헵테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 헵테로사이클로알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 치환되고, 상기 페닐 및 헵테로아릴은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다),

<184> n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며,

<185> m 은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다.

<186> 본 발명의 화합물의 추가의 양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

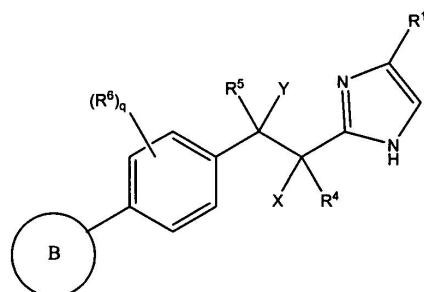
화학식 II



<187>

<188> 본 발명의 화합물의 추가의 양태에서, 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

화학식 III



<189>

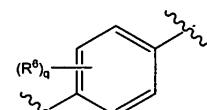
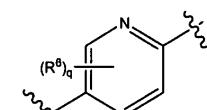
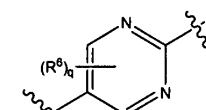
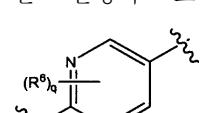
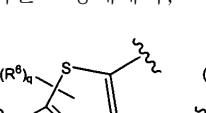
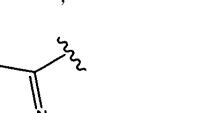
<190> 본 발명의 하나의 양태에서, A는 페닐, 피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴; 티아졸릴 및 티아디아졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 여기서 A는 치환되지

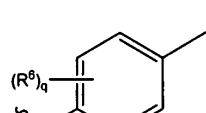
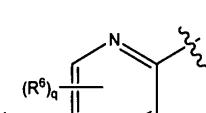
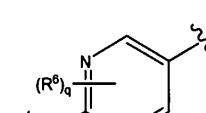
않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 A 및 B가 페닐이면, A는 할로겐으로 치환되지 않는다.

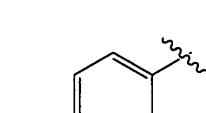
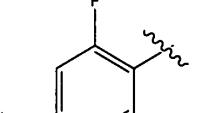
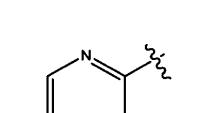
<191> 본 발명의 또 다른 양태에서, A는 페닐, 피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 여기서 A는 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다. 당해 양태의 부류에서, A는 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, A는 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 피리디닐이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, A는 치환되지 않거나 R^6 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 티에닐이다.

<192> 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A와 환 B는 탄소-탄소 결합을 통하여 연결된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A와 환 B는 탄소-질소 결합을 통하여 연결된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A와 환 B는 질소-탄소 결합을 통하여 연결된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A와 환 B는 질소-질소 결합을 통하여 연결된다.

<193> 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A와 Y 및 R^5 로 치환된 에틸렌 링커 탄소는 탄소-탄소 결합을 통하여 연결된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A 및 Y 및 R^5 로 치환된 에틸렌 링커 탄소는 질소-탄소 결합을 통하여 연결된다.

<194> 본 발명의 또 다른 양태에서, 환 A는 , , , , , , , 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<195> 당해 양태의 하위부류에서, A는 , , 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<196> 당해 양태의 하위부류에서, A는 , , 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<197> 본 발명의 또 다른 양태에서, B는 $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-C_{3-8}$ 사이클로알케닐, $-C_{2-8}$ 헵테로사이클로알킬, $-C_{2-8}$ 헵테로사이클로알케닐, $-아릴$ 및 $-헵테로아릴$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헵테로사이클로알킬, 헵테로사이클로알케닐, 아릴 및 헵테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이다.

<198> 본 발명의 또 다른 양태에서, B는 $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-C_{2-8}$ 헵테로사이클로알킬, $-아릴$ 및 $-헵테로아릴$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 헵테로사이클로알킬, 아릴 및 헵테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이다.

<199> 본 발명의 또 다른 양태에서, B는 $-C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-아릴$ 및 $-헵테로아릴$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환(여기서, 상기 사이클로알킬, 아릴 및 헵테로아릴은 치환되지 않거나 R^7 로부터

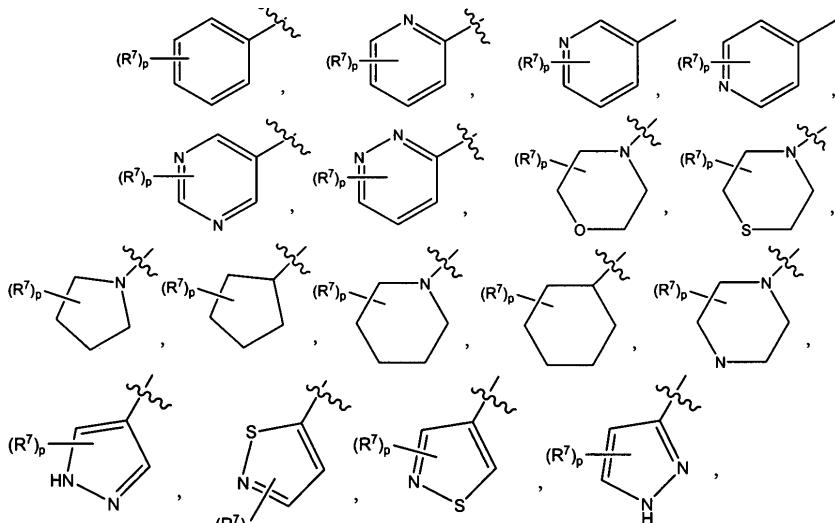
선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이다.

<200>

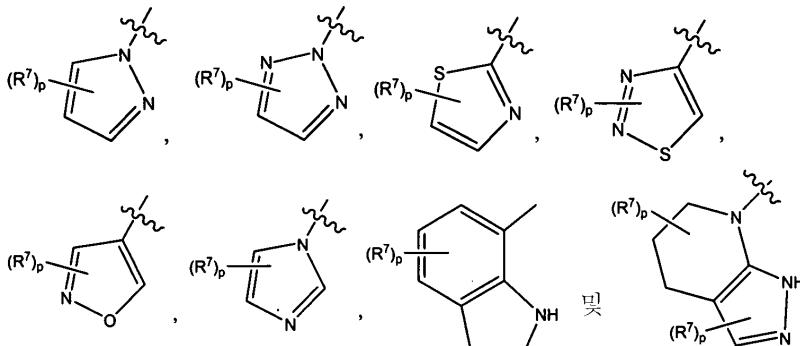
본 발명의 또 다른 양태에서, B는 사이클로펜틸, 옥사졸, 이속사졸, 폐닐, 피리딘, 피라졸, 트리아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티오펜, 티아디아졸 및 (1,4,5,6)테트라하이드로-7H-피라졸로-{3,4-b}-피리딘-7일로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환(여기서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된다)이다. 당해 양태의 부류에서, B는 사이클로펜틸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 폐닐이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 피리딘이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 피라졸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 트리아졸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 티아졸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 이소티아졸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 티오펜이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 티아디아졸이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 치환되지 않거나 R^7 로부터 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환된 (1,4,5,6)테트라하이드로-7H-피라졸로-{3,4-b}-피리딘-7일이다.

<201>

본 발명의 또 다른 양태에서, 환 B는



<202>



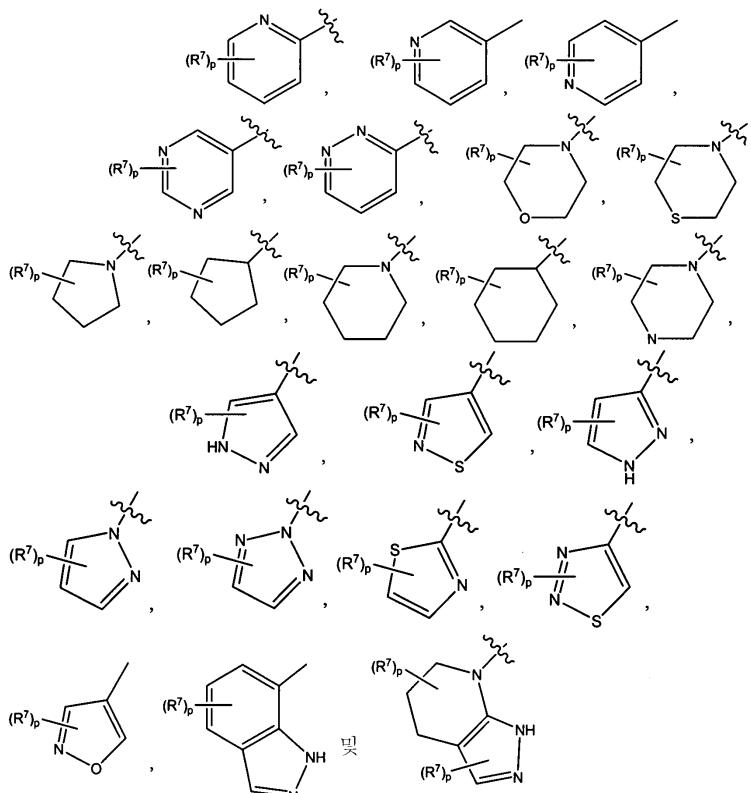
<203>

선택된다. 당해 양태의 부류에서, p는 0이다.

로 이루어진 그룹으로부터

<204>

당해 양태의 부류에서, 환 B는



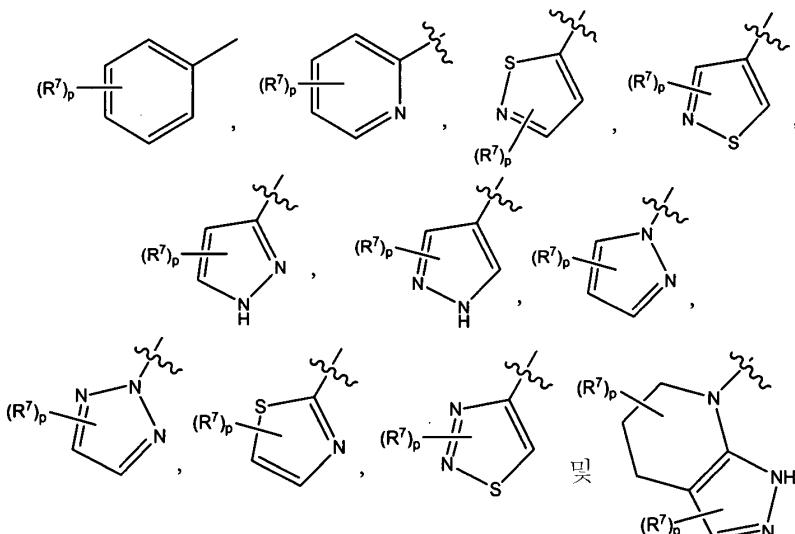
205

부류의 하위부류에서, p 는 0이다.

로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 당해

<206>

당해 양태의 또 다른 부류에서, B는



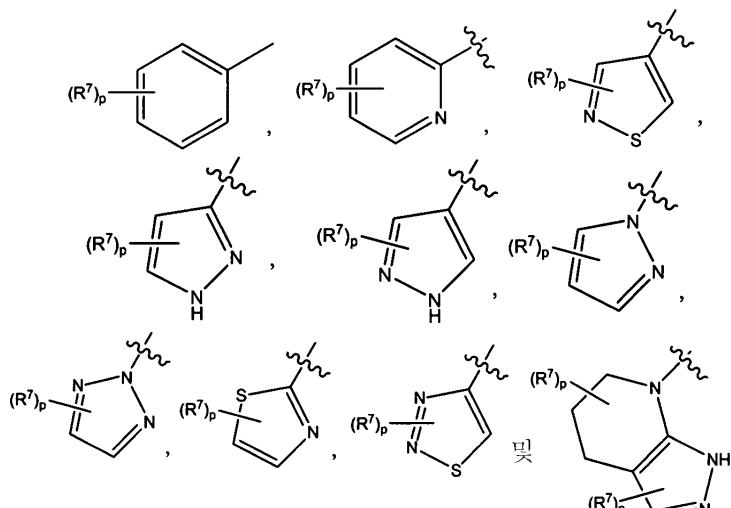
207

당해 부류의 하위부류에서, p 는 0이다.

로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

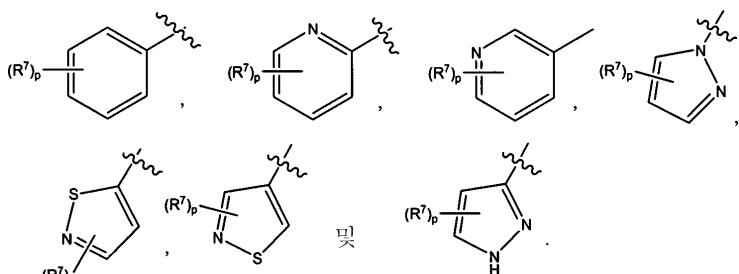
<208>

당해 양태의 또 다른 부류에서, B는



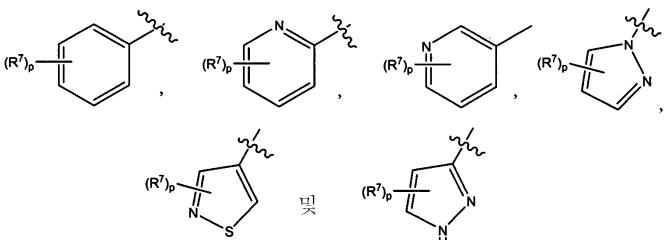
<209> 부류의 하위부류에서, p는 0이다.

<210> 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는

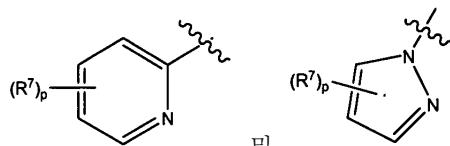


<211> 부류의 하위부류에서, p는 0이다.

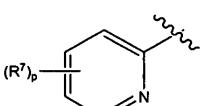
<212> 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는



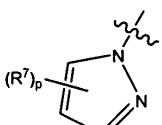
<213> 하위부류에서, p는 0이다.



<214> 당해 양태의 또 다른 부류에서, B는 및



이다. 당해 부류의 하위부류에서, p는 0이다.



이다. 당해 하위부류의 하위부류에서, p는 0이다.

- <217> 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알케닐, $-C_{2-8}$ 알키닐, $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 혜테로사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 혜테로아릴, $-CF_3$, 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 아릴 및 혜테로아릴은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고; X와 R^4 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 혜테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다).
- <218> 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알케닐, $-C_{2-8}$ 알키닐, $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 혜테로사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 혜테로아릴, $-CF_3$, 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 아릴 및 혜테로아릴은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, X와 R^4 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 혜테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다).
- <219> 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알케닐, $-C_{2-8}$ 알키닐, $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 혜테로사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 혜테로아릴, $-CF_3$, 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 아릴 및 혜테로아릴은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, X와 R^4 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 혜테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다).
- <220> 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-8}$ 알케닐, $-C_{2-8}$ 알키닐, $-(CH_2)_nC_{3-7}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-7}$ 혜테로사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 혜테로아릴, $-CF_3$, 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, SH 및 $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 아릴 및 혜테로아릴은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다).
- <221> 본 발명의 또 다른 양태에서, X는 독립적으로 수소, 할로겐 및 $-OH$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다. 당해 양태의 하나의 부류에서, X는 수소이며, 단 X, Y, R^4 및 R^5 중의 하나 이상은 수소가 아니다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, X는 불소이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, X는 $-OH$ 이다.
- <222> 본 발명의 또 다른 양태에서, Y는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-CN-$

$N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다).

<223> 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-CN-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다).

<224> 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-OCF_3$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-CN-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$, $-SH$ 및 $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤�테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다).

<225> 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-N(R^9)CO_2R^{11}$, $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SH$ 및 $-SC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤�테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다). 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 는 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CO_2R^9$, $-CON(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^9)C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-NHCO_2CH_3$ 및 $-N(R^9)SO_2C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤�테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다). 당해 양태의 부류에서, Y 는 독립적으로 불소, 염소, $-OH$, $-OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHCO_2CH_3$ 및 $-NHSO_2CH_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, Y 와 R^5 는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤�테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다). 당해 양태의 또 다른 부류에서, Y 와 R^5 에 의하여 형성된 환은 디티안 및 피롤리딘으로부터 선택되고, 디티안 및 피롤리딘은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다.

<226> 또 다른 양태에서, Y 는 $-OH$ 이고, R^5 는 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , 사이클로프로필, CF_3 및 CHF_2 로 이루어진 그룹으로부터

선택된다. 당해 양태의 부류에서, Y는 $-\text{OH}$ 이고, R^5 는 수소이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, Y는 $-\text{OH}$ 이고, R^5 는 CF_3 이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, Y는 $-\text{OH}$ 이고, R^5 는 CH_3 이다. 또 다른 양태에서, Y는 불소이고, R^5 는 수소, CH_3 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, Y 및 R^5 는 피롤리딘 환 및 디티안 환으로부터 선택된 환을 형성한다. 당해 양태의 부류에서, Y와 R^5 는 디티안 환을 형성한다.

<227> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, $-(\text{CH}_2)_n\text{할로겐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CCl}_3$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알키닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{사이클로알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-12}\text{혜테로사이클로알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{알킬}$, $-\text{SC}_{3-8}\text{사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{아릴}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{혜테로아릴}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^9$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{COC}_{1-8}\text{알킬}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 과 R^2 는 둘 다 수소가 아니다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 혜테로사이클로알킬, 아릴, 혜테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 2개의 R^{10} 치환체는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 혜테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환을 형성할 수 있다).

<228> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, $-(\text{CH}_2)_n\text{할로겐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알키닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{혜테로사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{혜테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 수소가 아니다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 페닐, 혜테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다).

<229> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알키닐}$, $-\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{혜테로사이클로알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{혜테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 수소가 아니다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 페닐, 혜테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다).

<230> 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 수소가 아니다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 혜테로사이클로알킬, 페닐, 혜테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다). 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}\text{알케닐}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}\text{사이클로알킬}$, $-\text{SC}_{1-8}\text{사이클로알킬}$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 페닐 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다). 당해 양태의 한 부류에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 F , Cl , Br , I , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{F})(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-$

사이클로부틸- CF_3 , $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필- CF_3 , $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필- CH_3 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 사이클로프로필, $-\text{CH}_2$ 사이클로펜틸, $-\text{S}$ -사이클로펜틸 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<231> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 수소, $-(\text{CH}_2)_n$ 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CCl}_3$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알케닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알키닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 사이클로알케닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-12}$ 헤테로사이클로알킬, $-\text{SC}_{1-8}$ 알킬, $-\text{SC}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{아릴}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{헤테로아릴}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^9$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{COC}_{1-8}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 수소가 아니다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 2개의 R^{10} 치환체는 이들이 결합된 원자와 함께, 독립적으로 산소, 황 및 NR^9 로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환을 형성할 수 있고, 3원 내지 6원 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다].

<232> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 수소, $-(\text{CH}_2)_n$ 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알케닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알키닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-\text{SC}_{1-8}$ 알킬, $-\text{SC}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{헤테로아릴}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 단 R^1 및 R^2 는 둘 다 수소가 아니다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다].

<233> 또 다른 양태에서는, R^1 은 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알케닐 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다)되거나, 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

<234> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^1 은 수소, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHF}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알케닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다]. 당해 양태의 한 부류에서, R^1 은 독립적으로 수소, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{F})(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -사이클로부틸- CF_3 , $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필- CF_3 , $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필- CH_3 , $-\text{CH}_2$ 사이클로펜틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다].

<235> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-8}$ 알케닐, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-\text{SC}_{1-8}$ 사이클로알킬 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{페닐}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 페닐 및 $(\text{CH}_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다]. 당해 양태의 한 부류에서, R^2 는 독립적으로 수소, F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필- CF_3 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 사이클로프로필, $-\text{S}$ -사이클로펜틸 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, R^2 는 수소이다.

- <236> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^3 은 수소, $-C_{1-6}$ 알킬 및 $-COC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 당해 양태의 한 부류에서, R^3 은 수소, $-CH_3$ 및 $-COCH_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, R^3 은 수소이다.
- <237> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다].
- <238> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nC_{2-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다].
- <239> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-OH$, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다]. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, 사이클로프로필, $-OH$, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다].
- <240> 또 다른 양태에서, R^4 는 독립적으로 수소, 할로겐 및 $-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다). 당해 양태의 한 부류에서, R^4 는 독립적으로 수소, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-OH$ 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <241> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다]. 본 발명의 당해 양태의 한 부류에서, R^5 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 $(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 R^8 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다]. 당해 부류의 하위부류에서, R^5 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, 사이클로프로필, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <242> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_n$ 할로겐, $-(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nCO_2R^9$, $-(CH_2)_nN(R^{11})_2$, $-(CH_2)_nNO_2$, $-(CH_2)_nNR^9COC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nNR^9CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nNR^9SO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-(CH_2)_nSO_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다). 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-OR^{11}$, $-CN$, $-CO_2R^9$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SO_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-OR^{11}$, $-CN$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SO_{0-2}C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<243> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCOC_{1-6}$ 알킬, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SOC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCOC_{1-6}$ 알킬, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SOC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<244> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SOC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬 및 $-SOC_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 당해 양태의 한 부류에서, R^6 은 $-CH_3$, F, Cl, $-NHCO_2t$ -부틸 및 $-SOCH_3$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^6 은 $-C_{1-6}$ 알킬 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<245> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 $-(CH_2)_n$ 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 해테로사이클로알킬, 옥소, $-(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nCOR^9$, $-(CH_2)_nCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nCONR^9N(R^9)_2$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nCO_2R^9$, $-(CH_2)_nNO_2$, $-(CH_2)_nCON(R^9)_2$, $-(CH_2)_nN(R^{11})_2$, $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_nCO_2R^9$, $-(CH_2)_nNR^9COC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nSO_2N(R^9)_2$, $-(CH_2)_nNR^9SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nSO_{0-2}R^{11}$, $-(CH_2)_nOP(O)_2OH$, $-CH=N-OH$, $-(CH_2)_nO$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 해테로아릴 및 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n$ 해테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 해테로사이클로알킬, 아릴, 해테로아릴 및 $-(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다]. 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 $-(CH_2)_n$ 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_n$ 해테로사이클로알킬, $-(CH_2)_nOR^{11}$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nCOR^9$, $-(CH_2)_nCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nCONR^9N(R^9)_2$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nCO_2R^9$, $-(CH_2)_nNO_2$, $-(CH_2)_nCON(R^9)_2$, $-(CH_2)_nN(R^{11})_2$, $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_nCO_2R^9$, $-(CH_2)_nNR^9COC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nSO_2N(R^9)_2$, $-(CH_2)_nNR^9SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_nSO_{0-2}R^{11}$, $-(CH_2)_nOP(O)_2OH$, $-CH=N-OH$, $-(CH_2)_nO$ 아릴, $-(CH_2)_n$ 해테로아릴 및 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n$ 해테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 해테로사이클로알킬, 아릴, 해테로아릴 및 $-(CH_2)_n$ 은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다].

<246> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, 옥소, $-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-CO_2R^{11}$, $-CON(R^9)_2$, $-CO_2N(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-SO_2R^9$ 및 $-SO_2N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다). 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, $-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-CO_2R^{11}$, $-CON(R^9)_2$, $-CO_2N(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-SO_2R^9$ 및 $-SO_2N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다). 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, $-CON(R^9)_2$, $-CO_2N(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-SO_2R^9$ 및 $-SO_2N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<247> 본 발명의 또 다른 양태에서, R^7 은 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-OH$, $-CON(R^9)_2$, $-CO_2N(R^9)_2$, $-N(R^{11})_2$, $-NHCO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-SO_2R^9$ 및 $-SO_2N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환

되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<248> 본 발명의 또 다른 양태에서, R⁷은 할로겐, -C₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬, -CN, -OH, -COC₁₋₆알킬, -CO₂R⁹, -CON(R⁹)₂, -CO₂N(R⁹)₂, -NH₂, -NHCO₂C₁₋₆알킬, -SOC₁₋₆알킬; -SO₂R⁹ 및 -SO₂N(R⁹)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<249> 본 발명의 또 다른 양태에서, R⁷은 할로겐, -C₁₋₆알킬, -COC₁₋₆알킬, -CO₂R⁹, -CON(R⁹)₂, -NH₂, -NHCO₂C₁₋₆알킬 및 -SOC₁₋₆알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다). 당해 양태의 한 부류에서, R⁷은 F, Cl, Br, -CH₃, -COCH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NH₂, -NHCO₂t-부틸 및 -SOCH₃으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R⁷은 -C₁₋₆알킬 및 -NH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<250> 본 발명의 또 다른 양태에서, R⁸은 옥소, -OH, 할로겐, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F 및 -C₁₋₈알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 치환체로 치환된다). 당해 부류의 하위부류에서, 할로겐은 불소이다.

<251> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹⁰은 독립적으로 할로겐, -OH, 옥소, -CN, -CCl₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -SO₂C₁₋₆알킬, -COC₁₋₈알킬, -CO₂C₁₋₈알킬, -CO₂H, -C₁₋₈알킬 및 -C₁₋₈알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[여기서, 상기 알킬, 알콕시 및 -(CH₂)_n은 치환되지 않거나 -C₁₋₆알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고, 상기 -C₁₋₆알킬 치환체는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다].

<252> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹⁰은 독립적으로 할로겐, -OH, 옥소, -CN, -CF₃, -SO₂C₁₋₆알킬, -CHF₂ 및 -C₁₋₆알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<253> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹⁰은 독립적으로 -OH, 옥소, SO₂CH₃ 및 -CF₃으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹⁰은 독립적으로 -OH, 옥소 및 -CF₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<254> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹¹은 수소, -C₁₋₆알킬, -C₃₋₈사이클로알킬, -C₂₋₇헥테로사이클로알킬, -(CH₂)_m페닐 및 -(CH₂)_m헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 헥테로사이클로알킬은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐 또는 -OH로 치환되고, 상기 페닐 및 헥테로아릴은 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<255> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹¹은 수소, -C₃₋₈사이클로알킬, -C₁₋₆알킬, -(CH₂)_m페닐 및 -(CH₂)_m헥테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 각각의 알킬 및 사이클로알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되고, 각각의 페닐 및 헥테로아릴 탄소는 치환되지 않거나 1개의 할로겐으로 치환된다).

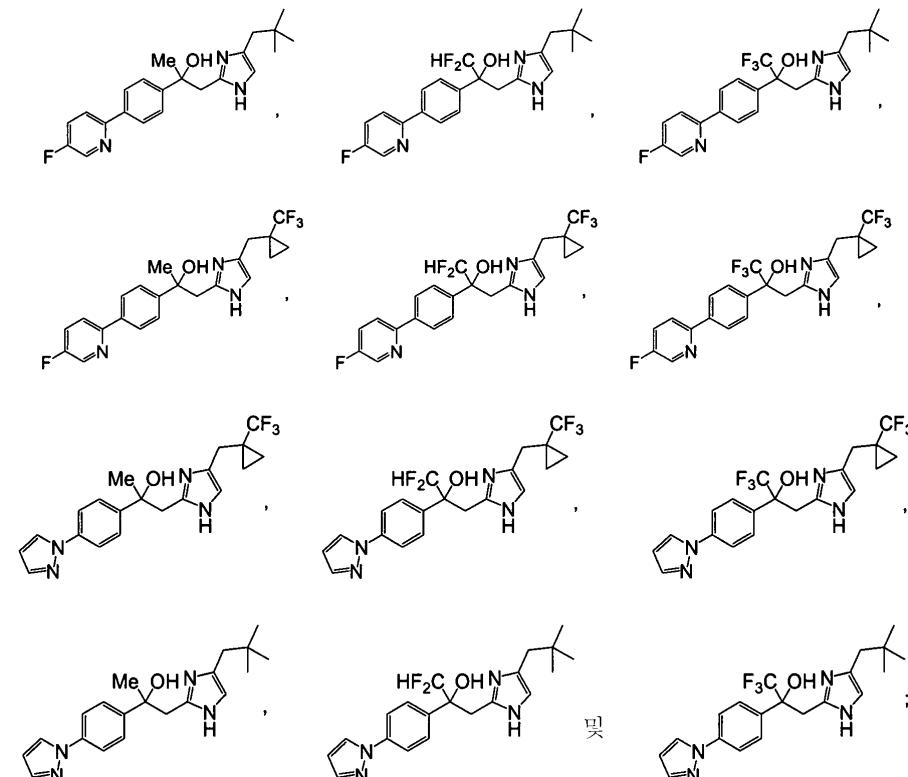
<256> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹¹은 수소, -C₁₋₆알킬 및 -(CH₂)_m페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되고, 각각의 페닐 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<257> 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹¹은 수소, -CH₃, -CH₂CH₃ 및 -CH₂페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되고, 각각의 페닐 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다). 본 발명의 또 다른 양태에서, R¹¹은 수소, -CH₃ 및 -CH₂CH₃으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다(여기서, 각각의 알킬 탄소는 치환되지 않거나 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된다).

<258> 당해 양태의 또 다른 부류에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 당해 부류의 하위부류에서, n은 0, 1, 2 또는 3이

다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, n은 0이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, n은 1이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, n은 2이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, n은 3이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, m은 1, 2, 3 또는 4이다. 당해 부류의 하위부류에서, m은 1, 2 또는 3이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, m은 1이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, m은 2이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, m은 3이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 당해 부류의 하위부류에서, p는 0, 1, 2 또는 3이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, p는 1이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, p는 2이다. 당해 양태의 또 다른 부류에서, q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 당해 부류의 하위부류에서, q는 0, 1 또는 2이다. 당해 부류의 하위부류에서, q는 0이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, q는 1이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, q는 2이다. 당해 부류의 또 다른 하위부류에서, q는 3이다.

<259> 봄베신 수용체 아형-3 효능제로서 유용한, 본 발명의 화합물의 예시적이나 비제한적인 예는 다음의 화합물,



<260> 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다.

<261> 화학식 I, II 및 III은 봄베신 수용체 리간드로서 유효하고, 봄베신-3 수용체의 선택적 리간드로서 특히 유효하다. 따라서, 이는 비만, 당뇨병 및 비만 관련 장애와 같은, 봄베신-3 수용체 조절에 반응성인 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 보다 특히, 화학식 I, II 및 III의 화합물은 비만, 당뇨병과 같은, 봄베신-3 수용체의 활성화에 반응성인 장애의 치료 뿐만 아니라, 담석의 치료에 유효한 선택적인 봄베신 수용체 아형-3(BRS-3) 효능제이다.

<262> 본 발명의 한 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 봄베신 수용체 아형-3의 조절에 반응성인 장애, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<263> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 본 발명의 봄베신 수용체 아형-3 효능제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 비만의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 식품 섭취를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III

의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 포만감을 증가시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 식욕을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하여, 대상의 위 배출(gastric emptying)을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 신경성 식욕항진증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<265> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 당뇨병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 이상지혈증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<266> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 과식, 폭식, 고혈압, 상승된 혈장내 인슐린 농도, 인슐린 저항증, 고지혈증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 결장암, 신장암, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 심장 질환, 이상 심장 박동 및 부정맥, 심근경색증, 울혈성 심부전증, 관상 심장 질환, 급사, 발작, 다낭성 난소 질환, 두개인두종, 대사 증후군, 인슐린 저항 증후군, 성 및 생식 기능장애, 불임, 성선기능저하증, 다모증, 비만 관련 위식도 역류병, 피크워크 증후군(Pickwickian syndrome), 염증, 전신 혈관 염증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 고뇨산혈증(hyperuricaemia), 하요통, 담낭 질환, 통풍, 변비, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 증후군, 심장 비대증, 좌심실 비대증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 비만 관련 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<267> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 당뇨병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<268> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 당뇨병 관련 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<269> 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 또는 예방적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여함을 포함하는, 대상의 고혈당증, 저 글루코스 내성, 인슐린 저항증, 비만, 지질 장애, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 죽상경화증 및 이의 후유증, 혈관 재발협착증, 과민성 대장 증후군, 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질환, 기타 염증성 상태, 췌장염, 복부 비만, 신경퇴행성 질환, 망막병증, 신장병, 신경병, X 증후군 및 난소 고안드로겐혈증(다낭성 난소 증후군)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 당뇨병 관련 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<270> 본 발명은 또한 본 발명의 봄베신 수용체 아형-3 효능제를 치료학적 또는 예방적 유효량의, 비만 상태를 치료하거나 예방하는 데 유용하다고 공지된 또 다른 제제와 함께 투여하는, 비만의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 봄베신 수용체 아형-3 효능제를 치료학적 또는 예방적 유효량의, 당뇨병 상태를 치료하거나 예방하는 데 유용하다고 공지된 또 다른 제제와 함께 투여하는, 당뇨병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 봄베신 수용체 아형-3 효능제를 치료학적 또는 예방적 유효량의, 비만 관련 장애 상태를 치료하거나 예방하는 데 유용하다고 공지된 또 다른 제제와 함께 투여하는, 비만 관련 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

<271> 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 비만, 당뇨병, 당뇨병 관련 장애 또는 비만 관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상의 비만, 당뇨병, 당뇨병 관련 장애 또는 비만 관련 장애의 치료, 조절 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르화, 치료학적 유효량의 심바스타틴, 메바스타틴, 에제티미브, 아토르바스타틴, 시타글립틴, 메트포르민, 시부트라민, 오르리스타트, 큐넥사, 토피라메이트, 폐테르민, 로사르탄, 하이드로클로로티아자이드와 로사르탄, 또는 리모나반트, N-[3-(4-클로로페닐)-2(S)-페닐-1(S)-메틸프로필]-2-(4-트리플루오로메틸-2-피리미딜옥시)-2-메틸

프로판아미드, N-[1S,2S]-3-(4-클로로페닐)-2-(3-시아노페닐)-1-메틸프로필]-2-메틸-2-{[5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]옥시}프로판아미드, N-[3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로-3-페리딜)-1-메틸프로필]-2-(5-트리플루오로메틸-2-페리딜옥시)-2-메틸프로판아미드, 3-{1-[비스(4-클로로페닐)메틸]아제티딘-3-일리덴}-3-(3,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴, 1-{1-[1-(4-클로로페닐)펜틸]-아제티딘-3-일}-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸프로판-2-올, 3-((S)-(4-클로로페닐){3-[1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((S)-(4-클로로페닐){3-[1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((4-클로로페닐){3-[1-(3,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((1S)-1-{1-[5)-(3-시아노페닐)(4-시아노페닐)메틸]아제티딘-3-일}-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-{(1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴 및 5-((4-클로로페닐){3-[1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)티오펜-3-카보니트릴, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 에스테르 또는 프로드럭으로부터 선택된 CB1 길항제/역 효능제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제의 용도에 관한 것이다.

<272> 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I, II 및 III의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<273> 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 봄베신 수용체 아형-3에 의하여 매개되는 질환의 치료, 예방 또는 억제에 유용한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<274> 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의, 비만, 당뇨병 및 비만 관련 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 봄베신-3 수용체에 의하여 매개되는 질환의 치료, 예방 또는 억제에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다.

<275> 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 담석의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 이상지혈증의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 신경성 식욕항진증의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 변비의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상의 과민성 대장 증후군의 치료 또는 예방에 유용한 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 봄베신-3 효능제의 용도에 관한 것이다.

<276> 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상의 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 장애를 치료, 조절 또는 예방하기에 유용한 약제를 제조하기 위한, 치료학적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 봄베신 수용체 아형-3 효능제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 치료학적 유효량의, 인슐린 감작제, 인슐린 유사제, 설포닐릴우레아, α -글루코시다제 억제제, 디펩티딜 웨პ티다제 4(DPP-4) 억제제, 글루카곤형 웨პ티드 1(GLP-1) 효능제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 세로토닌제, β 3-아드레노수용체 효능제, 뉴로웨პ티드 Y1 길항제, 뉴로웨პ티드 Y2 효능제, 뉴로웨პ티드 Y5 길항제, 췌장 리파제 억제제, 카나비노이드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역 효능제, 멜라닌 농축 호르몬 수용체 길항제, 멜라노코르틴 4 수용체 효능제, 봄베신 수용체 아형 3 효능제, 그렐린 수용체 길항제, PYY, PYY₃₋₃₆ 및 NK-1 길항제, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 치료학적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 봄베신 수용체 아형-3 효능제와 유효량의 제제를 함께 또는 개별적으로 포함하는, 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 장애의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한, 치료학적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 봄베신 수용체 아형-3 효능제 및 약제학적으로 허용되는 이의 염과, 치료학적 유효량의, 인슐린 감작제, 인슐린 유사제, 설포닐릴우레아, α -글루코시다제 억제제, 디펩티딜 웨პ티다제 4 억제제, 글루카곤형 웨პ티드 1 효능제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 세로토닌제, β 3-아드레노수용체 효능제, 뉴로웨პ티드 Y1 길항제, 뉴로웨პ티드 Y2 효능제, 뉴로웨პ티드 Y5 길항제, 췌장 리파제 억제제, 카나비노이드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역 효능제, 멜라닌 농축 호르몬 수용체 길항제, 멜라노코르틴 4 수용체 효능제, 봄베신 수용체 아형 3 효능제, 그렐린 수용체 길항제, PYY, PYY₃₋₃₆ 및 NK-1 길항제, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 측면은 비만, 당뇨병 또는 비만 관련 장애에 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 복합 제제로서의, 치료학적 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 봄베신 수용체 아형-3 효능제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과, 치료학적 유효량의, 인슐린

감작제, 인슐린 유사제, 설포닐릴우레아, α -글루코시다제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 세로토닌제, β 3-아드레노수용체 효능제, 뉴로펩티드 Y1 길항제, 뉴로펩티드 Y2 효능제, 뉴로펩티드 Y5 길항제, 췌장 리파제 억제제, 카나비노이드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역 효능제, 멜라노코르틴 4 수용체 효능제, 멜라닌 농축 호르몬 수용체 길항제, 봄베신 수용체 아형 3 효능제, 그렐린 수용체 길항제, PYY, PYY₃₋₃₆ 및 NK-1 길항제, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 함유하는 제품에 관한 것이다.

<277> 화학식 I, II 및 III의 화합물을 키트에 제공될 수 있다. 이러한 키트는 통상적으로 투여하기 위한 투여 형태의 활성 화합물을 함유한다. 투여 형태는 정기적인 간격, 예를 들면, 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회로, 1일 이상의 기간 동안 환자에게 투여시 유리한 효과가 수득될 수 있도록 하는 충분한 양의 활성 화합물을 함유한다. 바람직하게는, 키트는 체중 감량용 투여 형태의 용도(예: 비만 치료용)와 특정 기간에 걸쳐 복용되어야 하는 투여 형태의 양을 나타낸 설명서를 포함한다.

<278> 본원 전체적으로, 다음 용어는 지시된 의미를 갖는다:

<279> 용어 "알킬" 및 접두어 "알크(alk)"로 시작되는 다른 그룹, 예를 들면, 알콕시, 알카노일은 칙쇄 또는 분지 형태 또는 이들의 조합일 수 있는 지정된 길이의 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 3급 부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 3-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸 부틸, n-헵틸, 1-메틸헥실, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 1-에틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 4-에틸펜틸, 1-프로필부틸, 2-프로필부틸, 3-프로필부틸, 1,1-디메틸펜틸, 1,2-디메틸펜틸, 1,3-디메틸펜틸, 1,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 3,4-디메틸펜틸, 4,4-디메틸펜틸, 1-메틸-1-에틸부틸, 1-메틸-2-에틸부틸, 2-메틸-2-에틸부틸, 1-에틸-2-메틸부틸, 1-에틸-3-메틸부틸, 1,1-디에틸프로필, n-옥틸, n-노닐 등을 포함한다.

<280> 용어 "알케닐"은 선형 또는 분지되거나 이들의 조합일 수 있는, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소 쇄를 의미한다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 펜테닐, 헥세닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

<281> 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하고 선형, 분지형 또는 이들의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로파르길, 3-메틸-1-펜타닐, 2-헵타닐 등을 포함한다.

<282> 용어 "알콕시"는 하나 이상의 에테르 결합을 함유하고 선형, 분지형 또는 이들의 조합일 수 있는 지정된 길이를 갖는 알킬 쇄를 의미한다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 1-프로포시, 2-프로포시, 1-부톡시, 2-부ток시, 메틸 메톡시, 메틸에톡시, 메틸-1-프로포시, 메틸-2-프로포시, 에틸-2-메톡시, 에틸-1-메톡시 등을 포함한다.

<283> 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

<284> 용어 "아릴"은 하나 이상의 환이 탄소원자만을 함유하는 방향족 환인, 탄소원자만을 함유하는 모노사이클릭 방향족 환 및 비사이클릭 헤테로방향족 환 시스템을 포함한다. 아릴의 예는 페닐, 나프틸, 벤조디옥솔 및 벤조사이클로부텐을 포함한다.

<285> 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 방향족 환 및 비사이클릭 헤테로방향족 환 시스템을 포함한다. 이의 예는, 이들로 제한하려는 것을 아니지만, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤즈티아졸릴, 벤족사졸릴 등을 포함한다. 본 발명의 하나의 양태에서, 헤테로아릴은 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사티아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤즈티아졸릴 및 벤족사졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바이사이클릭 헤테로방향족 환은, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 벤조티아디아졸, 인돌, 인다졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 퀴놀린, 퀴나졸린, 벤조트리아졸, 벤족사졸, 이소퀴놀린, 푸린, 푸로피리딘, 티에노피리딘, 벤즈이소디아졸, 트리아졸로피리미딘 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린을 포함한다.

<286> 용어 "사이클로알킬"은 탄소원자만을 함유하는 모노- 또는 바이사이클릭 비방향족 환을 포함한다. 사이클로알

킬의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸을 포함한다.

<287> 용어 "헥테로사이클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자를 함유하는 비방향족 헥테로사이클을 포함하려는 것이다. 헥테로사이클로알킬의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 아제티딘, 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 테트라하이드로푸란, 피페라진, 1-티아-4-아자-사이클로헥산을 포함한다.

<288> 위에서 정의한 용어들중 특정 용어는 위의 화학식에서 1회 이상 발생할 수 있으며, 각각의 발생시 각각의 용어는 서로 독립적으로 정의되고; 따라서 예를 들면, NR^6R^6 은 NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_3$ 등일 수 있다.

<289> 용어 "대상(subject)"은 포유동물을 의미한다. 용어 "포유동물"의 하나의 형태는 "사람"으로, 남성 또는 여성이다. 당해 화합물은 또한 고양이 및 개의 비만 및 비만 관련 장애를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 따라서, 용어 "포유동물"은 고양이 및 개와 같은 반려 동물을 포함한다. 용어 "이를 필요로 하는 포유동물"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의하여 결정되는 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물을 말한다.

<290> 약제학적 조성물에서와 같은, 용어 "조성물"은, 활성 성분(들)과 담체를 보충하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물, 및 성분들중 어느 2종 이상의 배합, 착화 또는 응집으로부터, 또는 성분들중 하나 이상의 분해로부터, 또는 성분들중 하나 이상의 반응 또는 상호 작용의 기타 유형으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하려는 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 제조한 어떠한 조성물이라도 포함한다.

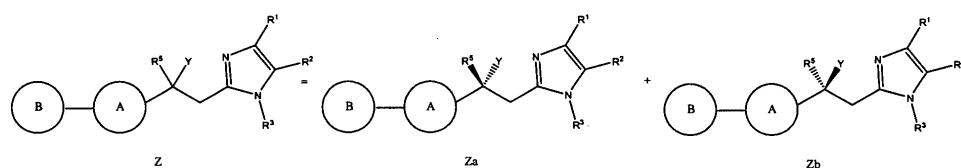
<291> 봄베신 아형 3(BRS-3) 수용체 "효능제"란, 봄베신 아형 3 수용체와 상호 작용하여 봄베신 아형 3 수용체 활성의 약리학적 또는 생화학적 반응 특징을 개시할 수 있는 내인성 또는 약제 물질 또는 화합물을 의미한다. 본 발명의 화합물의 "효능제" 특성은 아래에 기재한 기능 검정에서 측정하였다.

<292> "결합 친화도"란, 이의 생물학적 표적에 대한 화합물/약제의 결합력을 의미하며, 당해 경우, 봄베신 아형 3 수용체에 대한 화학식 I, II 및 III의 결합력을 의미한다. 본 발명의 화합물의 결합 친화도는 아래에 기재한 결합 검정에서 측정하였으며, IC_{50} 으로서 나타낸다.

<293> "효능"은 상이한 효능제가 동일한 수의 수용체를 점유하여 동일한 친화도로 생성하는 반응의 상대적 강도를 말한다. 효능은 반응의 규모를 나타내는 특성이다. 화합물의 특성은 수용체와 결합하도록 하는 그룹(결합 친화도)과 자극을 생성하는 그룹(효능)의 두 그룹으로 분류할 수 있다. 용어 "효능"은 효능제에 의하여 유도된 최대 반응 수준을 특성화 하는 데 사용한다. 수용체의 모든 효능제가 최대 반응의 동일한 수준을 유도할 수 있는 것은 아니다. 최대 반응은 수용체 커플링 효능, 즉, 약제의 결합으로부터 수용체까지 목적하는 생물학적 효과를 유도하는 일련의 이벤트의 효능에 좌우된다.

<294> 본 발명의 화합물에 대한 IC_{50} 으로서 나타내는 기능 활성 및 "효능제 효능"은 아래에 기재한 기능 검정에서 측정하였다. 화학식 I, II 및 III의 화합물은 하나 이상의 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 상이한 입체 이성체 형태, 예를 들면, 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성체, 거울상이성체 혼합물, 개별적인 부분 입체이성체 및 부분입체이성체 혼합물로 존재할 수 있다. 본원에서 논의된 상태의 치료에 유용한 특성을 갖거나 이러한 특성을 갖는 화합물의 제조에 유용한 중간체인, 라세미체 및 부분입체이성체 혼합물을 포함하는, 본 발명의 중간체 및 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 부분을 형성한다.

<295> 치환 패턴 Z를 갖는 화학식 I의 화합물은 이들로 제한되지는 않지만, 거울상이성체 Za 및 Zb 를 포함하는 라세미체 또는 라세미 혼합물에 상응하고; 이러한 거울상이성체는 키랄 크로마토그래피에 의하여 분리될 수 있다.



<296>

<297> 화학식 I의 화합물은 예를 들면, 적합한 용매, 예를 들면, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물로부터의 분별 결정화법에 의하여, 또는 광학 활성 고정상을 사용하는 키랄 크로마토그래피에 의하여 이의 개별적인 거울상이성체 및 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 절대 입체화학은 필요한 경우, 공지된 절대 형태의 비대칭

중심을 함유하는 제제로 유도체화된, 결정성 생성물 또는 결정성 중간체의 X선 크로마토그래피에 의하여 측정할 수 있다.

<298> 또 다른 방법으로, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 어느 입체이성체라도 공지된 절대 형태를 갖는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 시약을 사용하여 입체특이적 합성으로 수득할 수 있다.

<299> 본 발명의 화합물이 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 수화물, 용매화물, 다행, 결정성, 수화 결정성 및 무정형 형태를 포함한다는 것을 이해한다.

<300> 일반적으로, 거울상이성체들 중의 하나는 다른 거울상이성체보다 생물학적으로 활성이다. 라세미 혼합물은 표준 조건, 예를 들면, 분할 또는 키랄 크로마토그래피를 사용하여 후속적으로 각각의 거울상이성체로 분리할 수 있다. 부분입체이성체 혼합물은 당업자에게 익히 공지된 방법에 의하여, 예를 들면, 광학 활성 고정상을 사용한 키랄 크로마토그래피 및/또는 적합한 용매로부터의 분별 결정에 의하여, 이의 물리적 화학적 차이를 기본으로 하여 개별적인 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 절대 입체화학은 필요한 경우, 공지된 절대 형태를 갖는 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정성 생성물 또는 결정성 중간체의 X선 결정법으로 측정할 수 있다. 거울상이성체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여, 거울상이성체 혼합물을 적합한 광학 활성 화합물[예: 키랄 알코올 또는 모서 산 클로라이드(Mosher's acid chloride)와 같은 키랄 보조제]과의 반응에 의하여 부분입체이성체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성체를 분리하고, 개별적인 부분입체이성체를 상응하는 순수한 거울상이성체로 전환(예: 가수분해)시켜 분리할 수 있다. 또 다른 방법으로, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 어느 입체이성체라도 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 절대 형태를 갖는 시약을 사용하여 입체특이적 합성으로 수득할 수 있다.

<301> 본 발명은 이중 결합을 갖는 E 및 Z 기하 이성체 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 모든 이러한 이성체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 다수의 본 발명의 화합물 및 이에 대한 중간체는 호변이성을 나타내고, 특정 조건하에 상이한 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 용어 "호변이성체" 또는 "호변이성체 형태"는 저 에너지 배리어를 통하여 상호 전환 가능한 상이한 에너지를 갖는 구조적 이성체를 말한다. 예를 들면, 양성자 호변이성체(proton tautomer)[양성자성 호변이성체(prototropic tautomer)라고도 공지됨]은 양성자의 이동을 통한 상호 전환, 예를 들면, 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성체화를 포함한다. 양성자 호변이성체의 특정 예는 수소가 환 질소들 사이에서 이동할 수 있는, 이미다졸 잔기이다. 원자가 호변이성체는 일부 결합 전자들의 재편성에 의한 상호 전환을 포함한다. 이러한 모든 호변이성체 형태(예: 모든 케토-에놀 및 이민-엔아민 형태)는 본 발명의 영역 내에 있다. 본원에서 구조식들 중의 어느 하나의 어떠한 특정 호변이성체 형태에 대한 기재라도 이 형태에 대한 것으로 제한하려는 것이 아니라, 전체 호변이성체 세트의 대표인 것으로 의미된다.

<302> 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 통상적으로 자연 상태에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 화학식 I의 화합물 또는 이의 중간체와 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 중간체 또는 화합물로 포함시킬 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 2H, 3H, HC, 13C, 14C, 13N, 15N, 150, 170, 180, 31P, 32P, 35S, 18F, 123I, 125I 및 36Cl을 포함한다. 본 발명의 화합물, 이의 프로드럭 및 상기 동위원소 및/또는 기타 원소의 동위원소를 함유하는 당해 화합물 및 프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물(예: 3H 및 14C로 표지됨)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소화(즉, 3H) 및 탄소-14(즉, 14C) 동위원소가 제조 및 검출 용이성으로 특히 바람직하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예를 들면, 중수소(즉, 2H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 발생되는 특정한 치료학적 이점(예를 들면, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소)을 수득할 수 있으므로, 일부 환경에서는 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예를 들면, 150, 13N, 11C 및 18F는 기질 수용체 점유를 검사하는 위치 방출 단층촬영법(PET)에 유용하다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환시켜 본원에서 반응식 및/또는 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 따라 제조할 수 있다.

<303> 본 발명의 화합물 및 중간체는 비용매화 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올, 이소프로판을 등과 같은 용매와의 용매화 형태로 존재할 수 있으며, 용매화 형태와 비용매화 형태는 본 발명의 영역 내에 포함된다. 본 발명의 방법 측면에서 사용하기 위한 용매화물은 약제학적으로 허용되는 용매의 용매화물이어야 한다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 수화물, 용매화물, 다행, 결정성, 수화 결정성 및 무정형 형태 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함함을 이해한다.

- <304> 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 말한다. 무기 염기로부터 유도되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2 칠, 제1 칠, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 망간산염, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카아민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, TEA, 트리페닐아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.
- <305> 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기산 또는 유기산을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조할 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 말론산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 프로피온산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산 등을 포함한다. 시트르산, 푸마르산, 브롬산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 특히 바람직하다. 본원에 사용된 바와 같이, 화학식 I, II 및 III의 화합물을 언급하는 경우, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염도 포함하는 것을 의미함을 이해한다.
- <306> 화학식 I, II 및 III의 화합물은 봄베신 수용체 리간드이며, 이에 따라 하나 이상의 봄베신 수용체의 조절에 반응성인 질환, 장애 또는 상태의 치료, 조절 또는 예방에 유용하다. 특히, 화학식 I, II 및 III의 화합물은 봄베신-3 수용체의 활성화에 반응성인 질환, 장애 또는 상태의 치료, 조절 또는 예방에 유용한 봄베신 수용체 아형-3 효능제로서 작용한다. 이러한 질환, 장애 또는 상태는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 비만(식품 섭취 감소, 식욕 감소, 대사율 증가, 포만감 증가, 탄수화물 갈망, 위 배출 감소에 의해), 당뇨병(당불내성 강화, 인슐린 저항 감소에 의해), 신경성 식욕항진증 및 관련 섭식 장애, 이상지혈증, 고혈압, 고지혈증, 골관절염, 암, 담석, 담석증, 담낭염, 담낭 질환, 수면 무호흡, 우울증, 불안, 강박증, 신경증, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 증후군, 변비, 통증, 신경보호 및 알츠하이머 질환 치료를 포함한 인지 및 기억력 향상을 포함한다. 이러한 질환, 상태 및 장애는 또한 비만이 아닌 과체중 상태 및 비만 또는 과체중 상태로 전개되는 것을 방지하거나 건강한 체중을 유지시키기 위하여 체중 조절 또는 관리를 필요로 하는 정상 체중 상태를 포함한다.
- <307> 본 발명의 화합물 및 조성물은 비만 및 비만 관련 장애와 같은, 과도한 식품 섭취와 관련된 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에서, 비만은 유전적이든 또는 환경적이든, 어떠한 원인으로 인한 것이라도 될 수 있다.
- <308> 본원에서 비만 관련 장애는 비만에 의한 것이거나 비만으로부터 발생한 것과 관련된다. 비만 관련 장애의 예는 과식, 폭식, 신경성 식욕항진증, 고혈압, 2형 당뇨병, 상승된 혈장내 인슐린 농도, 고인슐린혈증, 인슐린 저항증, 글루코스 내성, 이상지혈증, 고지혈증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 신장암, 결장암, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 담석증, 담낭염, 담석, 통풍, 담낭 질환, 이상 심장 박동 및 부정맥, 심근경색증, 울혈성 심부전증, 관상 심장 질환, 협심증, 급사, 빨작, 대사 증후군, 심리적 장애(우울증, 섭식 장애, 왜곡 체중 및 낮은 자존감), 및 감소된 대사 활성을 나타내는 기타 병리학적 상태 또는 전체 무지방 질량의 백분율로서의 잉여 에너지 소비량 감소, 예를 들면, 급성 럼프구성 백혈병에 걸린 아동을 포함한다. 비만 관련 장애의 추가의 예는 성 및 생식 기능장애, 예를 들면, 다낭성 난소 질환, 불임, 남성의 성선기능저하증 및 여성의 다모증, 위장관 운동 장애, 예를 들면, 비만 관련 위식도 역류, 호흡기 장애, 예를 들면, 비만-저환기증 증후군(피크워크 증후군), 심혈관 장애, 염증, 예를 들면, 전신 혈관 염증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 고뇨산혈증, 하요통, 담낭 질환, 통풍 및 신장암이다. 추가로, 본 발명의 화합물은 체중 감량 또는 식품 섭취량 감소를 필요로 하는 임의 상태의 치료에 유용하다. 추가로, 본 발명의 화합물은 인지 및 기억력 향상을 필요로 하는 상태, 예를 들면, 알츠하이머 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 조성물은 비만의 2차 결과 위험, 예를 들면, 좌심실 비대증 위험을 감소시키는 데 유용하다. 그러므로, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 특히 치료학적 또는 예방적 유효량의 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 동물에게 투여함을 포함하는, 동물의, BRS-3 수용체 효능제에 의하여 조절되는 이러한 질환, 상태 및/또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- <309> 화학식 I, II 및 III에 의하여 포함되는 일부 효능제는 뉴로메딘 B(BB1 또는 NMBR) 수용체 및 가스트린 방출 펩티드(BB2 또는 GRPR) 수용체에 대한 봄베신 수용체 아형-3(BRS-3)에 대한 매우 선택적인 친화도를 나타내며, 이로 인하여 비만, 당뇨병 및 비만 관련 장애의 예방 및 치료에 특히 유용하게 된다.
- <310> X 증후군이라고도 공지된 용어 "대사 증후군"은 성인의 고혈중콜레스테롤(ATP-III)의 검출, 평가 및 치료에 대

한 전미 콜레스테롤 교육 프로그램 전문가 패널의 세 번째 보고서(참조: E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359)에 정의되어 있다. 간략하게, 복부 비만, 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤, 고혈압 및 높은 공복시 혈당의 증상들 중 3가지 이상을 갖는 경우, 대사 증후군이라고 정의되어 있다. 이에 대한 기준은 ATP-III에 정의되어 있다.

<311> 본원에서 사용된 용어 "당뇨병"은 인슐린 의존성 당뇨병(즉, I형 당뇨병이라고도 공지되어 있는, IDDM) 및 비인슐린 의존성 당뇨병(즉, II형 당뇨병이라고도 공지되어 있는, NIDDM)을 둘 다 포함한다. I형 당뇨병 또는 인슐린 의존성 당뇨병은 글루코스 이용을 조절하는 호르몬인, 인슐린의 절대적 결핍의 결과이다. II형 당뇨병 또는 인슐린 독립성 당뇨병(즉, 인슐린 비의존성 당뇨병)은 종종 정상 또는 상승된 인슐린 수준에도 불구하고 발생하며, 인슐린에 부적합하게 반응하는 조직의 불능의 결과로 나타난다. 대부분의 II형 당뇨병 대상은 또한 비만하다. 본 발명의 조성물은 I형 및 II형 당뇨병의 치료에 유용하다. 당해 조성물은 특히 II형 당뇨병의 치료에 유효하다. 본 발명의 화합물 또는 병용물을 임신성 당뇨병의 치료 및/또는 예방에도 유용하다.

<312> 당뇨병은 126mg/dl 이상의 공복시 혈당 수준을 특징으로 한다. 당뇨병 대상의 공복시 혈당 수준은 126mg/dl 이상이다. 전당뇨병(prediabete)은 110mg/dl 이상 126mg/dl 미만의 공복시 혈당 수준(FPG) 장애, 또는 글루코스 내성 장애(impaired glucose tolerance) 또는 인슐린 저항을 특징으로 한다. 전당뇨병 대상은 공복시 혈당 장애가 있거나(공복시 혈당(FPG) 수준이 110mg/dl 이상 126mg/dl 미만) 글루코스 내성 장애(2시간 혈당 수준이 140mg/dl 이상 200mg/dl 미만) 또는 인슐린 저항이 있어서 당뇨병으로 진행될 위험이 크게 된다.

<313> "당뇨병 관련 장애"는 2형 당뇨병과 관련되며, 따라서, 본 발명의 화합물로 치료함으로써 치료되거나 조절되거나 어떤 경우에는 예방될 수 있는 질환, 장애 및 상태이다: (1) 고혈당증, (2) 저 글루코스 내성, (3) 인슐린 저항증, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지혈증, (7) 고지혈증, (8) 고중성지방혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재발협착증, (14) 과민성 대장 증후군, (15) 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질환, (16) 기타 염증성 상태, (17) 췌장염, (18) 복부 비만, (19) 신경퇴행성 질환, (20) 망막병증, (21) 신장병, (22) 신경병, (23) X 증후군, (24) 난소 고안드로겐혈증(다낭성 난소 증후군), 및 인슐린 저항이 한 성분인 기타 장애. 대사 증후군이라고도 공지된 X 증후군에서, 비만은 인슐린 저항증, 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 및 증가된 심혈관 위험을 촉진시키는 것으로 생각된다. 그러므로, BRS-3 효능제는 당해 상태와 관련된 고혈압 치료에 유용할 수도 있다.

<314> 당뇨병 치료는 본 발명의 화합물 또는 병용물을 투여하여 당뇨병을 치료하는 것을 말한다. 한 가지 치료 결과는 혈당이 상승된 대상의 혈당을 감소시키는 것일 수 있다. 또 다른 치료 결과는 혈당 조절을 개선시키는 것일 수 있다. 또 다른 치료 결과는 인슐린 수준이 상승된 대상의 인슐린 수준을 감소시키는 것일 수 있다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 증가된 혈중 글루코스 농도를 감소시키는 것이다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 증가된 혈중 트리글리세라이드 농도를 감소시키는 것이다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 인슐린 민감성을 증가시키는 것이다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 글루코스 내성이 있는 대상의 글루코스 내성을 강화시키는 것일 수 있다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 인슐린 저항을 감소시키는 것이다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 혈중 인슐린 수준을 저하시키는 것이다. 또 다른 당뇨병 치료 결과는 혈당 조절, 특히 2형 당뇨병의 개선이다.

<315> 당뇨병의 예방, 특히 비만 관련 당뇨병의 예방은 본 발명의 화합물 또는 병용물을 투여하여 이를 필요로 하는 대상의 당뇨병 개시를 예방 또는 치료하는 것을 말한다. 당뇨병을 예방할 필요가 있는 대상은 전당뇨병 대상이다.

<316> "비만"은 과도한 체지방이 있는 상태이다. 비만의 기능적 정의는 체질량 지수(BMI)를 기초로 하는데, 이는 키 (m^2)당 체중으로서 계산한다(kg/m^2). "비만"은 건강한 대상의 체질량 지수(BMI)가 $30kg/m^2$ 이상인 상태 또는 하나 이상의 동반 질환이 있는 대상의 BMI가 $27kg/m^2$ 이상인 상태를 말한다. "비만 대상"은 체질량 지수(BMI)가 $30kg/m^2$ 이상인 건강한 대상 또는 BMI가 $27kg/m^2$ 이상인 하나 이상의 동반 질환이 있는 대상이다. "비만 위험 대상"은 BMI가 $25kg/m^2$ 이상 $30kg/m^2$ 미만인 건강한 대상 또는 BMI가 $25kg/m^2$ 이상 $27kg/m^2$ 미만의 하나 이상의 동반 질환이 있는 대상이다. 과체중 대상은 비만 위험이 있는 대상이다.

<317> 비만과 관련된 증가된 위험은 아시아인의 경우 보다 낮은 체질량 지수(BMI)에서도 나타난다. 일본을 포함한 아시아 국가에서는, "비만"은 체중 감량을 필요로 하거나 체중 감량에 의하여 개선될 하나 이상의 비만 유도된 또는 비만 관련된 동반 질환이 있는 대상의 BMI가 $25kg/m^2$ 이상인 상태를 말한다. 일본을 포함한 아시아 국가에서는 "비만 대상"은 BMI가 $25kg/m^2$ 이상인, 체중 감량을 필요로 하거나 체중 감량에 의하여 개선될 비만 유도된 또는 비만 관련된 동반 질환이 있는 대상을 말한다. 아시아-태평양에서는, "비만 위험 대상"은 BMI가 $23kg/m^2$ 초과 $25kg/m^2$ 미만인 대상이다.

- <318> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비만"은 비만에 대한 위의 정의 모두를 포함하는 것을 의미한다.
- <319> 비만 유도된 또는 비만 관련 동반 질환은, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 당뇨병, 비인슐린 의존성 II(2)형 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 공복시 혈당 장애, 인슐린 저항 증후군, 이상지혈증, 고혈압, 고뇨산혈증, 통풍, 관상 동맥 질환, 심근경색증, 협심증, 수면 무호흡 증후군, 피크워크 증후군, 지방간; 뇌경색, 뇌 혈전증, 일과 성 허혈 발작, 정형외과 장애, 변형성 관절염, 요통, 월경 이상 및 불임을 포함한다. 특히, 동반 질환은 고혈압, 고지혈증, 이상지혈증, 내불글루코스 내성, 심혈관 질환, 수면 무호흡, 당뇨병 및 기타 비만 관련 상태를 포함한다.
- <320> 비만 및 비만 관련 장애의 치료는 본 발명의 화합물 또는 병용물을 투여하여 비만 대상의 체중을 감량하거나 유지시키는 것을 말한다. 한 가지 치료 결과는 본 발명의 화합물 또는 병용물의 투여 직전 대상의 체중에 비하여 비만 대상의 체중을 감량할 수 있다는 것이다. 또 다른 치료 결과는 식이, 운동 또는 약물 요법의 결과로서 이전에 감량된 체중이 회복되는 것을 방지하는 것일 수 있다. 또 다른 치료 결과는 비만 관련 질환의 발생 및/또는 중증도를 저하시키는 것일 수 있다. 치료는 적합하게는 전체 식품 섭취량을 포함하는 대상에 의한 식품 또는 칼로리 섭취량 감소, 또는 탄수화물 또는 지방과 같은 식이의 특정 성분의 섭취량 감소; 및/또는 영양소 흡수 억제; 및 이를 필요로 하는 대상의 체중 감소를 유발할 수 있다. 치료는 또한 대사율 변경, 예를 들면, 대사율 감소의 억제보다 또는 그 외에 대사율 증가를 유발하고/하거나 통상적으로 체중 감량으로부터 유발되는 대사 저항의 최소화시킬 수 있다. 비만 치료는 또한 과체중 대상의 치료를 포함한다.
- <321> 비만 및 비만 관련 장애의 예방은 본 발명의 화합물 또는 병용물을 투여하여 비만 위험 대상의 체중을 감량하거나 유지시키는 것을 말한다. 한 가지 예방 결과는 본 발명의 화합물 또는 병용물의 투여 직전 대상의 체중에 비하여 비만 위험 대상의 체중을 감량시키는 것일 수 있다. 또 다른 예방 결과는 식이, 운동 또는 병리학의 결과로서 이전에 감량된 체중의 회복을 방지하는 것일 수 있다. 또 다른 예방 결과는 치료가 비만 위험 대상의 비만 개시 이전에 투여되는 경우 비만이 발생하는 것을 방지하는 것일 수 있다. 또 다른 예방 결과는 치료가 비만 위험 대상의 비만 개시 전에 투여되는 경우 비만 관련 장애의 발생 및/또는 중증도를 감소시키는 것일 수 있다. 더욱이, 치료가 이미 비만인 대상에서 시작되는 경우, 이러한 치료는 비만 관련 장애, 예를 들면, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 동맥경화증, II형 당뇨병, 다낭성 난소 질환, 심혈관 질환, 골관절염, 고혈압, 이상지혈증, 인슐린 저항증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 담석증의 발생, 진행 또는 중증도를 예방할 수 있다.
- <322> 용어 "화합물"의 투여" 또는 "화합물"을 투여"는 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드력을 제공하는 수단인 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 치료 방법을 수행하기 위한 본 발명의 화합물의 투여는 치료학적 유효량의 화합물을 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 수행된다. 본 발명의 방법에 따르는 예방적 투여 요구는 익히 공지된 위험 인자의 사용을 통하여 결정된다.
- <323> 본원에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의하여 연구되는 조직, 시스템, 대상, 포유동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물의 양을 의미하며, 이러한 반응은 치료되는 장애의 증상 경감을 포함한다. 본 발명의 신규한 치료 방법은 당업자에게 공지된 장애에 대한 것이다. 본원에서 사용된 용어 "예방적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의하여 연구되는 조직, 시스템, 대상, 포유동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하여 비만 또는 장애 위험으로서의 대상의 장애 개시를 방지하는, 활성 화합물의 양을 의미한다. 개별적인 화합물의 치료학적 또는 예방적 유효량 또는 용량은 사례의 책임을 맡은 담당의에 의하여 최종 분석에서 결정되나, 치료되는 정확한 질환, 질환의 중증도 및 환자가 고통받는 기타 질환 또는 상태, 선택된 투여 경로, 환자가 부수적으로 필요로 할 수 있는 기타 약제 및 치료제, 및 담당의의 판단하의 기타 인자와 같은 인자에 좌우된다.
- <324> 투여 및 용량 범위
- <325> 대상 또는 포유동물, 특히 사람에게 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위하여 어떠한 적합한 투여 경로라도 사용될 수 있다. 예를 들면, 경구, 직장내, 국소, 비경구, 안내, 폐내, 비내 투여 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산제, 혼탁제, 용제, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는 화학식 I, II 및 III의 화합물을 경구 또는 국소 투여된다.
- <326> 사용된 활성 성분의 유효량은 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 상태 및 치료되는 상태의 중증도에 좌우되어 변화될 수 있다. 이러한 용량은 당업자에 의하여 규정될 수 있다.
- <327> 비만을 당뇨병 및/또는 교혈당증과 치료하거나 단독으로 치료하는 경우, 화학식 I, II 및 III의 화합물을 동물

체중(kg)당 약 0.001 내지 50mg으로, 바람직하게는 단일 용량 또는 분할 용량으로 1일 2 내지 6회, 또는 서방형으로 투여시, 일반적으로 만족스러운 결과가 수득된다. 70kg 성인의 경우, 1일 총 용량은 일반적으로 약 0.07 내지 약 3500mg이다. 이러한 용량 용법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절할 수 있다.

<328> 화학식 I, II 및 III의 화합물이 유용한 당뇨병 및/또는 고혈당증, 및 기타 질환 또는 장애를 치료하는 경우, 본 발명의 화합물을 1일 용량으로 동물 체중(kg)당 약 0.001 내지 약 50mg으로, 바람직하게는 단일 용량 또는 분할 용량으로 1일 2 내지 6회, 또는 서방형으로 투여시, 일반적으로 만족스러운 결과가 수득된다. 70kg 성인의 경우, 1일 총 용량은 일반적으로 약 0.07 내지 약 3500mg이다. 이러한 용량 용법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절할 수 있다.

<329> 이상지혈증, 신경성 식욕항진증 및 담석을 치료하는 경우, 본 발명의 화합물을 1일 용량으로 동물 체중(kg)당 약 0.001 내지 약 50mg으로, 바람직하게는 단일 용량 또는 분할 용량으로 1일 2 내지 6회, 또는 서방형으로 투여시, 일반적으로 만족스러운 결과가 수득된다. 70kg 성인의 경우, 1일 총 용량은 일반적으로 약 0.07 내지 약 3500mg이다. 이러한 용량 용법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절할 수 있다.

<330> 경구용 조성물이 사용되는 경우, 적합한 투여 범위는, 1일당 예를 들면, 화학식 I, II 또는 III의 화합물 약 0.01 내지 약 1500mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 600mg, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100mg이다. 경구 투여의 경우, 조성물은 바람직하게는 치료되는 환자에게 투여하는, 증상 조절을 위한 활성 성분을 0.01 내지 1,000mg, 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 600, 750, 1000, 1250 또는 1500mg 함유하는 정제 형태로 제공된다.

<331> 비내 투여용 조성물이 사용되는 경우, 허용되는 비내 제형인, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 0.001 내지 10중량% 용제 또는 혼탁제를 포함하는 비내 투여용 비내 제형이 사용될 수 있다.

<332> 정맥내 투여용 조성물이 사용되는 경우의 용도에 대해서, 적합한 투여 범위는 1일 체중(kg)당 화학식 I, II 또는 III의 화합물 0.001 내지 약 50mg, 바람직하게는 0.01 내지 약 50mg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 10mg이다. 이러한 투여 용법은 최적의 치료적 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 어떤 경우 이러한 범위를 벗어나는 용량을 사용할 필요가 있을 수 있다.

<333> 안질환의 치료를 위하여, 허용되는 안과용 제형인, 화학식 I, II 및 III의 화합물의 용제 또는 혼탁제를 0.001 내지 1중량% 포함하는 안내 투여용 안과용 제제가 사용될 수 있다.

<334> 본 발명의 화합물의 예방적 또는 치료학적 투여 정도는, 물론, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 상태 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 변화한다. 이는 또한 개별적인 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변화한다. 이러한 투여형이 당업자에 의하여 즉시 확인될 수 있다.

<335> 화학식 I, II 및 III의 화합물은 화학식 I, II 및 III의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 경감에 사용되는 기타 약제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 기타 약제는, 이에 대하여 일반적으로 사용되는 경로에 의하여, 그리고 일반적으로 사용되는 양으로 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 하나 이상의 기타 약제와 동시에 사용되는 경우, 화학식 I의 화합물 외에 이러한 기타 약제를 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 외에, 하나 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유한다. 비만 및/또는 당뇨병의 치료 또는 예방을 위하여, 개별적으로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물에 존재하는, 화학식 I, II 및 III의 화합물과 배합될 수 있는 기타 활성 성분의 예는 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 다음을 포함한다:

<336> (a) 항당뇨제, 예를 들면, (1) 글리타존(예: 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존(MCC-555), 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존, 툴라리크, BRL49653, CLX-0921, 5-BTZD), 및 PPAR- δ 효능제, 예를 들면, GW-0207, LG-100641 및 LY-300512; (2) 비구아나이드, 예를 들면, 부포르민, 메트포르민 및 펜포르민; (3) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제; (4) 셀포닐우레아, 예를 들면, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 디아비네제, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부라이드, 글리메피리드, 글리클라아이드, 글리펜티드, 글리퀴돈, 글리솔라미드, 톨라자미드 및 톨부타미드; (5) 메글리티니드, 예를 들면, 레파글리니드, 나테글리니드 등; (6) α -글루코시다제 억제제, 예를 들면, 아카보스, 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 프라디미신-Q, 살보스타틴, CKD-711, MDL-25,637, MDL-73,945 및 MOR14; (7) α -아밀라제 억제제, 예를 들면, 텐다미스탈트, 트레타틴 및 A1-3688; (8) 인슐린 분비촉진제, 예를 들면, 리노글리라이드, A-4166 등; (9) 지방산 산화 억제제, 예를 들면, 클로목서 및 에토목서; (10) α -2 길항제, 예를 들면, 미다글리졸, 이사글리돌, 테리글리돌, 이다족산, 에아록산 및 플루파록산; (11) 인슐린 및 인슐

린 유사체, 예를 들면, 비오타, LP-100, 노바라피드, 인슐린 데테미르, 인슐린 리스프로, 인슐린 클라르гин, 인슐린 아연 혼탁제(lente 및 ultralente), Lys-Pro 인슐린, GLP-1(73-7)(인슐린트로핀), 및 GLP-1 (7-36)-NH₂; (12) 비-티아졸리덴디온, 예를 들면, JT-501, 파르글리타자르(GW-2570/GI-262579) 및 무라글리타자르; PPAR α / δ 효능제, 예를 들면, 무라글리타자르 및 US 제6,414,002호에 기재된 화합물; (13) PPAR- α / γ 이중 효능제, 예를 들면, MK-0767/KRP-297, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, L-796449, LR-90, 및 SB219994; (14) 기타 인슐린 감작제; (15) VPAC2 수용체 효능제; (16) 글루코키나제 활성제; (17) DPP-4 억제제, 예를 들면, 시타글립틴(JanuviaTM), 이소류신 티아졸리디드(P32/98); NVP-DPP-728; 빌다글립틴(LAF 237); P93/01; 데나글립틴(GSK 823093), SYR322, RO 0730699, TA-6666 및 삭사글립틴(BMS 477118); 및 (18) 글루카곤 수용체 길항제;

<337>

(b) 지질 저하제, 예를 들면, (1) 담즙산 격리제, 예를 들면, 콜레스티란, 콜레세벨람, 콜레스티풀, 가교결합된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체, 콜레스티드(Colest id)[®], 로콜레스트(LoCholest)[®] 및 케스트란(Questran)[®] 등; (2) HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예를 들면, 아토르바스타틴, 이타바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴, ZD-4522 등; (3) HMG-CoA 신타제 억제제; (4) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 스타놀 에스테르, β -시토스테롤, 스테롤 글리코시다제, 예를 들면, 티크사이드 및 아제티디논과 같은 에제티미브; (5) 아실 조효소 A-콜레스테롤 아실-트랜스페라제(ACAT) 억제제, 예를 들면, 아바심브, 애플루시미브, KY505 및 SMP797 등; (6) CETP 억제제, 예를 들면, JTT705, 토르세트라피브, CP532632, BAY63-2149, SC591 및 SC795 등; (7) 스쿠알렌 신타제 억제제; (8) 산화방지제, 예를 들면, 프로부콜; (9) PPAR-효능제, 예를 들면, 베클로피브레이트, 벤자피브레이트, 시프로피브레이트, 클로피브레이트, 에토피브레이트, 페노피브레이트, 캠카벤, 캠피브로질 및 기타 피브르산 유도체, 예를 들면, GW7647, BM170744, LY518674, 아트로미드(Atromid)[®], 로피드(Lopid)[®] 및 트리코르(Tricor)[®] 및 제WO 97/36579호에 기재된 화합물 등; (10) FXR 수용체 조절제, 예를 들면, GW4064, SR103912 등; (11) LXR 수용체 리간드, 예를 들면, GW3965, T9013137 및 XTC0179628 등; (12) 지단백질 신타제 억제제, 예를 들면, 니아신; (13) 레닌/안지오텐신 시스템 억제제; (14) PPAR- δ 부분 효능제; (15) 담즙산 재흡수 억제제, 예를 들면, BARI1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706 등; (16) PPAR- δ 효능제, 예를 들면, GW501516, GW590735 및 제WO 97/28149호에 기재된 화합물 등; (17) 트리글리세라이드 합성 억제제, (18) 미소체 트리글리세라이드 수송(MTTP) 억제제, 예를 들면, 인플리타피드, LAB687 및 CP346086; (19) 전사 조절제, (20) 스쿠알렌 에폭시다제 억제제; (21) 저밀도 지단백질(LDL) 수용체 유도체; (22) 혈소판 응집 억제제; (23) 5-LO 또는 FLAP 억제제; 및 (24) 니아신 수용체 효능제; 및

<338>

(c) 항고혈압제, 예를 들면, (1) 이뇨제, 예를 들면, 클로르탈리돈, 클로로티아지드, 디클로로펜아미드, 하이드로플루메티아지드, 인다파미드 및 하이드로클로로티아지드를 포함하는, 티아지드; 루프 이뇨제, 예를 들면, 부메타니드, 에타크리닌산, 푸로세미드 및 토르세미드; 칼륨 스파링제, 예를 들면, 아밀로라이드, 트리암테렌; 알도스테론 길항제, 예를 들면, 스피로노락톤 및 에피레논 등; (2) β -아드레날린 차단제, 예를 들면, 아세부톨을, 아테놀을, 베타솔을, 베반톨을, 비소프롤을, 보핀돌을, 카르테올을, 카르베딜올, 셀리프롤을, 에스몰올, 인데놀을, 메타프롤을, 나돌을, 네비볼올, 펜부톨을, 편돌올, 프로판올을, 소탈올, 테르타톨을, 텔리솔을 및 티몰을 등; (3) 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 암로디핀, 아라니디핀, 아젠티디핀, 바르니디핀, 베니디핀, 베프리딜, 시날디핀, 클레비디핀, 딜티아젬, 에포니디핀, 펠로디핀, 갈로파밀, 이스라디핀, 라시디핀, 레밀디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 만니디핀, 프라니디핀 및 베라파밀 등; (4) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 예를 들면, 베나제프릴, 카토프릴, 실라자프릴, 엘라프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 페리노도프릴, 페린드로프릴, 퀴니프릴, 스피라프릴, 테노카프릴, 트란돌라프릴 및 조페노프릴 등; (5) 중성 엔도펩티다제 억제제 예를 들면, 오마파트릴라트, 카독사트릴, 에카도트릴, 포시도트릴, 사마트릴라트, AVE7688, ER4030 등; (6) 엔도텔린 길항제 예를 들면, 보센탄, 테코센탄, A308165 및 YM62899 등; (7) 혈관확장제 예를 들면, 하이드랄라진, 클로니딘, 미녹시딜 및 니코티닐 알코올; (8) 안지오텐신 II 수용체 길항제 예를 들면, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 로사르탄 및 하이드로클로로티아지드, 프라토사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, EXP-3137, FI6828K 및 RNH6270 등; (9) α / β -아드레날린 차단제, 예를 들면, 니프라딜올, 아로티놀올 및 아모술랄올; (10) α 1 차단제, 예를 들면, 테라조신, 우라피딜, 프라조신, 부나조신, 트리마조신, 독사조신, 나프토피딜, 인도라민, WHEP164 및 XENO10; (11) cc2 효능제 예를 들면, 로페시딘, 티아메니딘, 목소니딘, 릴메니딘 및 구아노벤즈; (12) 알도스테론 억제제; 및

<339>

(d) 항비만제, 예를 들면, (1) 성장 호르몬 분비촉진제, 성장 호르몬 분비 촉진 수용체 효능제/길항제, 예를 들면, NN703, 핵사렐린, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 및 L-163,255, 및 예를 들면, 미국 특허공

보 제5,536,716호 및 제6,358,951호, 미국 특허원 제2002/049196호 및 제2002/022637호, 및 PCT 출원 제WO 01/56592호 및 제WO 02/32888호에 기재된 것; (2) 단백질 티로신 포스파타제-1B PTP-1B) 억제제; (3) 카나비노이드 수용체 리간드, 예를 들면, 카나비오니드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역 효능제, 예를 들면, 리모나반트 (Sanofi Synthelabo), AMT-251, 및 SR-14778 및 SR 141716A(Sanofi Synthelabo), SLV-319(Solvay), BAY 65-2520(Bayer), 및 미국 특허공보 제5,532,237호, 제4,973,587호, 제5,013,837호, 제5,081,122호, 제5,112,820호, 제5,292,736호, 제5,624,941호, 제6,028,084호, PCT 출원 제WO 96/33159호, 제WO 98/33765호, 제WO98/43636호, 제WO98/43635호, 제WO 01/09120호, 제WO98/31227호, 제WO98/41519호, 제WO98/37061호, 제WO00/10967호, 제WO00/10968호, 제WO97/29079호, 제WO99/02499호, 제WO 01/58869호, 제WO 01/64632호, 제WO 01/64633호, 제WO 01/64634호, 제WO02/076949호, 제WO 03/007887호, 제WO 04/048317호, 및 제WO 05/000809호; 및 EPO 출원 EP 제658546호, EP 제656354호, EP 제576357호에 기재된 것; (4) 항비만 분비촉진제, 예를 들면, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜테르민 및 시부트라민; (5) β-아드레노수용체 효능제, 예를 들면, AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, 트레카드린, 제네카 D7114, SR 59119A, 및 예를 들면, 미국 특허원 제5,705,515호 및 US 제5,451,677호, 및 PCT 특허공보 제WO 94/18161호, 제WO 95/29159호, 제WO 97/46556호, 제WO 98/04526호 및 제WO 98/32753호, 제WO 01/74782호, 및 제WO 02/32897호에 기재된 것; (6) 췌장계 리파제 억제제, 예를 들면, 오를리스타트(Xenical®), 트리톤 WR1 339, RHC80267, 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴, 테아사포닌, 디에틸 웜벨리페릴 포스페이트, 및 PCT 출원 제WO 01/77094호에 기재된 것; (7) 뉴로펩티드 Y1 길항제, 예를 들면, BIBP3226, J-115814, BBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, 및 미국 특허공보 제6,001,836호 및 PCT 특허공보 제WO 96/14307호, 제WO 01/23387호, 제WO 99/51600호, 제WO 01/85690호, 제WO 01/85098호, 제WO 01/85173호, 및 제WO 01/89528호에 기재된 것; (8) 뉴로펩티드 Y5 길항제, 예를 들면, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A 및 JCF-104, 및 미국 특허공보 제6,057,335호; 제6,043,246호; 제6,140,354호; 제6,166,038호; 제6,180,653호; 제6,191,160호; 제6,313,298호; 제6,335,345호; 제6,337,332호; 제6,326,375호; 제6,329,395호; 제6,340,683호; 제6,388,077호; 제6,462,053호; 제6,649,624호; 및 제6,723,847호(본원에서 전체적으로 참조로 인용됨)에 기재된 것; 유럽 특허공보 EP 제010691호 및 EP 제01044970호; 및 PCT 국제 특허공보 제WO 97/19682호, 제WO 97/20820호, 제WO 97/20821호, 제WO 97/20822호, 제WO 97/20823호, 제WO 98/24768호; 제WO 98/25907호; 제WO 98/25908호; 제WO 98/27063호, 제WO 98/47505호; 제WO 98/40356호; 제WO 99/15516호; 제WO 99/27965호; 제WO 00/64880호, 제WO 00/68197호, 제WO 00/69849호, 제WO 01/09120호, 제WO 01/14376; 제WO 01/85714호, 제WO 01/85730호, 제WO 01/07409호, 제WO 01/02379호, 제WO 01/23388호, 제WO 01/23389호, 제WO 01/44201호, 제WO 01/62737호, 제WO 01/62738호, 제WO 01/09120호, 제WO 02/22592호, 제WO 0248152호 및 WO 02/49648호; 제WO 02/094825호; 제WO 03/014083호; 제WO 03/10191호; 제WO 03/092889호; 제WO 04/002986호; 및 제WO 04/031175호에 기재된 것; (9) 멜라닌 농축 호르몬 (MCH) 수용체 길항제, 예를 들면, 제WO 01/21577호 및 제WO 01/21169호; (10) 멜라닌 농축 호르몬 1 수용체 (MCH1R) 길항제, 예를 들면, T-226296(Takeda), 및 PCT 특허원 제WO 01/82925호, 제WO 01/87834호, 제WO 02/051809호, 제WO 02/06245호, 제WO 02/076929호, 제WO 02/076947호, 제WO 02/04433호, 제WO 02/51809호, 제WO 02/083134호, 제WO 02/094799호, 제WO 03/004027, 및 일본 특허공보 JP 제13226269호 및 JP 제2004-139909호; (11) 멜라닌 농축 호르몬 2 수용체(MCH2R) 효능제/길항제; (12) 오렉신-1 수용체 길항제, 예를 들면, SB334867-A, 및 PCT 특허원 제WO 01/96302호, 제WO 01/68609호, 제WO 02/51232호 및 제WO 02/51838호에 기재된 것; (13) 세로토닌 재흡수 억제제 예를 들면, 플루옥세틴, 파록세틴 및 세르트랄린, 및 미국 특허원 제6,365,633호 및 PCT 특허원 제WO 01/27060호 및 제WO 01/162341호에 기재된 것; (14) 멜라노코르틴 효능제, 예를 들면, 멜라노탄 II, CHIR86036 (Chiron), ME-10142 및 ME-10145(Melacure), CHIR86036(Chiron); PT-141 및 PT-14(Palatin); (15) 기타 MC4R(멜라노코르틴 4 수용체) 효능제, 예를 들면, 미국 특허공보 제6,410,548호; 제6,294,534호; 제6,350,760호; 제6,458,790호; 제6,472,398호; 제6,376,509호; 및 제6,818,658호; 미국 특허원 제US2002/0137664호; 제US2003/0236262호; 제US2004/009751호; 제US2004/0092501호; 및 PCT 출원 제WO 99/64002호; 제WO 00/74679호; 제WO 01/70708호; 제WO 01/70337호; 제WO 01/74844호; 제WO 01/91752호; 제WO 01/991752호; 제WO 02/15909호; 제WO 02/059095호; 제WO 02/059107호; 제WO 02/059108호; 제WO 02/059117호; 제WO 02/067869호; 제WO 02/068387호; 제WO 02/068388호; 제WO 02/067869호; 제WO 02/11715호; 제WO 02/12166호; 제WO 02/12178호; 제WO 03/007949호; 제WO 03/009847호; 제WO 04/024720호; 제WO 04/078716호; 제WO 04/078717호; 제WO 04/087159호; 제WO 04/089307호; 및 제WO 05/009950호에 기재된 것; (16) 5HT-2 효능제; (17) 5HT2C(세로토닌 수용체 2C) 효능제, 예를 들면, BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, 및 미국 특허공보 제3,914,250호 및 PCT 출원 제WO 02/36596호, 제WO 02/48124호, 제WO 02/10169호, 제WO 01/66548호, 제WO

02/44152호, 제WO 02/51844호, 제WO 02/40456호 및 제WO 02/40457호에 기재된 것; (18) 갈라닌 길항제; (19) CCK 효능제; (20) CCK-I 효능제(콜레사이토키닌-A) 효능제, 예를 들면, AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 및 SR146131, 및 미국 특허공보 제5,739,106호에 기재된 것; (21) GLP-I 효능제; (22) 코르티코트로핀 방출 호르몬 효능제; (23) 히스타민 수용체-3 (H3) 조절제; (24) 히스타민 수용체-3 (H3) 길항제/역효능제, 예를 들면, 히오퍼아미드, 3-(1H-이미다졸-4-일)프로필 N-(4-펜테닐)카바메이트, 클로벤프로핏, 요오도펜프로핏, 이모프록시판, GT2394(Gliatech), 및 PCT 출원 제WO 02/15905호에 기재된 것, 및 0-[3-(1H-이미다졸-4-일)프로판올]-카바메이트(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), 피페리딘 함유 히스타민 H3-수용체 길항제(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), 벤조페논 유도체 및 관련 화합물(Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), 치환된 N-페닐카바메이트(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), 및 프록시판 유도체(Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000)); (25) β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제-1 억제제(β -HSD-1); 26) PDE(포스포디에스테라제) 억제제, 예를 들면, 테오퍼릴린, 펜톡시피릴린, 자프리나스트, 실데나필, 암리논, 밀리논, 실로스타미드, 롤리프람 및 실로밀라스트; (27) 포스포디에스테라제-3B(PDE3B) 억제제; (28) NE(노레피네프린) 수송 억제제, 예를 들면, GW 320659, 테스피라민, 탈수프람 및 노미펜신; (29) 그렐린 수용체 길항제, 예를 들면, PCT 출원 제WO 01/87335호 및 제WO 02/08250호에 기재된 것; (30) 재조합 사람 렙틴(PEG-OB, Hoffman La Roche) 및 재조합 메티오닐 사람 렙틴(Amgen)을 포함하는 렙틴; (31) 렙틴 유도체, 예를 들면, 미국 특허공보 제5,552,524호, 제5,552,523호, 제5,552,522호, 제5,521,283호 및 PCT 국제 특허공보 제WO 96/23513호, 제WO 96/23514호, 제WO 96/23515호, 제WO 96/23516호, 제WO 96/23517호, 제WO 96/23518호, 제WO 96/23519 및 제WO 96/23520호에 기재된 것; (32) 기타 BRS3(봄베신 수용체 아형 3) 효능제 예를 들면, [D-Phe6, 베타-Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14) 및 [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)프로필아미드, 및 문현[참조: Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75]에 기재된 화합물; (33) CNTF(모양체 신경영양 인자), 예를 들면, GI-181771(Glaxo-SmithKline), SR146131(Sanofi Synthelabo), 부타빈디드, PD170,292, 및 PD 149164(Pfizer); (34) CNTF 유도체, 예를 들면, 악소킨(Regeneron), 및 PCT 출원 제WO 94/09134호, 제WO 98/22128호 및 제WO 99/43813호에 기재된 것; (35) 모노아민 재흡수 억제제, 예를 들면, 시부티라민, 및 미국 특허공보 제4,746,680호, 제4,806,570호 및 제5,436,272호, 미국 특허원 제2002/0006964호 및 PCT 출원 제WO 01/27068호 및 제WO 01/62341호에 기재된 것; (36) UCP-I(비커플링 단백질-1), 2 또는 3 활성제, 예를 들면, 파이탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라하이드로-5,5,8,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]벤조산(TTNPB), 레티노산 및 PCT 특허원 제WO 99/00123호에 기재된 것; (37) 갑상선 호르몬 β 효능제, 예를 들면, KB-2611 (KaroBioBMS), 및 PCT 출원 제WO 02/15845호 및 일본 특허공보 JP 제2000256190호에 기재된 것; (38) FAS(지방산 신타제) 억제제, 예를 들면, 세를레닌 및 C75; (39) DGAT1(디아실글리세롤 아실트랜스페라제 1) 억제제; (40) DGAT2 (디아실글리세롤 아실트랜스페라제 2) 억제제; (41) ACC2 (아세틸-CoA 카복실라제-2) 억제제; (42) 글루코코르티코이드 길항제; (43) 아실-에스트로겐, 예를 들면, 문현[참조: del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)]에 기재된, 올레오일-에스트론; (44) 디펩티딜 웨프티다제 IV (DP-IV) 억제제, 예를 들면, 이소류신 티아졸리디드, 발린 피롤리디드, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A72B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 및 시타글립틴; 및 본원에서 참조로 인용되는, 미국 특허공보 제6,699,871호; 및 국제 특허원 제WO 03/004498호; 제WO 03/004496호; EP 제1 258 476호; 제WO 02/083128호; 제WO 02/062764호; 제WO 03/000250호; 제WO 03/002530호; 제WO 03/002531호; 제WO 03/002553호; 제WO 03/002593호; 제WO 03/000180; 및 제WO 03/000181호에 기재된 화합물; (46) 디카복실레이트 수송체 억제제; (47) 글루코스 수송체 억제제; (48) 포스페이트 수송체 억제제; (49) 메트포르민(Metformin)(Glucophage®); 및 (50) 토피라메이트(Topiramate)(Topimax®); 및 (50) 웨프티드 YY, PYY 3-36, 웨프티드 YY 유사체, 유도체 및 단편, 예를 들면, BIM-43073D, BIM-43004C(참조: Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)), 및 US 제5,026,685호, US 제5,604,203호, US 제5,574, 010호, US 제5,696,093호, US 제5,936,092호, US 제6,046, 162호, US 제6,046,167호, US, 6,093,692호, US 제6,225,445, U.S. 5,604,203호, US 제4,002,531호, US 제4, 179,337호, US 제5,122,614호, US 제5,349,052호, US 제5,552,520호, US 제6, 127,355호, 제WO 95/06058호, 제WO 98/32466호, 제WO 03/026591호, 제WO 03/057235호, 제WO 03/027637, 및 제WO 2004/066966호(이들은 본원에서 참조로 인용됨)에 기재된 것; (51) 뉴로웨프티드 Y2 (NPY2) 수용체 효능제, 예를 들면, NPY3-36, N 아세틸 [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, 및 사이클로-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) 뉴로웨프티드 Y4 (NPY4) 효능제 예를 들면, 문현[참조: Batterham et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003)]에 기재된 바와 같은 체장계 웨프티드(PP), 및 기타 Y4 효능제 예를 들면, 1229U91; (54) 사이클로-옥시게나제-2 억제제 예를 들면, 에토리콕시브, 셀레콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 루미라콕시브, BMS347070, 티라콕시브 또는 JTE522, ABT963, CS502 및 GW406381, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염; (55) 뉴로웨프티드 Y1(NPY1) 길항제 예를 들면, BIBP3226, J-115814, BBO 3304,

LY-357897, CP-671906, GI-264879A 및 미국 특허공보 제6,001,836호; 및 PCT 출원 제WO 96/14307호, 제WO 01/23387호, 제WO 99/51600호, 제WO 01/85690호, 제WO 01/85098호, 제WO 01/85173호 및 제WO 01/89528호에 기재된 것; (56) 오피오이드 길항제 예를 들면, 날메펜(Revex®), 3-메톡시날트렉손, 날록손, 날트렉손, 및 PCT 출원 제WO 00/21509호에 기재된 것; (57) 11 β HSD-1(11-베타 하이드록시 스테로이드 데하이드로제아제 1형) 억제제 예를 들면, BVT 3498, BVT 2733, 및 제WO 01/90091호, 제WO 01/90090호, 제WO 01/90092호 및 미국 특허공보 US 제6,730,690호 및 US 특허공버 US 제2004-0133011호(이들은 본원에서 전체적으로 참조로 인용됨)에 기재된 것; 및 (58) 아미노렉스; (59) 암페클로랄; (60) 암페타민; (61) 벤즈페타민; (62) 클로르페테르민; (63) 클로벤조렉스; (64) 클로포렉스; (65) 클로미노렉스; (66) 클로르테르민; (67) 사이클렉스드린; (68) 텍스트로암페타민; (69) 디페메톡시딘, (70) N-에틸암페타민; (71) 펜부트라제이트; (72) 페니소렉스; (73) 펜프로포렉스; (74) 플루도렉스; (75) 플루미노렉스; (76) 푸르푸릴메틸암페타민; (77) 레밤페타민; (78) 레보프아세토페란; (79) 메페노렉스; (80) 메탐페프라몬; (81) 메탐페타민; (82) 노르수도에페드린; (83) 펜토렉스; (84) 펜디메트라진; (85) 펜메트라진; (86) 피실로렉스; (87) 파이토팜 57; (88) 조니사미드, (89) 뉴로메딘 U 및 이들의 유사체 또는 유도체, (90) 옥신토모들린 및 이들의 유사체 또는 유도체, (91) 뉴로키닌-1 수용체 길항제(NK-I 길항제) 예를 들면, 미국 특허공보 제5,162,339호, 제5,232,929호, 제5,242,930호, 제5,373,003호, 제5,387,595호, 제5,459,270호, 제5,494,926호, 제5,496,833호 및 제5,637,699호에 기재된 화합물; 및 (92) 큐넥사(Qnexa); 및

(e) 금연제, 예를 들면, 니코틴 효능제 또는 부분 니코틴 효능제 예를 들면, 바레니클린, 또는 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 또는 담배 소비의 중단을 보조하는 효능을 나타내는 또 다른 활성 성분, 예를 들면, 항우울제, 예를 들면, 부프로피온, 도dex세핀, 오르노르트립틸린; 또는 불안완화제, 예를 들면, 부스피론 또는 클로니딘.

본 발명의 화합물과 함께 사용하는 특정 화합물은 다음을 포함한다: 심바스타틴, 메바스타틴, 에제티미브, 아토르바스타틴, 시타글립틴, 메트포르민, 시부트라민, 오를리스타트, 큐넥사, 토피라메이트, 날트렉손, 부피오피온, 펜테르민 및 로사르탄, 로사르탄과 하이드로클로로로티아지드. 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정한 CB1 길항제/역 효능제는 다음을 포함한다: N-[3-(4-클로로페닐)-2(S)-페닐-1(S)-메틸프로필]-2-(4-트리플루오로메틸-2-페리미딜옥시)-2-메틸프로판아미드, N-[3-(4-클로로페닐)-2-(3-시아노페닐)-1-메틸프로필]-2-(5-트리플루오로메틸-2-페리딜옥시)-2-메틸프로판아미드, N-[3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로-3-페리딜)-1-메틸프로필]-2-(5-트리플루오로메틸-2-페리딜옥시)-2-메틸프로판아미드, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 제WO 03/077847호에 기재된 것; 뿐만 아니라, 3-{1-[비스(4-클로로페닐)메틸]아제티딘-3-일리덴}-3-(3,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴, 1-{1-[1-(4-클로로페닐)페닐]아제티딘-3-일}-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸프로판-2-올, 3-((S)-(4-클로로페닐){3-[(1S)-I-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((S)-(4-클로로페닐){3-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((4-클로로페닐){3-[1-(3,5-디플루오로페닐)-2,2-디메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)벤조니트릴, 3-((1S)-1-(1-[(S)-(3-시아노페닐)(4-시아노페닐)메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 및 5-((4-클로로페닐){3-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}메틸)티오펜-3-카보니트릴, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염; 뿐만 아니라, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-플루오레닐]-2-플루오로-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)(4-클로로페닐)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(4-시아노페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-플루오로페닐]-2-플루오로-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)(4-시아노페닐)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(4-시아노페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(S)-(4-클로로페닐)(3-((1S)-2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-2-메틸프로필)아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-시아노페닐)[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-2-메틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 5-(3-((1-((디페닐메틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로페닐)-1H-테트라졸, 5-(3-((1-((디페닐메틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로페닐)-1-메틸-1H-테트라졸, 5-(3-((1-((디페닐메틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로페닐)-2-메틸-2H-테트라졸, 3-[(4-클로로페닐)(3-((2-플루오

로-1-[3-플루오로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(4-클로로페닐)(3-{2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(4-시아노페닐)(3-{2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 3-[(4-시아노페닐)(3-{2-플루오로-1-[3-플루오로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]벤조니트릴, 5-3-[(S)-3-[(1S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일](4-클로로페닐)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온, 3-[(1S)-1-(1-(1S)-(4-클로로페닐)[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(1S)-1-(1-(S)-(4-시아노페닐)[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(1S)-1-(I-(S)-(4-시아노페닐)[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(1S)-I-(I-(S)-(4-클로로페닐)[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐](4-시아노페닐)메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로벤조니트릴, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐](4-시아노페닐)메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필)-5-플루오로벤조니트릴, 3-[(1S)-1-(1-(S)-(4-시아노페닐)[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴,

3-[(IS)-I-(I-(S)-(4-클로로페닐)[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]메틸]아제티딘-3-일)-2-플루오로-2-메틸프로필]-5-플루오로벤조니트릴, 5-[3-((S)-(4-클로로페닐){3-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)메틸]페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온, 5-[3-((S)-(4-클로로페닐){3-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온, 4-{(S)-3-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-2-메틸프로필]아제티딘-1-일}[3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]메틸]-벤조니트릴, 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함하는 제WO 05/000809호에 기재된 것.

<342> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 NPY5 길항제는 다음을 포함한다: 3-옥소-N-(5-페닐-2-피라지닐)-스피로[이소벤조푸란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-카복스아미드, 3-옥소-N-(7-트리플루오로메틸페리도[3,2-b]페리딘-2-일)스피로-[이소벤조푸란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-카복스아미드, N-[5-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐]-3-옥소스피로-[이소벤조푸란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-카복스아미드, 트랜스-3'-옥소-N-(5-페닐-2-피리미디닐)스피로[사이클로헥산-1,1'(3H)-이소벤조푸란]-4-카복스아미드, 트랜스-3'-옥소-N-[1-(3-퀴놀릴)-4-이미다졸릴]스피로[사이클로헥산-1,1'(3H)-이소벤조푸란]-4-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(5-페닐-2-피라지닐)스피로[4-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산]-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(5-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산)-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(5-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산)-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(5-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산)-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(1-페닐-4-피라졸릴)스피로[4-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산]-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(1-페닐-4-피라졸릴)스피로[4-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산]-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(1-페닐-3-피라졸릴)스피로[4-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산]-4'-카복스아미드, 트랜스-3-옥소-N-(2-페닐-1,2,3-트리아졸-4-일)스피로[4-아자이소-벤조푸란-1(3H),1'-사이클로헥산]-4'-카복스아미드, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 에스테르.

<343> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 ACC-1/2 억제제는 다음을 포함한다: 1'-[(4,8-디메톡시퀴놀린-2-일)카보닐]-6-(1H-테트라졸-5-일)스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온; (5-{1'-(4,8-디메톡시퀴놀린-2-일)카보닐}-4-옥소스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-6-일)-2H-테트라졸-2-일)메틸 피발레이트; 5-{1'-(8-사이클로프로필-4-메톡시퀴놀린-2-일)카보닐}-4-옥소스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-6-일)니코틴산; 1'-[(8-메톡시-4-모르폴린-4-일-2-나프토일)-6-(1H-테트라졸-5-일)스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온; 및 1'-(4-에톡시-8-에틸퀴놀린-2-일)카보닐]-6-(1H-테트라졸-5-일)스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 에스테르.

<344> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 MCH1R 길항제 화합물은 다음을 포함한다: 1-{4-[(1-에틸아제티딘-3-일)옥시]페닐}-4-[(4-플루오로벤질)옥시]페리딘-2(1H)-온, 4-[(4-플루오로벤질)옥시]-1-{4-[(1-이소프로필아제티딘-3-일)옥시]페닐}페리딘-2(1H)-온, 1-{4-(아제티딘-3-일옥시)페닐}-4-[(5-클로로페리딘-2-일)메톡시]페리딘-2(1H)-온, 4-[(5-클로로페리딘-2-일)메톡시]-1-{4-[(1-에틸아제티딘-3-일)옥시]페닐}페리딘-2(1H)-온, 4-[(5-클로로페리딘-2-일)메톡시]-1-{4-[(1-프로필아제티딘-3-일)옥시]페닐}페리딘-2(1H)-온, 및 4-[(5-클로로페리딘-

2-일)메톡시]-1-(4-{[(2S)-1-에틸아제티딘-2-일]메톡시}페닐)페리딘-2(1H)-온, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

<345> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 DP-IV 억제제는 7-[(3R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]페라진으로부터 선택된다. 특히, 화학식 I의 화합물은 7-[(3R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]페라진 및 약제학적으로 허용되는 이의 염과 유리하게 배합된다.

<346> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 H3(히스타민 H3) 길항제/역 효능제는 다음을 포함한다: 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-에틸페리도[2,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-메틸페리도[4,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 2-에틸-3-(4-{3-[(3S)-3-메틸페페리딘-1-일]프로폭시}페닐)페리도[4,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-메틸-5-트리플루오로메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-5-메톡시-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-5-메톡시-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-5-플루오로-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-7-플루오로-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-6-메톡시-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-6-플루오로-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-8-플루오로-2-메틸-4(3H)-퀴나졸리논, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-메틸페리도[4,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 3-{4-[(1-사이클로부틸-4-피페리디닐)옥시]페닐}-2-에틸페리도[4,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 6-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3-(1-피페리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 2,5-디메틸-3-{4-[(3-(1-피롤리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 6-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3-(1-피페리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 2-메틸-3-{4-[(3-(1-피롤리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 5-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3-(1-피페리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 5-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3-(1-피페리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 6-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3-(1-피페리디닐)프로폭시]페닐)페리도[3,4-d]-페리미딘-4(3H)-온, 7-메톡시-2-메틸-3-{4-[(3S)-3-메틸페페리딘-1-일]프로폭시}페닐)-4(3H)-퀴나졸리논,

2-메틸-3-(4-{3-[(3S)-3-메틸페페리딘-1-일]프로폭시}페닐)페리도[2,3-d]-페리미딘-4(3H)-온, 5-플루오로-2-메틸-3-(4-{3-[(2R)-2-메틸페롤리딘-1-일]프로폭시}페닐)-4(3H)-퀴나졸리논, 2-메틸-3-(4-{3-[(2R)-2-메틸페롤리딘-1-일]프로폭시}페닐)페리도[4,3-d]-페리미딘-4(3H)-온,

6-메톡시-2-메틸-3-(4-{3-[(2R)-2-메틸페롤리딘-1-일]프로폭시}페닐)-4(3H)-퀴나졸리논, 6-메톡시-2-메틸-3-(4-{3-[(2S)-2-메틸페롤리딘-1-일]프로폭시}페닐)-4(3H)-퀴나졸리논, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 제W005/077905호에 기재된 것.

<347> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 CCK1R 효능제는 다음을 포함한다: 3-(4-{[1-(3-에톡시페닐)-2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]카보닐}-1-피페라지닐)-1-나프토산; 3-(4-{[1-(3-에톡시페닐)-2-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일]카보닐}-1-피페라지닐)-1-나프토산; 3-(4-{[1-(3-에톡시페닐)-2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]카보닐}-1-피페라지닐)-1-나프토산; 3-(4-{[1-(3-에톡시페닐)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]카보닐}-1-피페라지닐)-1-나프토산; 및 3-(4-{[1-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]카보닐}-1-피페라지닐)-1-나프토산; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

<348> 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 특정 MC4R 효능제는 다음을 포함한다: 1) (5S)-1'-[(3R,4R)-1-3급 부틸-3-(2,3,4-트리플루오로페닐)페페리딘-4-일]카보닐}-3-클로로-2-메틸-5-[1-메틸-1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸]-5H-스피로[푸로[3,4-6]페리딘-7,4'-피페리딘]; 2) (5R)-1'-[(3R,4R)-1-3급 부틸-3-(2,3,4-트리플루오로페닐)페페리딘-4-일]카보닐}-3-클로로-2-메틸-5-[1-메틸-1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸]-5H-스피로[푸로[3,4-6]페리딘-7,4'-피페리딘]; 3) 2-(1'-[(3S,4R)-1-3급 부틸-4-(2,4-디플루오로페닐)페롤리딘-3-일]카보닐}-3-클로로-2-메틸-5H-스피로[푸로[3,4-b]페리딘-7,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판니트릴; 4) 1'-[(3S',4R)-1-3급 부틸-4-(2,4-디플루오로페닐)페롤리딘-3-일]카보닐}-3-클로로-2-메틸-5-[1-메틸-1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸]-5H-스피로[푸로[3,4-b]페리딘-7,4'-피페리딘]; 5) N-[(3R,4R)-3-(3-클로로-2-메틸-5-[1-메틸-1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸]-5H-스피로[푸로[3,4-b]페리딘-7,4'-피페리딘]-1'-일]카보닐)-4-(2,4-디플루오로페닐)-사이클로펜틸]-N-메틸테트라하이드로-2H-페란-4-아민; 6) 2-[3-클로로-

1'-(({1R,2R}-2-(2,4-디플루오로페닐)-4-[메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노]-사이클로펜틸}-카보닐)-2-메틸-5H-스피로[푸로[3,4-b]페리딘-7,4'-페리딘]-5-일]-2-메틸-프로판-니트릴; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염. 추가로, 뉴로키닌-1(NK-I) 수용체 길항제는 본 발명의 BRS-3 수용체 효능제와 함께 유리하게 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 NK-I 수용체 길항제는 당해 기술분야에 자세히 기재되어 있다. 본 발명에서 사용되는 특정 뉴로키닌-1 수용체 길항제는 다음을 포함한다: (\pm)-(2R3R,2S3S)-N-{{[2-사이클로프로포시]-5-(트리플루오로메톡시)-페닐}-2-페닐페리딘-3-아민; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)에톡시)-3-(S)-(4-플루오로페닐)-4-(3-(5-옥소-1H,4H-1,2,4-트리아졸로)메틸)모르폴린; 아프레피탄트; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; R067319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; 및 T2763; 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염. 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 함께 사용될 수 있는 기타 항비만제의 예는 문헌 [참조: "Patent focus on new anti-obesity agents," *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9: 1317-1326 (2000); and "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11: 1677-1692 (2001)]에 기재되어 있다. 비만에서 뉴로펩티드 Y의 역할은 문헌[참조: *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9: 1327-1346 (2000)]에 논의되어 있다. 카나비노이드 수용체 리간드는 문헌[참조: *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9: 1553-1571 (2000)]에 논의되어 있다.

<349> 본 발명은 또한 BRS-3 리간드 또는 효능제와 제2 활성성분을 모두 함유하는 단일약제학적 투여 제형의 투여 뿐만 아니라, 그 자체의 개별적인 약제학적 투여 제형의 각각의 활성제의 투여를 포함한다. 개별적인 투여 제형이 사용되는 경우, 조성물의 개별적인 성분들을 본질적으로 동시에, 즉 동시에 또는 개별적으로 엉갈리는 시기에, 즉 순차적으로 조성물의 다른 성분의 투여 전 또는 투여 후에 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교대 치료의 모든 이러한 요법을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 용어 "투여" 및 "투여함"은 이에 따라 해석되어야 한다. 이러한 다양한 방법의 투여는 BRS-3 리간드 또는 효능제와 제2 활성 성분의 배합의 유리한 약제학적 효과가 실질적으로 동시에 환자에 의하여 실현되는 한, 본 발명의 조성물에 적합하다. 이러한 유리한 효과는 바람직하게는 각각의 활성 성분의 목표 혈중 농도가 실질적으로 동시에 유지되는 경우 달성된다. BRS-3 리간드 또는 효능제와 제2 활성 성분의 배합이 1일 1회 투여 스케줄에서 동시에 공동 투여되는 것이 바람직하지만, 다양한 투여 스케줄, 예를 들면, BRS-3 리간드 또는 효능제 1일 1회 및 제2 활성 성분 1일 1회, 2회 또는 그 이상, 또는 BRS-3 리간드 또는 효능제 1일 3회 및 제2 활성 성분 1일 1회, 2회 또는 그 이상이 또한 본원에 포함된다. BRS-3R 리간드 또는 효능제와 제2 활성 성분 둘 다로 구성된 단일 경구 투여 제형이 바람직하다. 단일 투여 제형은 환자에 대한 편의를 제공하며, 이는 특히 다중 투약을 필요로 할 수 있는 당뇨병 또는 비만 환자에 대한 중요한 고려 사항이다.

<350> 본 발명의 병용물의 화합물은 개별적으로 투여될 수 있으며, 그러므로, 본 발명은 개별적인 약제학적 조성물을 키트 형태로 합치는 것에 대한 것이다. 본 발명에 따르는 키트는 예방적 또는 치료학적 유효량의 봄베신 수용체 아형-3 효능제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르와 제1 단위 투여 형태 중의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제1 단위 투여 형태, 및 예방적 또는 치료학적 유효량의 제2 활성 성분 또는 약제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르와 제2 단위 투여 형태의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제2 단위 투여 형태의 두 가지 개별적인 약제학적 조성물을 포함한다. 하나의 양태에서, 키트는 용기를 추가로 포함한다. 이러한 키트는 고체 경구 형태, 예를 들면, 정제 또는 캡슐의 전달에 특히 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 용량을 포함한다. 이러한 키트는 이의 의도된 사용 순으로 배열된 용량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 익히 공지되어 있으며, 약제 단위 투여 형태를 포장하는 데 널리 사용되어 있다. 필요한 경우, 기억 보조 장치, 예를 들면, 숫자, 문자 또는 기타 표시가 제공되거나 용량이 투여될 수 있는 치료 스케줄의 날짜 또는 시간을 지정하는 달력이 삽입될 수 있다.

<351> 본 발명의 또 다른 측면은 활성 성분으로서 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공하는 것이고, 또한 약제학적으로 허용되는 담체와 임의로 기타 치료 성분을 함유할 수도 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 무기 염기 또는 산, 및 유기 염기 또는 산을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조한 염을 말한다.

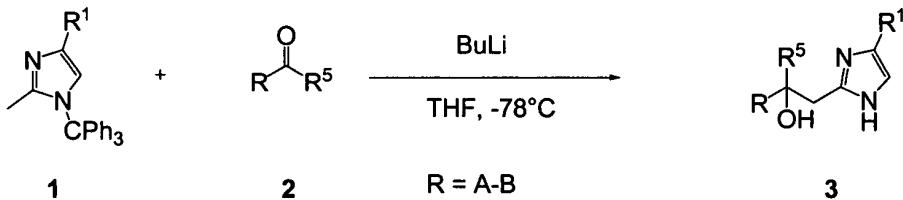
<352> 당해 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(폐하, 근육내, 정맥내), 안내(안과용), 폐(코 또는 구강 흡입) 또는 비내 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 어떠한 주어진 경우에서 대부분의 적합한 경로는 치료되는 상태의 특성 및 중증도, 및 활성 성분의 특성에 좌우된다. 이는 단위 투여 형태로 편리하게 제시되며 약학 분야에 익히 공지된 어떠한 방법으로라도 제조한다.

- <353> 실질적인 사용시, 화학식 I, II 및 III의 화합물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 잘 혼합한 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는 투여에 필요한 제제의 형태에 좌우되는 매우 다양한 형태, 예를 들면, 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물을 제조시, 어떠한 통상적인 약제 배질이라도 사용될 수 있으며, 예를 들면, 경구 액상 제제, 예를 들면, 혼탁제, 엘리서 및 용제의 경우, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등이 사용되거나; 경구 고형 제제, 예를 들면, 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 경우, 담체, 예를 들면, 전분, 당, 미세결정성 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 사용될 수 있으며, 고형 경구 제제가 액상 제제보다 바람직하다.
- <354> 이의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 통상적인 경구 투여 단위 형태로 제시되며, 이러한 경우, 고형 약제학적 담체가 통상적으로 사용된다. 필요한 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 피복될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 0.1% 이상 함유하여야 한다. 이러한 조성물의 활성 화합물의 백분율은 물론, 변화될 수 있으며, 편리하게는 단위의 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 유효한 용량이 수득되도록 하는 양이다. 활성 화합물은 또한 비내로, 예를 들면, 액상 드롭제 또는 스프레이로서 투여될 수 있다.
- <355> 정제, 환제, 캡슐 등은 또한 결합제, 예를 들면, 겸 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 인산이칼슘; 봉해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘; 및 감미료, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수도 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 위의 물질 유형 외에, 액상 담체, 예를 들면, 지방 오일을 함유할 수도 있다. 피막으로서 투여 단위의 물리적 형태를 변경하기 위하여 다양한 기타 물질이 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제는 헬락, 당 또는 이를 둘 다로 피복될 수 있다. 시럽 또는 엘리서는 활성 성분 외에, 감미료로서 수크로스, 방부제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.
- <356> 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수도 있다. 활성 화합물의 용제 또는 혼탁제는 하이드록시-프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 속에서 제조될 수 있다. 분산제는 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 속의 이들의 혼합물로 제조할 수도 있다. 저장 및 사용의 통상적인 상태하에서, 제제는 미생물의 성장을 방지하는 방부제를 함유한다.
- <357> 주사 용도에 적합한 약제학적 형태는 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제제용의 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 사용한다. 모든 경우, 형태는 멸균성이어야 하고, 용이한 주입성이 존재하는 한도 내에서 유체이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건하에 안정성이어야 하고, 박테리아 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는 용매 또는 분산 매질, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 적합한 이들의 혼합물 및 식물유일 수 있다.
- <358> 본 발명의 화학식 I, II 및 III의 화합물은 적합한 물질을 사용하여 다음의 반응식 및 실시예의 공정에 따라 제조할 수 있으며, 다음의 특정 실시예에 의하여 추가로 예시되어 있다. 더욱이, 본원에 기재된 공정을 이용함으로써, 당업자라면 본원에서 청구한 본 발명의 추가의 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 실시예에 예시된 화합물은, 그러나, 본 발명으로 고려되는 속만을 형성하는 것으로 해석되지 않는다. 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 대한 세부사항을 추가로 설명한다. 당업자라면 다음 제조 과정의 조건 및 공정의 공지된 변화가 당해 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있음을 즉시 이해할 것이다. 당해 화합물은 일반적으로 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 위에서 기재한 것의 형태로 분리된다. 분리된 염에 상응하는 유리 아민 염기는 적합한 염기, 예를 들면, 수성 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 중화시키고 유리된 아민 유리 염기를 유기 용매로 추출한 다음 중발시켜 생성할 수 있다. 이러한 방식으로 분리된 아민 유리 염기는 유기 용매에 용해시킨 다음 적합한 산을 가하고 후속적으로 중발, 침전 또는 결정화시켜 또 다른 약제학적으로 허용되는 염으로 추가로 전환시킬 수 있다. 모든 온도는 달리 언급되지 않는 한, 섭씨이다. 질량 스펙트럼(MS)은 전자-분무 이온-질량 분광법으로 측정하였다.
- <359> 용어 "표준 웨티드 커플링 반응 조건"은 HOBt 등의 촉매의 존재하에 디클로로메탄 등의 불활성 용매 중에서 산 활성화제, 예를 들면, EDC, DCC 및 BOP를 사용하여 카복실산을 아민과 커플링시킴을 의미한다. 목적하는 반응을 용이하게 하고 목적하지 않은 반응을 최소화시키는 아민 및 카복실산 관능기애 대한 보호 그룹의 사용이 익히 기재되어 있다. 보호 그룹을 제거하는 데 필요한 조건은 표준 교재[참조: Greene, T., and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991]에서 밝혀져 있다. CBZ 및 BOC는 유기 합성에서 일반적으로 사용되는 보호 그룹이고, 이의 제거 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, CBZ는 귀금속 또는 이의 산화물, 예를 들면, 탄소상 팔라듐의 존재하에 양성자성 용매, 예를

들면, 메탄올 또는 에탄올 중에서 촉매적 수소화에 의하여 제거될 수 있다. 촉매적 수소화가 기타 잠재적으로 반응성인 관능기의 존재로 인하여 금기되는 경우, 아세트산 중의 브롬화수소 용액으로 처리하거나 TFA와 디메틸설플라이드의 혼합물로 처리하여 CBZ 그룹을 제거할 수도 있다. BOC 보호 그룹의 제거는 메틸렌 클로라이드, 메탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 강산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 염화수소 기체를 사용하여 수행한다.

<360> 반응식 1은 화학식 I, II 및 III의 본 발명의 화합물의 합성에 사용되는 방법을 설명한다. 모든 치환체는 달리 언급하지 않는 한, 위에서 정의한 바와 같다.

반응식 1

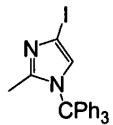


<361> 반응식 1에서는, 적합하게 치환된 이미다졸(1)을 -78°C 에서 부틸리튬으로 처리한 다음, 케톤(2)과 반응시켜 트리틸 그룹을 제거한 후 알코올(3)을 수득한다. 본 발명의 화합물은 따르는 반응식, 중간체 및 실시예에 예시된 공정에 의하여 제조할 수 있다. 본 발명을 설명하기 위하여, 다음 실시예를 포함시킨다. 당해 실시예들은 본 발명을 제한하지 않는다. 이는 본 발명의 환원방법을 실시하는 것을 제안하려는 의미일 뿐이다. 당업자라면 이들에게 즉시 명백한 본 발명을 실시하는 기타 방법을 찾아낼 수 있다. 그러나, 당해 방법은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

<363> 4.5분에 걸쳐 10 내지 95% B에 이어서 95% B에서 0.5분의 용매 구배로 2.5mL/min에서 용출하는 YMC ODS-A 4.6 \times 50mm 컬럼을 이용하는 AGILENT 1100 시리즈 HPLC에 연결된 MICROMASS ZMD 질량 분광계를 사용하여 LC/MS 분석을 수행하였다: 용매 A = 수중 0.06% TFA; 용매 B = 아세토니트릴 중의 0.05% TFA. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 지시된 바와 같이 CDCl_3 또는 CD_3OD 중의 500MHz VARIAN 분광계에서 수득하고, 참조 및 커플링 상수가 헤르츠(Hz)로 보고되므로 화학적 이동은 용매 피크를 사용하여 δ 로 보고된다.

<364> 다음 반응식, 중간체 및 실시예에 사용된 사용된 사용된 약어는 다음과 같다: aq.는 수성; API-ES는 대기압 이온화 전기분무(질량 스펙트럼); BOC(Boc)는 t-부틸옥시카보닐, Bn은 벤질, Bu는 부틸, calc. 또는 calc'd는 계산됨, 셀라이트는 셀라이트(Celite)TM 규조토, CBZ(Cbz)는 벤질옥시카보닐; cat.는 촉매적; DCC는 디사이클로헥실카보디이미드, DIEA는 디이소프로필-에틸아민, DEAD는 디에틸 아조디카복실레이트; DIBAL-H는 디-이소부틸 알루미늄 하이드라이드; DMAP는 디메틸아미노 피리딘; DMF는 디메틸포름아미드; DMSO는 디메틸설폐사이드; dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EDC는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노포로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드; ES-MS 및 ESI-MS는 전자 분무 이온-질량 분광법, Et는 에틸, EPA는 에틸렌 폴리아크릴아미드(플라스틱); Et₂O는 디에틸 에테르; EtOAc는 에틸 아세테이트; g는 그램(들); h는 시간; Hex는 헥산; HOAT는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸; HOBT는 1-하이드록시벤조-트리아졸; HPLC는 고압 액체 크로마토그래피; HPLC/MS는 고압 액체 크로마토그래피/질량 스펙트럼; "진공하"는 회전증발; IPAC는 이소프로필 아세테이트; KHMDS는 칼륨 헥사메틸디실아지드; L은 리터; LAH는 리튬 알루미늄 하이드라이드; LC는 액체 크로마토그래피; LCMS 또는 LC-MASS는 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼; LDA는 리튬 디이소프로필아미드, M은 몰; Me는 메틸; MeOH는 메탄올, MF는 분자식, MW는 분자량; min은 분; mg는 밀리그램(들); mL는 밀리리터, MeOH는 메탄올; min은 분(들); mmol은 밀리몰; MS 또는 ms는 질량 스펙트럼; MTBE는 3급 부틸 메틸 에테르, NaHMDS는 나트륨 헥사메틸 디실아지드, N은 노르말; NaHMDS는 나트륨 헥사메틸디실아지드; NMM은 N-메틸모르폴린, NMO는 N-메틸모르폴린-N-옥사이드; NaOtBu는 나트륨 3급 부록사이드, NMR은 핵 자기 공명법; OTf는 트리플루오로메탄설포닐, PCC는 피리디늄 클로로크로메이트; PE/EA는 석유 에테르/에틸 아세테이트; Pd₂(dba)₃은 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0); psi는 제곱인치당 파운드; PyBOP는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로스페이트; R_t는 체류 시간; rt 또는 RT 실온; TBAF는 테트라부틸 암모늄 플루오라이드; TEA 또는 Et₃N은 트리에틸아민; TFA는 트리플루오로아세트산; Tf₂O는 트리플산 무수물; THF는 테트라하이드로푸란; TLC는 박층 크로마토그래피; TMS는 트리메틸 실릴; 및 TosMIC 또는 TOSMIC는 토실메틸이소니트릴이다.

<365>

중간체 1

<366>

4-요오도-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

<368>

단계 A: 탄산나트륨(25.8g, 243.6mmol)에 이어 요오드(46.4g, 182.7mmol)를 주위 온도에서 1,4-디옥산/물(1:1)(500ml) 중의 2-메틸-1H-이미다졸(5g, 60.9mmol) 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 암실에서 교반한 후, 반응 혼합물을 이의 원래 용적의 약 반으로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 티오황산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 4,5-디요오도-2-메틸-1H-이미다졸을 수득하고 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

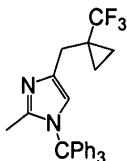
<369>

단계 B: 에탄올(400ml)과 물(400ml) 중의 4,5-디요오도-2-메틸-1H-이미다졸(ca. 20g, 59.9mmol)과 아황산나트륨(22.6g, 179mmol)의 용액을 밤새 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 이의 원래 용적의 반으로 농축시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 4-요오도-2-메틸-1H-이미다졸을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<370>

단계 C: 트리에틸아민(13.4ml, 96.2mmol)에 이어서 트리틸 클로라이드(20.1g, 72.1mmol)를 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드(90ml) 중의 4-요오도-2-메틸-1H-이미다졸(ca. 10 g, 48.1mmol)의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-15% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<371>

중간체 2

<372>

2-메틸-4-[(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸]-1-트리틸-1H-이미다졸

<374>

단계 A: N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(7.17g, 73.5mmol)를 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드(50ml) 중의 트리플루오로메틸사이클로프로판-1-카복실산(10.3g, 66.8mmol), EDC(15.4g, 80.2mmol), 하이드록시벤조트리아졸 수화물(12.28g, 80.2mmol) 및 N-메틸모르폴린(36.7ml, 33.8mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 투입하고, 2M 염산, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축하여 N-메톡시-N-메틸-1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판카복스아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<375>

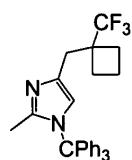
단계 B: 에틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3M)(633ml, 1.9mol)를 메틸렌 클로라이드(8l) 중의 4-요오도-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸(855g, 1.9mol)의 5°C 용액에 1시간에 걸쳐 가하였다. 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 12°C로 가온시키고, 메틸렌 클로라이드(2l) 중의 N-메톡시-N-메틸-1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판카복스아미드(355g, 1.8mol) 용액을 1시간에 걸쳐 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 투입하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 잔사를 최소 용적의 에테르에 용해시키고, 헵탄과 분쇄하였다. 헵탄(ca. 3l) 중에서 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과시켜 회수하고, 헵탄으로 세척하여 (2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온을 수득하였다.

<376>

단계 C: 하이드라진 수화물(30ml)을 에틸렌 글리콜(200ml) 중의 (2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온(15.78g, 34.2mmol)과 수산화칼륨 분말(9.6g, 171mmol)의 용액에 가하였다. 120°C에서 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 180°C에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염소로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 표제 화합물을 수

득하였다.

<377> 중간체 3

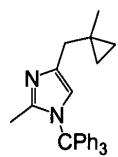


<378>

2-메틸-4-[1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

중간체 2에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<381> 중간체 4



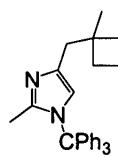
<382>

2-메틸-4-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1-트리틸-1H-이미다졸

중간체 2에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<385>

중간체 5



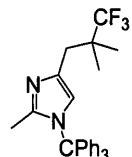
<386>

2-메틸-4-[(1-메틸사이클로부틸)메틸]-1-트리틸-1H-이미다졸

중간체 2에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<389>

중간체 6



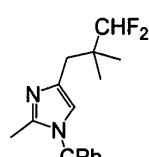
<390>

2-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸

중간체 2에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<393>

중간체 7

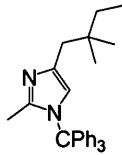


<394>

4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

중간체 2에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<397>

중간체 8

<398>

4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

<400>

단계 A: 니트로나트륨 테트라플루오로보레이트 45g(0.38mol)을 아세토니트릴(100mℓ) 중의 4,4-디메틸-1-헥센(43g, 0.38mol)의 0℃ 용액에 세 부분으로 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 포화 수성 중탄산나트 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시키고, 진공하에 농축시켜 4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1H-이미다졸-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

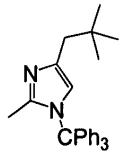
<401>

단계 B: 트리에틸아민(100mℓ, 0.72mol)에 이어서 N,N-디메틸설파모일 클로라이드(42mℓ, 0.38mol)를 메틸렌 클로라이드(100mℓ) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1H-이미다졸-1-올의 0℃ 용액에 가하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 메탄올로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N-((4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)설포닐)-N-메틸메탄아민(HPLC에 의한 순도 ca. 50%)을 수득하고, 이를 7:1 메탄올/아세트산(400mℓ)에 용해시키고, 10% 팔라듐(탄소상 10%)(6g)을 가하였다. 40psi 수소하에 2시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 메탄올로 세정하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 1N 수성 수산화나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시켜 진공하에 농축시켰다. 5-20% 메탄올/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1H-이미다졸을 수득하였다.

<402>

단계 C: 트리에틸아민(34mℓ, 0.24mol)에 이어서 트리틸 브로마이드(62g, 0.19mol)(조금씩)를 메틸렌 클로라이드(300mℓ) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1H-이미다졸(26.4g, 0.16mol)의 0℃ 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 여과시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 10-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<403>

중간체 9

<404>

4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

<406>

단계 A: 4,4-디메틸-1-펜텐(59g, 0.6mol)을 아세토니트릴(600mℓ) 중의 니트로나트륨 테트라플루오로보레이트(66g, 0.56mmol)의 10℃ 혼탁액에 가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 격렬하게 교반한 후, 진공하에 아세토니트릴을 제거하여 4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1H-이미다졸-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<407>

단계 B: 염화티탄(III)(2N HCl 중의 30중량% 용액)(600mℓ, 1.5mol)을 메탄올(1200mℓ) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1H-이미다졸-1-올(ca. 0.56mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 몇 일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 흑색 용액이 백색으로 바뀔 때까지 포화 수성 중탄산나트륨으로 염기성화시켰다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 10-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1H-이미다졸을 수득하였다.

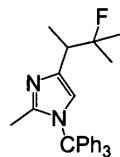
<408>

단계 C: 트리에틸아민(70mℓ, 0.5mol)에 이어서 트리틸 클로라이드(90g, 0.32mol)를 메틸렌 클로라이드(1ℓ) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1H-이미다졸(49g, 0.32mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다.

10-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<409>

중간체 10



<410>

4-(2-플루오로-1,2-디메틸프로필)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸

<412>

단계 A: 트리에틸아민(5.1mℓ, 36.3mmol)에 이어서 트리틸 클로라이드(7.6g, 27.2mmol)를 메틸렌 클로라이드(20mℓ) 중의 2-메틸-1H-이미다졸-4-카복스알데히드(2g, 18.2mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응을 메틸렌 클로라이드로 회석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공 하에 농축시켰다. 30-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-카복스알데히드를 수득하였다.

<413>

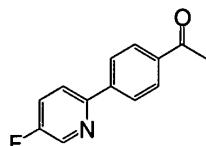
단계 B: 3급 부틸리튬(펜坦 중의 1.7M)(1.7mℓ, 2.8mmol)을 0℃에서 테트라하이드로푸란(10mℓ) 중의 2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-카복스알데히드의 주위 온도 용액에 서서히 가하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2,2-디메틸-1-(2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로판-1-올을 수득하였다.

<414>

단계 C: 메틸렌 클로라이드의 최소 용적 중의 2,2-디메틸-1-(2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로판-1-올(200mg, 0.49mmol)을 0℃에서 HF-파리딘(2mℓ)에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응물을 TMS-에탄올에 적가하고, 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 10-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<415>

중간체 11



<416>

1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐] 에탄온

<418>

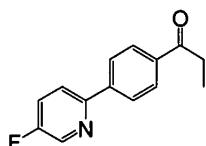
단계 A: 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(1.38g, 1.2mmol)을 톨루엔/메탄올(9.5:1)(105mℓ) 중의 2-브로모-5-플루오로파리딘(5g, 28.4mmol), (4-{[메톡시(메틸)아미노]카보닐}페닐)보론산(5g, 23.9mmol) 및 탄산칼륨(4.3g, 31.1mmol)의 탈기된, 주위 온도 용액에 가하였다. 90℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-80% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(5-플루오로파리딘-2-일)-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드를 수득하였다.

<419>

단계 B: 메틸마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중의 3M)(2.1mℓ, 6.2mmol)를 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중의 4-(5-플루오로파리딘-2-일)-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드(800mg, 3.1mmol)의 -78℃ 용액에 가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 메탄올 및 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급냉시켰다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-15% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<420>

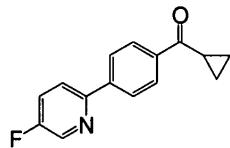
중간체 12



<421>

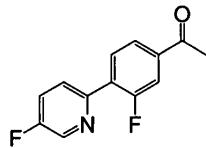
<422> 1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]프로판-1-온

<423> 중간체 11에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<424> 중간체 13

<425> 사이클로프로필[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]메탄온

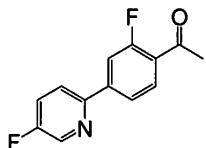
<427> 중간체 11에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<428> 중간체 14<429> 1-[3-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

<431> 단계 A: N,O-디메틸하이드록실아민(2.45g, 25.1mmol)을 메틸렌 클로라이드(50mL) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산(5g, 22.8mmol), EDC(5.25g, 27.4mmol), HOBT(4.2g, 27.4mmol) 및 NMM(12.55mL, 114.2mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 투입하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 40-80% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드를 수득하였다.

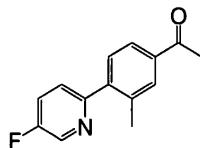
<432> 단계 B: 메틸 마그네슘 클로라이드(톨루엔/테트라하이드로푸란 중의 3M)(2.54mL, 7.6mmol)를 테트라하이드로푸란(10mL) 중의 4-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드(500mg, 1.9mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, n-부틸리튬(2.6mL, 4.2mmol)을 가하였다. -78°C에서 2시간 동안 교반한 후, 트리이소프로필보레이트(1.5mL, 6.7mmol)를 가하고, 반응물을 3시간에 걸쳐 주위 온도로 서서히 가온시켰다. 1M 염산(5mL)을 가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 염화나트륨으로 포화시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 에테르성 추출물을 0.5N 수성 수산화나트륨(6×5mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 산성화시키고, 염화나트륨으로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 (4-아세틸-2-플루오로페닐)보론산을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<433> 단계 C: 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(98mg, 0.09mmol)을 탈기된 톨루엔/메탄올(10:1)(22mL) 중의 2-브로모피리딘(360mg, 2.04mmol), 탄산칼륨(306mg, 2.2mmol) 및 (4-아세틸-2-플루오로페닐)보론산(310mg, 1.7mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켰다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<434> 중간체 15<435> 1-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

<437> 중간체 14에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<438>

중간체 16

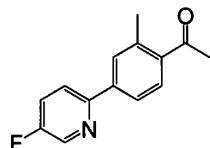
<439>

1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-메틸페닐]에탄온

<441>

중간체 14에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<442>

중간체 17

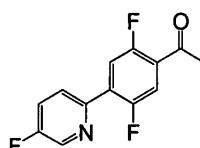
<443>

1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-메틸페닐]에탄온

<445>

중간체 14에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<446>

중간체 18

<447>

1-[2,5-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

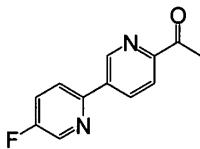
<449>

단계 A: $\text{Pd}_{2}\text{dba}_3$ (2.2g, 2.4mmol)을 1,4-디옥산(100mL) 중의 4-클로로-2,5-디플루오로아세토페논(9.05g, 48mmol), 비스(피나콜레이토)이붕소(19g, 75mmol) 및 아세트산칼륨(11.67g, 119mmol)의 탈기된, 주위 온도 용액에 가하였다. 100°C에서 18시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 투입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]에탄온을 수득하였다.

<450>

단계 B: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (579mg, 0.7mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20mL)와 물(10mL) 중의 1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]에탄온(2g, 7.1mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘(2.5g, 14mmol) 및 탄산나트륨(2.26g, 21mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 80°C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 물로 투입하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<451>

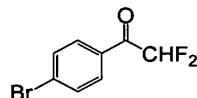
중간체 19

<452>

1-(5-플루오로-2,3'-비피리딘-6'-일)에탄온. 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(289mg, 0.25mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(8mL) 중의 2-브로모피리딘(660mg, 3.75mmol), 1-(5-브로모-피리딘-2-일)-에탄온(500mg, 2.5mmol) 및 헥사메틸디린(1.2g, 3.75mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 110°C에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, $\text{KF}/\text{셀라이트}$ (1:1)를 가하였다. 1시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을

수득하였다.

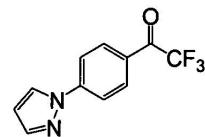
<454> 중간체 20



<455>

1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로에탄온. n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M)(165mℓ, 0.264mmol)을 디에틸 에테르(500mℓ) 중의 1,4-디브로모벤젠(60.1g)의 -78℃ 용액에 적가하였다. -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 에틸 트리플루오로아세테이트(40g)를 적가하고, 혼합물을 밤새 주위 온도로 가온시켰다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급냉시키고, 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 석유 에테르/에틸 아세테이트(20:1)로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 에테르/에틸 아세테이트(20:1) 표제 화합물을 수득하였다.

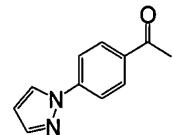
<457> 중간체 21



<458>

2,2,2-트리플루오로-1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄온. 4-브로모-2,2,2-트리플루오로아세토페논(17.4g, 68.8mmol)을 톨루엔 중의 피라졸(4.45g, 65.3mmol), 탄산칼륨(19.96g, 144mmol), rac-트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(1.956g, 13.75mmol) 및 요오드화구리(I)(17.19mℓ, 3.44mmol)의 교반된, 실온 혼합물에 가하고, 혼합물을 밤새 환류 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<460> 중간체 22

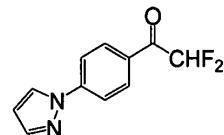


<461>

1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄온

<463> 중간체 21에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<464> 중간체 23

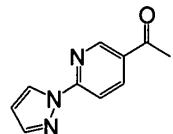


<465>

2,2-디플루오로-1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄온

<467> 중간체 21에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<468> 중간체 24



<469>

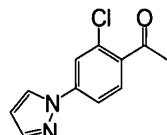
1-[6-(1H-피라졸-1-일)페리딘-3-일]에탄온

<471> 단계 A: N,O-디메틸하이드록실아민(1.03g, 10.6mmol)을 메틸렌 클로라이드(100mℓ) 중의 6-(1H-피라졸-1-일)니코틴산(2g, 10.6mmol), EDC(2.4g, 12.7mmol), HOBr(1.94g, 12.7mmol) 및 NMM(5.2mℓ, 47.6mmol)의 주위 온도 용액

에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N-메톡시-N-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)니코틴아미드를 수득하였다.

<472> 단계 B: 메틸마그네슘 브로마이드(테트라하이드로포란 중의 3M)(3.16mL, 9.5mmol)를 테트라하이드로포란(10mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)니코틴아미드(2.0g, 8.6mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 염수로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

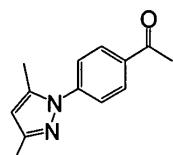
<473> 중간체 25



<475> 1-[2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄온

<476> 중간체 24에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

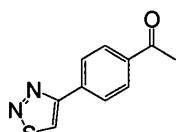
<477> 중간체 26



<479> 1-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]에탄온

<480> 중간체 24에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<481> 중간체 27

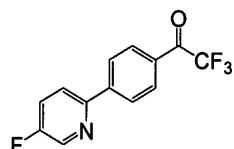


<483> 1-[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐]에탄온

<484> 단계 A: 메틸 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로포란 중의 3M)(0.83mL, 2.5mmol)를 테트라하이드로포란(10mL) 중의 4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤즈알데히드(473mg, 2.5mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. -78°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 1-[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐]에탄온을 수득하였다.

<485> 단계 B: 데스-마틴 퍼요오디난(2.1g, 5.0mmol)을 메틸렌 클로라이드(20mL) 중의 1-[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐]에탄온(513mg, 2.5mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨/포화 수성 티오황산나트륨(1:1)의 용액을 가하고, 용액을 투명해질 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속적인 단계에서 사용하였다.

<486> 중간체 28

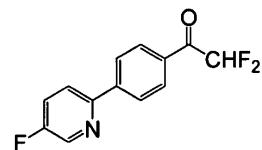


<487>

<488> 2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

<489> 단계 A: Pd(dppf)Cl₂(2.92g, 4mol)를 N,N-디메틸포름아미드(360mℓ) 중의 4'-브로모-2,2,2-트리플루오로아세토페논(20g, 0.08mol), 비스(피나콜레이토)이붕소(21g, 0.08mol) 및 아세트산칼륨(19.6g, 0.2mol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90℃에서 24시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 메틸렌 클로라이드(600mℓ)에 용해시키고, 여과하여 진공하에 농축시켰다. 석유 에테르/에틸 아세테이트(20:1)로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에탄온을 수득하였다.

<490> 단계 B: Pd(dppf)Cl₂(2.5g, 3.3mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(4400mℓ)와 물(90mℓ) 중의 2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에탄온(20g, 67mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘(11.6g, 67mmol) 및 탄산나트륨(12.7g, 134mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90℃에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 얼음(400g)으로 투입하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 석유 에테르/에틸 아세테이트(20:1)로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<491> 중간체 29<493> 2,2-디플루오로-1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

<494> 단계 A: Pd(dppf)Cl₂(0.73g, 1mol)를 N,N-디메틸포름아미드(190mℓ) 중의 1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로에탄온(9.4g, 0.04mol), 비스(피나콜레이토)이붕소(17.7g, 0.05mol) 및 아세트산칼륨(8.83g, 0.09mol)의 탈기된 주위 온도 혼탁액에 가하였다. 90℃에서 48시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공항해 제거하였다. 잔사를 메틸렌 클로라이드(150mℓ)에 용해하고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 석유 에테르/에틸 아세테이트(20:1)로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2,2-디플루오로-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에탄온을 수득하였다.

<495> 단계 B: Pd(dppf)Cl₂(3.06g, 4.2mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(400mℓ)와 H₂O(100mℓ) 중의 2,2-디플루오로-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에탄온(30g, 84mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘(15g, 84mmol) 및 탄산나트륨(20g, 189mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음으로 투입하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 석유 에테르/에틸 아세테이트(20:1)로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<496> 중간체 30<498> 2,2-디플루오로-1-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄온

<499> 단계 A: 1300mℓ 아세톤 중의 1-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤젠(100g, 0.52mol)과 K₂CO₃(179.4g, 1.3mol)에 디메틸 설플레이트(98.38g, 0.78mol)를 가하였다. 밤새 환류시킨 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여액을 농축하여 갈색 오일로서 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤젠을 수득하였다.

<500> 단계 B: 1300mℓ Et₂O 중의 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤젠(123g, 0.6mol)에 -78℃에서 n-BuLi(276mℓ, 2.5M)를 적가하였다. -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, 에틸 디플루오로아세테이트(82.6g, 0.67mol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응을 25℃에서 밤새 교반하고, -20℃에서 포화 염화암모늄 용액으로 급냉시키고, 1N HCl을 가하

였다(최종 pH = 4). 유기 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O로 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA 20:1)로 정제하여 2,2-디플루오로-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)에탄온을 오일로서 수득하였다.

<501> 단계 C: CH₂Cl₂ 400mℓ 중의 2,2-디플루오로-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)에탄온(45.0g, 0.22mol)에 CH₂Cl₂ 100mℓ 중의 BBr₃(165.67g, 0.66mol)을 적가하였다. 수득한 용액을 25℃에서 밤새 교반하고, -30℃에서 CH₃OH(900mℓ)를 적가하여 급냉시키고, -30℃에서 2시간 동안, 그리고 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA 6:1)로 정제하여 2,2-디플루오로-1-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)에탄온을 고체로서 수득하였다.

<502> 단계 D: 0℃에서 CH₂Cl₂ 중의 2,2-디플루오로-1-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)에탄온(39.0g, 0.2mol)과 Et₃N(20.7g, 0.2mol)에 Tf₂O(58g, 0.2mol)를 가하는 한편, 온도를 0℃로 유지시켰다. 빙-염 옥을 제거하고, 온도가 25℃로 상승할 때, 포화 NaHCO₃ 용액을 가하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA 10:1)로 정제하여 4-(디플루오로아세틸)-3-플루오로페닐 트리플루오로메탄설포네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

<503> 단계 E: 4-(디플루오로아세틸)-3-플루오로페닐 트리플루오로메탄설포네이트(15.46g, 48mmol), 비스(피나콜레이토) 이붕소(14.63g, 57.6mmol), KOAc(9.42g, 96mmol) 및 DMF(200mℓ)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 충전시켰다. Pd(dppf)Cl₂(1.76g, 2.4mmol)를 가하고, 혼합물을 다시 탈기시키고, 질소로 충전시켰다. 90℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 냉각시키고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂에 흡수시키고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA 20:1)로 정제하여 2,2-디플루오로-1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]에탄온을 수득하였다.

<504> 단계 F: DMF(300mℓ)와 H₂O(80mℓ) 중의 2,2-디플루오로-1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페닐]에탄온(21g, 70mmol), 2-브로모-5-플루오로페리딘(12.32g, 70mmol), Na₂CO₃(14.84g, 140mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl₂(2.56g, 3.5mmol)를 가하고, 혼합물을 다시 탈기시키고, 질소로 충전시켰다. 90℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음(80g)으로 투입하고, Et₂O(500mℓ × 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

중간체 31



<506>

1-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2,2-디플루오로에탄온

<508> 단계 A: Pd(PPh₃)₄(3.85g, 3.3mmol)를 주위 온도에서 톨루엔/메탄올(10:1)(350mℓ) 중의 2-브로모-5-플루오로페리딘(12.9g, 73mmol), 2,3-디플루오로-4-포르밀보론산(12.4g, 66.7mmol) 및 탄산칼륨(10.1g, 73.4mmol)의 탈기된 용액에 가하였다. 90℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켜 2,3-디플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)벤즈알데히드를 회백색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

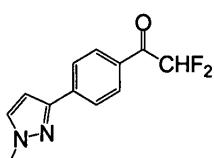
<509> 단계 B: 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중의 에틸 브로모디플루오로메틸포스포네이트(3.2g, 12.1mmol)의 용액을 -78℃에서 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중의 이소프로필 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로푸란 중의 2M)(6.1mℓ, 12.1mmol)의 용액에 적가하였다. -78℃에서 5분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중의 2,3-디플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)벤즈알데히드(1.92g, 8.1mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 추가로 5분 동안 교반한 후, -78 내지 0℃에서 추가로 1시간 동안, 이어서 0℃ 내지 주위 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 투입하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수

성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 약간 황색의 오일을 수득하였다. 0-40% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 디에틸 {2-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸}포스포네이트를 회백색 고체로서 수득하였다.

단계 C: 테스-마틴 시약(1.75g, 4.1mmol)을 실온에서 메틸렌 클로라이드(30mℓ) 중의 디에틸 {2-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸}포스포네이트(876mg, 2.1mmol)의 용액에 1시간에 걸쳐 가하여 용액이 보다 진한 적색으로 어두워졌다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨과 포화 수성 티오황산나트륨(1:1)(ca. 20mℓ)의 용액을 가하고, 용액을 투명해질 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축하여 디에틸 {2-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1,1-디플루오로-2-옥소에틸}포스포네이트를 회색색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

단계 D: 1M 수성 수산화나트륨(1mL, 1mmol)을 실온에서 메탄올(8mL) 중의 디에틸 {2-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-1,1-디플루오로-2-옥소에틸}포스포네이트(872mg, 2mmol) 용액에 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 1N 염산으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축하였다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

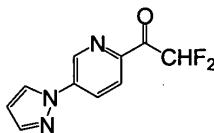
중간체 32



2,2-디플루오로-1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]에탄온

중간체 31에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

중간체 33

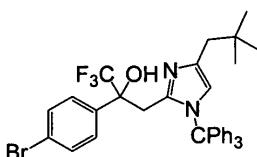


2-2-디플루오로-1-[5-(1H-페라졸-1-익)페리디-2-익]에탄올

단계 A: 무수 툴루엔(150mℓ) 중의 2,5-디브로모파리딘(15.21g, 64mmol)의 용액에 -78℃에서 질소하에 n-BuLi(헥산 중의 2.5M, 25mℓ, 62mmol)를 적가하였다. -78℃에서 2시간 동안 교반을 지속한 다음, 에틸 디플루오로아세테이트(11g, 80mmol)를 가하고, -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하는 한편, 온도를 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에서 분별하고, 수중을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고, 농축하고, 실리카 젤상 섬광 크로마토그래피로 1-(5-브로모파리딘-2-일)-2,2-디플루오로에탄온 8.53g을 백색 고체로서 수득하였다.

단계 B: 1-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-디플루오로에탄온(7.064g, 30mmol), 피라졸(1.85g, 27mmol), CuI(0.273g, 1.4mmol), 라세미 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.714g, 5mmol), K₂CO₃(7.894g, 57mmol)의 혼합물을 밀봉 판에 가하고, 톨루엔(12mL)에 용해시켰다. 혼합물을 110°C에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통하여 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 여액과 세척물을 농축시키고, 실리카 겔상 섬광 크로마토그래피로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

중간체 34



<523> 2-(4-브로모페닐)-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

<524> n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M)(7.9mL, 19.8mmol)을 -78°C에서 30분에 걸쳐 테트라하이드로푸란(50mL) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸(5.2g, 13.2mmol)의 용액에 가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(25mL) 중의 4-브로모아세토페논(5g, 19.8mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온시키고, 포화 수송 염화암모늄으로 급 냉시켰다. 반응 혼합물을 에테르(2×10mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물(50mL)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 약간 황색 오일을 수득하였다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

<525> 중간체 35



<526> 2-(4-브로모페닐)-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올

<528> 중간체 34에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

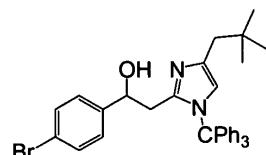
<529> 중간체 36



<530> 2-(4-브로모페닐)-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로프로판-2-올

<532> 중간체 34에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

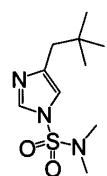
<533> 중간체 37



<534> 1-(4-브로모페닐)-2-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]에탄올

<536> 중간체 34에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<537> 중간체 38

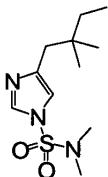


<539> 4-(2,2-디메틸프로필)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드

<540> 단계 A: THF(500mL) 중의 3,3-디메틸부티르알데히드(32.7g, 0.33mol)의 냉각된(0°C) 용액에 TosMIC(51.2g)에 이어서 t-BuOK(1.5g)를 가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, NH₃/MeOH(500mL)에 재용해시키고, 스텐 관에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 용출제로서 아세톤을 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 5-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸을 어두운색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

<541> 단계 B: CH_2Cl_2 (300ml) 중의 5-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸, 디메틸설파모일 클로라이드(25ml), Et_3N (45ml)의 용액을 DMAP(0.8g)에 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

<542> 중간체 39



<543>

4-(2,2-디메틸부틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설퐤아미드

<545> 단계 A: 2-메틸-2-부탄올(480ml, 4.4mol)과 비닐리텐 클로라이드(508ml, 5.2mol)를 10°C에서 황산(2l)에 가하였다. 메탄올(1750ml)을 서서히 가하며, 반응 혼합물을 별열로 인하여 15분 동안 60°C에 이르렀다. 30분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 에테르와 빙수의 교반된 혼합물로 투입하였다. 에테르성 층을 1N 수성 수산화나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켜 메틸 3,3-디메틸펜타노에이트를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<546> 단계 B: DBAL-H(메틸렌 클로라이드 중의 1M)(2.41l, 2.4mol)를 메틸렌 클로라이드(1l) 중의 메틸 3,3-디메틸펜타노에이트(172g, 1.2mol)의 50°C 용액에 가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 나트륨 칼륨 타르트레이트(3l)로 투입하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켜 3,3-디메틸펜탄-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

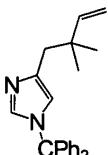
<547> 단계 C: 셀라이트(200g)에 이어서 피리디늄 클로로크로메이트(500g, 2.3mol)를 메틸렌 클로라이드(1.2l) 중의 3,3-디메틸펜탄-1-올(ca. 1.2mol)의 용액에 가하였다. 30°C에서 1시간 동안 교반한 후, 메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카겔 플러그를 통하여 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 물, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시키고, 진공하에 농축시켜 3,3-디메틸펜탄알을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<548> 단계 D: TosMIC(154g, 0.9mol)를 메탄올(7l) 중의 주위 온도의 암모니아 포화 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 3,3-디메틸펜탄알(ca. 0.6mol)을 20분에 걸쳐 가하였다. 환류하에 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉 1N 염산으로 투입하고, 헥산으로 세척하였다. 수성 층을 10N 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 5-10% 메탄올/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸을 수득하였다.

<549> 단계 E: N-메틸모르폴린(54ml, 0.48mol)을 디메톡시에탄(360ml) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸(36g, 0.24mol)의 용액에 가하였다. 40°C로 가온시킨 후, N,N-디메틸설파모일 클로라이드(38ml, 0.36mol)를 15분에 걸쳐 가하였다. 40°C에서 2시간 동안 교반한 후, N-메틸모르폴린(11ml)과 N,N-디메틸설파모일 클로라이드(8ml)를 가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 에테르로 세정하였다. 여액을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

<550>

중간체 40



<551>

4-(2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-1-트리틸-1H-이미다졸.

<553>

단계 A: DIBAL-H(메틸렌 클로라이드 중의 1M)(1.6l, 1.6mol)를 메틸렌 클로라이드(600ml) 중의 메틸-3,3-디메

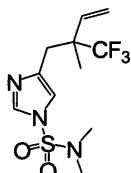
틸-4-펜타노에이트(114g, 0.8mol)의 -55°C 용액에 1시간에 걸쳐 가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙냉 2N 염산 1ℓ로 서서히 투입하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과시키고, 진공하에 농축시켜 3,3-디메틸펜트-4-엔-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<554> 단계 B: 셀라이트(200g)에 이어서 피리디늄 클로로크로메이트(346g, 1.6mol)(부분식)를 메틸렌 클로라이드(1ℓ) 중의 3,3-디메틸펜트-4-엔-1-올(ca. 0.8mol)의 격렬하게 교반된 0°C 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카 젤을 통하여 여과시켰다. 여액을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켜 3,3-디메틸펜트-4-엔알을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<555> 단계 C: 30°C에서, 3,3-디메틸펜트-4-엔알(126g, 0.34mol)을 주위 온도로 20분에 걸쳐 메탄올(2.7ℓ) 중의 암모니아 포화 용액에 가하였다. 40°C에서 30분 동안 교반한 후, TosMIC(67g, 0.4mol)를 가하였다. 밤새 환류하여 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 에테르에 용해시키고, 2N 수산화암모늄(1500mℓ)으로 투입하고, 교반하였다. 수성 상을 에테르로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켜 4-(2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-1H-이미다졸을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<556> 단계 D: 트리에틸아민(1.5mℓ, 53mmol)에 이어서 트리틸 클로라이드(9g, 32mmol)를 메틸렌 클로라이드(40mℓ) 중의 4-(2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-1H-이미다졸(4g, 27mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 투입하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 10-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

557> 중간체 41



<558>

N,N-디메틸-4-[2-메틸-2-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-이미다졸-1-설휠아미드

<560> 단계 A: 1,1,1-트리플루오로아세톤(680mg, 6.1mmol)을 메틸렌 클로라이드(10mℓ) 중의 벤질(트리페닐포스포라닐리텐)아세테이트(2.5g, 6.1mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 밀봉 관에서 72시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 벤질 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부트-2-에노에이트를 수득하였다.

<561> 단계 B: 디에틸 에테르(5mℓ) 중의 벤질 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부트-2-에노에이트(1.87g, 7.67mmol)를 디에틸 에테르(10mℓ) 중의 LAH(291mg, 1.67mmol)의 혼탁액에 적가하였다. -78°C에서 10분 동안 및 0°C에서 추가로 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 면(cotton)을 통하여 여과시키고, 나트륨 칼륨 타르트레이트로 급냉시키고, 층이 분리될 때까지 격렬하게 교반하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 에테르 성 층을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부트-2-엔-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<562> 단계 C: 트리에틸 오르토포르메이트(6.51mℓ, 35.7mmol)를 4,4,4-트리플루오로-3-메틸부트-2-엔-1-올(ca. 500mg, 3.57mmol)과 프로피온산(13μℓ, 0.18mmol)의 주위 온도 혼합물에 가하였다. 밀봉 관에서 200°C에서 30시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 디에틸 에테르로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 에틸 3-메틸-3-(트리플루오로메틸)펜트-4-에노에이트를 수득하였다.

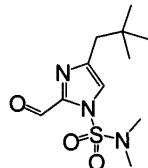
<563> 단계 D: 디에틸 에테르(20mℓ) 중의 에틸 3-메틸-3-(트리플루오로메틸)펜트-4-에노에이트(5g, 23.8mmol)를 디에틸 에테르(80mℓ) 중의 LAH(291mg, 1.67mmol)의 혼탁액으로 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 및 0°C에서 추가로 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 나트륨 칼륨 타르트레이트로 급냉시키고, 층이 분리될 때까지 격렬하게 교반하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 에테르 성 층을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하

에 농축시켜 3-메틸-3-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<564> 단계 E: PCC(15.4g, 71.4mmol)를 메틸렌 클로라이드(100ml) 중의 3-메틸-3-(트리플루오로메틸)펜트-4-엔-1-올(4.0g, 23.8mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 가하고, 반응을 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. TosMIC(9.3g, 47.6mmol)에 이어서 칼륨 3급 부톡사이드(cat.)를 테트라하이드로푸란(50ml) 중의 조 잔사의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 암모니아(메탄올 중의 7N)(50ml)를 조 잔사에 가하였다. 100°C에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨과 메틸렌 클로라이드 사이에서 분별하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-[2-메틸-2-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-이미다졸을 수득하였다.

<565> 단계 F: 트리에틸아민(3ml, 14.02mmol)에 이어서 디메틸설플라모일 클로라이드(1.5ml, 14.02mmol)를 메틸렌 클로라이드(20ml) 중의 4-[2-메틸-2-(트리플루오로메틸)부트-3-엔-1-일]-1H-이미다졸(1.43g, 7.01mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다.

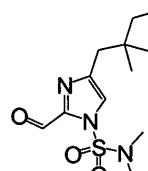
중간체 42



<568> 4-(2,2-디메틸프로필)-2-포르밀-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드.

<569> n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M)(0.83ml, 2.2mmol)을 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(54mg, 2.2mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. -78°C에서 10분 동안 교반한 후, N,N-디메틸포름아미드(0.17ml, 2.2mmol)를 가하고, 반응을 주위 온도로 가온시켰다. 주위 온도에서 추가로 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 수성 상을 건조시키고(황산마그네슘), 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 0-80% 표제 화합물을 수득하였다.

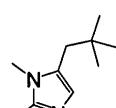
중간체 43



<572> 4-(2,2-디메틸부틸)-2-포르밀-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드

<573> 중간체 42에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

중간체 44



<576> 5-(2,2-디메틸프로필)-1,2-디메틸-1H-이미다졸

<577> 메틸트리플레이트(0.17ml, 1.52mmol)를 메틸렌 클로라이드(5ml) 중의 중간체 9(500mg, 1.27mmol)에 가하였다.

주위 온도에서 밤새 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 TFA(0.5ml)에 용해시켰다. 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하고, 잔사를 2N 염산과 디에틸 에테르 사이에서 분별하였다. 수성 상을 5N 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<578>

중간체 45

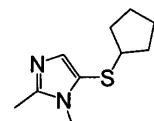
<579>

1-[5-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-티에닐]에탄온

<581>

중간체 19에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<582>

중간체 46

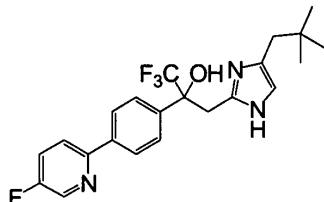
<583>

5-(사이클로펜틸티오)-1,2-디메틸-1H-이미디졸

<585>

농축 염산(최소 용적) 중의 염화주석(II)(5.80g, 25.7mmol)을 아세트산(30ml) 중의 1,2-디메틸이미다졸-5-설포닐 클로라이드(1g, 5.14mmol)의 용액에 가하였다. 70°C에서 45분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 염기성이 될 때까지 20% 수성 수산화나트륨에 용해시켰다. 사이클로펜틸 요오다이드를 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 용액을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 제공하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<586>

실시예 1

<587>

3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

<589>

단계 A: 1,1'-비스(디페닐포피노)페로센-팔라듐(II)디클로로메탄 착체(590mg, 0.72mmol)를 디메틸설폐사이드(75ml) 중의 2-(4-브로모페닐)-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(9.4g, 14.4mmol)과 비스(페나콜레이토)이붕소(4.0g, 15.9mmol)의 탈기된, 주위 온도 용액에 가하였다. 90°C에서 90분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 투입하고, 소량의 에틸 아세테이트를 함유하는 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-2-올을 수득하였다.

<590>

단계 B : 1,1'-비스(디페닐포피노)페로센-팔라듐(II)디클로로라이드 디클로로메탄 착체(458mg, 0.56mmol)를 N,N-디메틸포름아미드/물(4:1)(150ml) 중의 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-2-올, 탄산나트륨(2.4g, 22.5mmol) 및 2-브로모-5-플루오로피리딘(3.0g, 16.8mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 투입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그

래퍼로

3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올을 수득하였다.

<591>

단계 C: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(108mℓ, 433mmol)를 메탄올(30mℓ) 중의 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올(5.75g, 8.7mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 2.5N 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 422 (M+H). 15% 이소프로판올/헵탄으로 용출시키는 고압 액체 크로마토그래피(키랄셀 AD-H 컬럼)로 개별적인 거울상이성체(E1 및 E2)를 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.65 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.46 (dd, $J=15.1, 51.1$), 2.33 (s, 2H), 0.80 (s, 9H).

<592>

실시예 1에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 다음 공정에 따라 적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 표 1의 화합물을 제조하였다:

표 1

실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 m/e
2			E1	422 (M+H)
3			E2	422 (M+H)

<593>

4	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	368 (M+H)
5			E1	368 (M+H)
6			E2	368 (M+H)
7	1,1,1-트리플루오로-2-(4-이소티아졸-4-일페닐)-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	462 (M+H)
8			E1	462 (M+H)

9			E2	462 (M+H)
10	1,1,1-트리플루오로-2-(4-이소티아졸-5-일페닐)-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]-메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	462 (M+H)
11			E1	462 (M+H)
12			E2	462 (M+H)
13	2-[4-(2-아미노페리딘-3-일)페닐]-1,1,1-트리플루오로-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]-메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	471 (M+H)

<595>

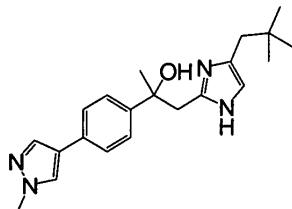
14			E1	471 (M+H)
15			E2	471 (M+H)
16	1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1,3-티아졸-2-일)페닐]-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]-메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	462 (M+H)

<596>

* E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거

울상이성체이다.

<598>

<599> 실시예 17

<600>

<601> 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]프로판-2-올

단계 A: 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(50mg, 0.04mmol)을 틀루엔/메탄올(10:1)(4.4ml) 중의 2-(4-브로모페닐)-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올(500mg, 0.84mmol), 탄산칼륨(151mg, 1.1mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(193mg, 0.9mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 20~100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]프로판-2-올을 수득하였다.

단계 B: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(5.25ml, 21mmol)를 메탄올(10ml) 중의 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]프로판-2-올(250mg, 0.42mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 2.5N 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 표제화합물을 수득하였다. (M+H) 실측치 339.

<604> 적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 17에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 2의 화합물을 제조하였다:

표 2

실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 <i>m/e</i>
18	2-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-일]-1- [4-(1-메틸-1H- 피라졸-4- 일)페닐]에탄올		E1+E2	339 (M+H)
19	3-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-일]- 1,1,1-트리플루오로- 2-[4-(1H-피라졸-3- 일)페닐]프로판-2- 올		E1+E2	393 (M+H)
20	2-[4-(3-아미노-1- 메틸-1H-피라졸-4- 일)페닐]-1-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-올		E1+E2	368 (M+H)
21	3-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-일]- 1,1,1-트리플루오로- 2-[4-(1-메틸-1H- 피라졸-4- 일)페닐]프로판-2- 올		E1+E2	407 (M+H)

<605>

<606>

* E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄黠 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄黠 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

<607>

실시예 22



<608>

3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]프로판-2-올

<610>

단계 A: 리튬 디이소프로필아미드(사이클로헥산 중의 1.5M)(9.7mL, 14.6mmol)를 테트라하이드로푸란(15mL) 중의 1-메틸피라졸(1g, 12.2mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. -78°C에서 15분 동안 교반한 후, 클로로-트리-n-부틸스타네이트(3.9mL, 14.6mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화수성 염화암모늄으로 급냉시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 1-메틸-5-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸을 수득하였다.

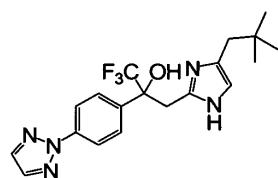
<611>

단계 B: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(49mg, 0.07mmol)를 테트라하이드로푸란(15mL) 중의 1-메틸-5-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸(259mg, 0.70mmol)과 2-(4-브로모페닐)-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로프로판-2-올(483mg, 0.77mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 75°C에

서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 불화세슘(셀라이트상 50%)을 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액을 물로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]프로판-2-올을 수득하였다.

<612> 단계 C: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(1mℓ, 0.25mmol)를 메탄올(1mℓ) 중의 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]프로판-2-올(30mg, 0.05mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 2.5N 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.30 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.98 (t, J= 55.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 0.76 (s, 9H).

<613> 실시예 23

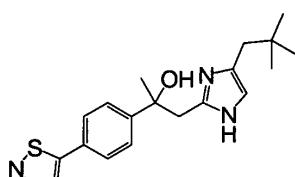


<614> <615> 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]프로판-2-올

<616> 단계 A: N-메틸피롤리딘온(1mℓ) 중의 요오드화구리(I)(1mg, 0.01mmol), 2-(4-브로모페닐)-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(50mg, 0.08mmol), 1,2,3-트리아졸(11mg, 0.15mmol) 및 탄산칼륨(21mg, 0.15mmol)의 혼합물을 195℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브 반응기 속에서 조사시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 10-100% 아세토니트릴/물로 용출시키는 고압 액체 크로마토그래피(KR100-5C18 100×21.2mm 컬럼)로 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]프로판-2-올을 수득하였다.

<617> 단계 B: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(1mℓ, 0.25mmol)를 메탄올(1mℓ) 중의 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]프로판-2-올(250mg, 0.42mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 2.5N 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M+H) 실측치 394

<618> 실시예 24



<619> <620> 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-(4-이소티아졸-5-일페닐)프로판-2-올

<621> 단계 A: 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(39mg, 0.03mmol)을 1,4-디옥산(15mℓ) 중의 5-브로모이소티아졸(55mg, 0.34mmol), 2-(4-브로모페닐)-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올(200mg, 0.34mmol) 및 헥사메틸디탄(110mg, 0.34mmol)의 탈기된 주위 온도 용액에 가하였다. 90℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 1-[4-

(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-2-(4-이소티아졸-5-일페닐)프로판-2-올을 수득하였다.

<622> 단계 B: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(2ml, 0.5mmol)를 메탄올(4ml) 중의 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-2-(4-이소티아졸-5-일페닐)프로판-2-올(103mg, 0.17mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 356 (M+H). 키랄 컬럼상 HPLC 분리에 의하여 개별적인 거울상이성체(E1 또는 E2)를 수득하였다.

<623> 적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 24에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 3의 화합물을 제조하였다:

표 3

실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 <i>m/e</i>
25			E1	356 (M+H)
26			E2	356 (M+H)
27	3-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-일]- 1,1,1-트리플루오로- 2-(4-이소티아졸-5- 일페닐)프로판-2-올		E1+E2	410 (M+H)
28			E1	410 (M+H)
29			E2	410 (M+H)

<624>

<625> * E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

<626>

실시예 30



<627>

<628>

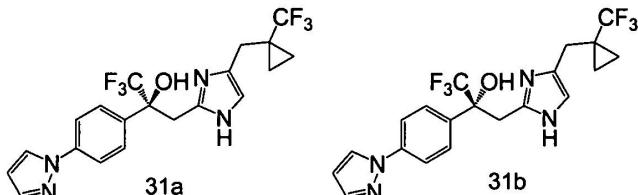
1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올

<629>

BuLi(헥산 중의 1.6M)(21.00mℓ, 33.6mmol)를 테트라하이드로푸란(150mℓ) 중의 중간체 2(10g, 22.40mmol)의 교반되고 탈기된 -78℃ 혼합물에 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 40분에 걸쳐 탈기된 테트라하이드로푸란(100mℓ) 중의 중간체 21(8.07g, 33.6mmol)에 40분에 걸쳐 적가하고(캐늘러를 통하여), 수득한 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 진공하에 농축하여 조 잔사를 수득하였다. HCl(101mℓ, 403mmol)(디옥산 중의 4M)을 메탄올(100mℓ) 중의 조 잔사의 교반된, 실온 혼합물에 가하고, 혼합물을 70℃에서 45분 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 수득한 잔사를 2M 수성 수산화나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분별하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 진공하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 20-80% EtOAc/헥산으로 용출시켜 실리카 위에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.53 (dd, J=2,2Hz, 1H) 3.73 (d, J=2Hz, 2H), 3.0 (d, J=16.3Hz, 1H), 2.92 (d, J=16Hz, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.67 (d, J=9.8Hz, 1H), 0.62 (d, J=9.9Hz, 1H).

<630>

실시예 31



<631>

<632>

(2S)-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올 및 (2R)-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올

<633>

IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄 컬럼(키랄셀 AD-H) 위에서 1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올(실시예 30에서 제조한 바와 같음)을 HPLC 분리하여 표제 화합물을 수득함으로써 개별적인 거울상이성체(E1 및 E2)를 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.00 (d, J=16Hz, 1H), 2.92 (d, J=16, 1H), 0.93 (s, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H). (M+H) 실측치 445.

<634>

적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 30에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 4의 화합물을 제조하였다:

표 4

실시예	이름	구조	거울상이성체	HPLC-질량스펙트럼 <i>m/e</i>
32	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[3-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	386 (M+H)
33			E1	386 (M+H)

<635>

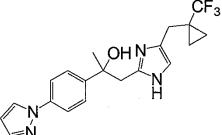
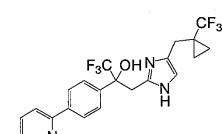
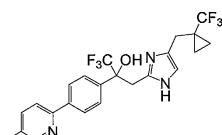
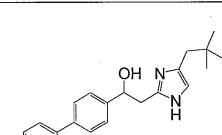
34			E2	386 (M+H)
35	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)-3-메틸페닐]프로판-2-올		E1+E2	382 (M+H)
36	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)-2-메틸페닐]프로판-2-올		E1+E2	382 (M+H)
37			E1	382 (M+H)
38			E2	382 (M+H)

<636>

39	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-(5-플루오로-2,3'-비페리딘-6'-일)프로판-2-올			369 (M+H)
40	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	404 (M+H)
41			E1	404 (M+H)
42			E2	404 (M+H)
43	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	422 (M+H)

44	2-[2,3-디플루오로-4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로프로판-2-올		E1+E2	440 (M+H)
45	1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	456 (M+H)
46			E1	456 (M+H)
47			E2	456 (M+H)
48	2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-1-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	434 (M+H)

49	2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	420 (M+H)
50			E1	420 (M+H)
51			E2	420 (M+H)
52	2-[4-(1 <i>H</i> -파라졸-1-일)페닐]-1-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	391 (M+H)
53			E1	391 (M+H)

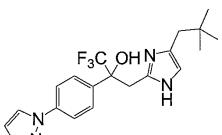
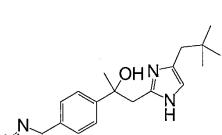
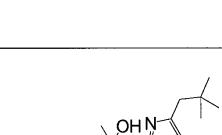
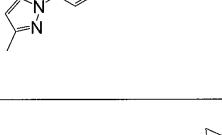
54			E2	391 (M+H)
55	1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1	474 (M+H)
56			E2	474 (M+H)
57	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올.		E1+E2	386 (M+H)
58	2-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄올		E1+E2	354 (M+H)

59	2-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올		E1+E2	372 (M+H)
60	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(1 <i>H</i> -페라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	339 (M+H)
61			E1	339 (M+H)
62			E2	339 (M+H)
63	2-[4-(1 <i>H</i> -페라졸-1-일)페닐]-1-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메틸}-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	405 (M+H)

64	2-[2,5-디플루오로-4-(1 <i>H</i> -파라졸-1-일)페닐]-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	375 (M+H)
65			E1	375 (M+H)
66			E2	375 (M+H)
67	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1-메틸-1 <i>H</i> -파라졸-3-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	389 (M+H)
68			E1	389 (M+H)

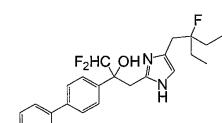
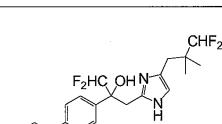
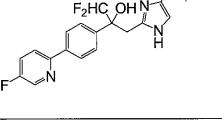
69			E2	389 (M+H)
70	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]프로판-2-올		E1	340 (M+H)
71			E2	340 (M+H)
72	1,1-디플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1	427 (M+H)
73			E2	427 (M+H)

74	2-[2-클로로-4-(1 <i>H</i> -피라졸-1-일)페닐]-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	373 (M+H)
75	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1 <i>H</i> -피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	375 (M+H)
76			E1	375 (M+H)
77			E2	375 (M+H)
78	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1 <i>H</i> -피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	395 (M+H)

79			E1	395 (M+H)
80			E2	395 (M+H)
81	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	357 (M+H)
82	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(3,5-디메틸-1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	368 (M+H)
83	1-[4-(2-사이클로프로필-2-메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	412 (M+H)

84	2-[2,5-디플루오로-4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	404 (M+H)
85			E1	404 (M+H)
86			E2	404 (M+H)
87	3-[4-(2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	416 (M+H)
88			E1	416 (M+H)

89			E2	416 (M+H)
90	1-[4-(2-플루오로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	372 (M+H)
91			E1	372 (M+H)
92			E2	372 (M+H)
93	3-[4-(2-에틸-2-플루오로부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	436 (M+H)

94			E1	436 (M+H)
95			E2	436 (M+H)
96	3-[4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로오로피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	440 (M+H)
97			E1	440 (M+H)
98			E2	440 (M+H)

99	3-[4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	458 (M+H)
100			E1	458 (M+H)
101			E2	458 (M+H)
102	3-[4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]-프로판-2-올		E1+E2	411 (M+H)
103			E1	411 (M+H)

104			E2	411 (M+H)
105	3-[4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-프로판-2-올		E1+E2	429 (M+H)
106			E1	429 (M+H)
107			E2	429 (M+H)
108	1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-3-[4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로필)-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	458 (M+H)

109			E1	458 (M+H)
110			E2	458 (M+H)
111	1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]-3-[4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	447 (M+H)
112			E1	447 (M+H)
113			E2	447 (M+H)

114	1,1-디플루오로-2-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	445 (M+H)
115	1,1-디플루오로-2-[5-(1H-피라졸-1-일)파리딘-2-일]-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1+E2	428 (M+H)
116	1,1-디플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-3-[4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올		E1+E2	429 (M+H)
117	1-[4-(3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	404 (M+H)

118	1-{4-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일}-2-[4-(1 <i>H</i> -파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	337 (M+H)
119			E1	337 (M+H)
120			E2	337 (M+H)
121	1,1-디플루오로-3-{4-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일}-2-[4-(1 <i>H</i> -파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	373 (M+H)
122			E1	373 (M+H)

123			E2	373 (M+H)
124	1,1-디플루오로-3-[4-(2-플루오로-1,2-디메틸-프로필)-1H-아미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)-페닐]프로판-2-올		E1+E2	422 (M+H)
125	2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-아미다졸-2-일]-1-(4-페리딘-2-일페닐)에탄올		E1+E2	350 (M+H)
126			E1	350 (M+H)
127			E2	350 (M+H)

128	1-[4-(2,2-디메틸부틸)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	382 (M+H)
129			E1	382 (M+H)
130			E2	382 (M+H)
131	1-[4-(2,2-디메틸부틸)-1 <i>H</i> -이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]부탄-2-올		E1+E2	396 (M+H)
132			E1	396 (M+H)

133			E2	396 (M+H)
134	1- α -[1-클로프로필-2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올		E1+E2	408 (M+H)
135			E1	408 (M+H)
136			E2	408 (M+H)
137	1,1-디플루오로-3-[4-(2-플루오로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	408 (M+H)

138			E1	408 (M+H)
139			E2	408 (M+H)
140	1,1,1-트리플루오로-3-{4-[(1-메틸사이클로-프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	391 (M+H)
141			E2	391 (M+H)
142	2-[4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)페닐]-1,1,1-트리플루오로-3-{4-[(1-메틸사이클로-프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일}프로판-2-올		E1	471 (M+H)

143			E2	471 (M+H)
144	1,1,1-트리플루오로-3-{4-[(1-메틸사이클로-부틸)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-2-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	405 (M+H)
145			E2	405 (M+H)
146	1-{4-[(1-메틸사이클로-부틸)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-2-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	351 (M+H)
147			E2	351 (M+H)

148	1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1	459 (M+H)
149			E2	459 (M+H)
150	2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-1-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1	405 (M+H)
151			E2	405 (M+H)
152	3-[4-(사이클로펜틸메틸)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	416 (M+H)

<659>

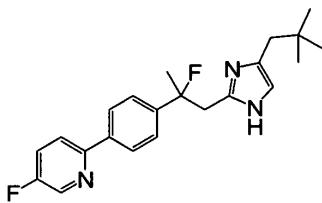
153	3-[5-(2,2-디메틸프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1+E2	418 (M+H)
154	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[5-(5-플루오로페리딘-2-일)-2-티에닐]프로판-2-올		E1+E2	374 (M+H)

<660>

* E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

<662>

실시예 155



<663>

2-(4-(2-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미디졸-2-일]-1-플루오로-1-메틸에틸)페닐)-5-플루오로페리딘

665

최소 용적의 메틸렌 클로라이드 중의
 1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올(250mg, 0.68mmol)을 HF-피리딘(0.5mL)에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응을 0°C에서 트리메틸실릴에탄올에 적가하고, 톨루엔과 진공 공비혼합하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 1M 수성 수산화나트륨 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 20% 이소프로판올/헵탄으로 용출시키는 고압 액체 크로마토그래피(키랄센 AD 컬럼)로 개별적인 거울상이성체를 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.69 (dd, $J=4.3, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.39 (d, $J=25.4\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.68 (d, $J=22.8$, 3H), 0.86 (s, 9H).

<666>

적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 155에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 5의 화학물을 제조하였다:

표 5

실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 <i>m/e</i>
156	1-(4-{2-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1H- 이미다졸-2-일]-1- 플루오로-1- 메틸에틸}페닐)-1H- 파라졸		E1+E2	341 (M+H)
157			E1	341 (M+H)
158			E2	341 (M+H)
159	1-{4-[1-플루오로-1- 메틸-2-(4-{[1- (트리플루오로메틸) 사이클로프로필]메 틸}-1H-이미다졸-2- 일}에틸]페닐}-1H- 파라졸		E1	393 (M+H)
160			E2	393 (M+H)

<667>

<668>

* E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

<669>

실시예 161



<670>

2-(4-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-플루오로에틸}페닐)파리딘

<671>

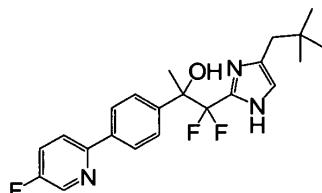
단계 A: 디에틸아미노황 트리플루오라이드(0.1mL, 0.78mmol)를 메틸렌 클로라이드(10mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-(4-파리딘-2-일페닐)에탄올(385mg, 0.65mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 주위 온도로 가온시킨 다음 -20°C에서 밤새 정치시킨 후, 트리에틸아민(1mL)을 가하였다. 추가로 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-(4-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-플루오로에

틸}페닐)페리딘을 수득하였다.

<673> 단계 B: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(4mL, 1mmol)를 메탄올(20mL) 중의 2-(4-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-플루오로에틸}페닐)페리딘(240mg, 0.4mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 1N 염산과 디에틸 에테르 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 15% 에탄올/헥산으로 용출시키는 고압 액체 크로마토그래피(키랄셀 OJ 컬럼)로 개별적인 거울상이성체를 수득하였다. ($M+H$) 실측치 352.

<674>

실시예 162



<675>

1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

<677>

단계 A: 테트라하이드로푸란(40mL) 중의 에틸 브로모(디플루오로)아세테이트(0.53mL, 4.1mmol)와 1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄온(800mg, 3.7mmol)의 용액을 주위 온도에서 테트라하이드로푸란(82mL, 8.2mmol) 중의 이요오드화사마륨 0.1M 용액에 가하였다. 주위 온도에서 3분 동안 교반한 후, 반응을 냉각시키고, 1N 수성 염산으로 급냉시켰다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 에틸 2,2-디플루오로-3-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부타노에이트를 수득하였다.

<678>

단계 B: 트리메틸알루미늄(톨루엔 중의 2M)(5.9mL, 11.8mmol)을 0°C에서 염화암모늄(631mg, 11.8mmol)에 적가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 추가의 기체 방출이 없을 때까지 교반한 후, 톨루엔(2mL) 중의 에틸 2,2-디플루오로-3-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부타노에이트(400mg, 1.2mmol) 용액을 가하였다. 80°C에서 추가로 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 메탄올(1mL)로 급냉시켰다. 주위 온도에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과시키고, 메탄올로 세정하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 2,2-디플루오로-3-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부탄이미드아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용하였다.

<679>

단계 C: 1-브로모-4,4-디메틸펜탄-2-온(500mg, 2.6mmol)을 1,4-디옥산(20mL) 중의 2,2-디플루오로-3-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부탄이미드아미드(365mg, 1.2mmol)와 아세트산나트륨(290mg, 3.5mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 환류 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 1N 수성 수산화나트륨 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨) 진공하에 농축시켰다. 0-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, $J=3.0Hz$, 1H), 7.83 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.67 (dd, $J=4.3$, 8.8Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.5Hz$, 2H), 7.45 (dt, $J=2.8$, 8.4, 1H) 6.69 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.77 (s, 3H), 0.84 (s, 9H).

<680>

적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 162에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 6의 화합물을 제조하였다:

표 6

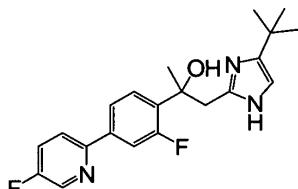
실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 <i>m/e</i>
163	1-[4-(2,2- 디메틸프로필)-1 <i>H</i> - 이미다졸-2-일]-1,1- 디플루오로-2-[4- (1 <i>H</i> -페라졸-1- 일)페닐]프로판-2- 올		E1+E2	375 (M+H)
164			E1	375 (M+H)
165			E2	375 (M+H)

<681>

<682> * E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이 성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

<683>

실시예 166



<684>

<685> 1-(4-3급 부틸-1*H*-이미다졸-2-일)-2-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

<686>

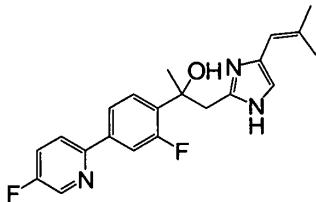
단계 A: 테트라하이드로푸란(35mL) 중의 1-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄온(3.6g, 15.3mmol)과 에틸 브로모아세테이트(12.8g, 76.5mmol)의 혼합물을 테트라하이드로푸란(100mL) 중의 아연(Reike, 활성화됨)(5g)의 환류 혼탁액에 적가하였다. 환류 온도에서 추가로 15분 동안 교반한 후, 반응을 냉각시키고, 빙수로 투입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 전조시키고(황산나트륨), 진공하에 농축시켰다. 48분획에 걸친 10-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 에틸 3-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부타노에이트를 수득하였다.

<687>

단계 B: 트리메틸알루미늄(톨루엔 중의 2M)(47mL, 93.3mmol)을 0°C에서 톨루엔(45mL) 중의 염화암모늄(5.5g, 102.7mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 추가의 기체 방출이 없을 때까지(2시간) 교반한 후, 톨루엔(15mL) 중의 에틸 3-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부타노에이트(2.7g, 8.2mmol)의 용액을 가하였다. 80°C에서 추가로 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 클로로포름(130mL) 중의 실리카(35g) 슬러리로 조심스럽게 투입하고, 5분 동안 교반하였다. 실리카를 여과하고, 메탄올로 세정하였다. 여액을 진공하에 5mL로 농축하고, 재여과하였다. 수득한 여액을 진공하에 농축하였다. 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 10-100% 아세토니트릴/물로 용출시키는 고압 액체 크로마토그래피(KR100-5C18 100×21.2mm 컬럼)로 (±)-3-[2-플루오로-4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부탄이미드아미드의 디(트리플루오로아세테이트) 염을 수득하였다.

<688> 단계 C: 테트라하이드로푸란(1mℓ)과 물(0.25mℓ) 중의 (±)-3-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부탄이미드아미드의 디(트리플루오로아세테이트) 염, 중탄산칼륨(19mg, 0.19mmol) 및 1-브로모-3,3-디메틸부탄-2-온(52mg, 0.29mmol)을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 HPLC(Gilson; KR100-5C18 100×21.2mm 컬럼; 10-100% MeCN/H₂O)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.90 (dd, J=4.3, 8.8Hz, 1H), 7.76-7.58 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 3.45 (AB, J=1 4.9Hz, 2H), 3.30 (bs, 1H), 1.732 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

<689> 실시예 167



<690>

<691> 2-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1H-이미다졸-2-일]프로판-2-올

<692>

단계 A: 4-메틸-4-(메틸티오)펜탄-2-온(1.19g, 8.10mmol)을 함유하는 100mℓ 환저 플라스크에 아세트산(50mℓ)과 과산화수소 50중량% 수용액(6.6mℓ, 96mmol)을 가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 이황산나트륨 용액으로 급냉시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 45% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-메틸-4-(메틸설포닐)펜탄-2-온을 백색 고체로서 수득하였다.

<693>

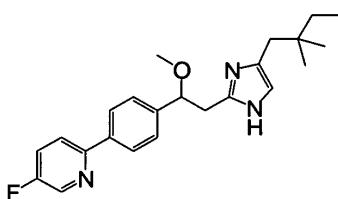
단계 B: 문헌[참조: Powers, L. J.; Fogt, S. W.; Ariyan, Z. S.; Rippin, D. J.; Heilman, R. D.; Matthews, R. J. J. Med. Chem. 1981, 24, 604-609]에 기재된 공정에 따라 1-브로모-4-메틸-4-(메틸설포닐)펜탄-2-온을 제조하였다.

<694>

단계 C: 석영 관 속에서, 1-브로모-4-메틸-4-(메틸설포닐)펜탄-2-온(26mg, 0.10mmol), (±)-3-[2-플루오로-4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]-3-하이드록시부탄이미드아미드(105mg, 0.202mmol)의 디(트리플루오로아세테이트) 염 및 탄산수소나트륨(53mg, 0.63mmol)을 테트라하이드로푸란(1.5mℓ)과 물(0.5mℓ)의 혼합물에 혼탁시켰다. 마이크로파로 조사시킨 후(120℃, 10분), 반응 혼합물을 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 디(트리플루오로아세테이트) 염을 수득하였다. (M+H) 실측치 370.

<695>

실시예 168



<696>

<697> 2-(4-{2-[4-(2,2-dimethylpropyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-methoxyethyl}phenyl)-5-fluoropyridine

<698>

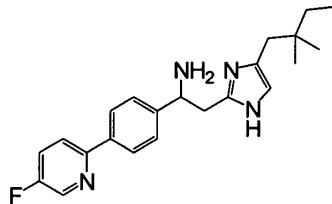
단계 A: 칼륨 3급 부톡사이드(21mg, 0.19mmol)를 주위 온도에서 3급 부탄올(17mℓ) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐]에탄올(104mg, 0.17mmol)과 메틸 요오다이드(19μL, 0.31mmol)의 용액에 가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 염수(100mℓ)로 세척하고, 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-(4-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-methoxyethyl}phenyl)-5-fluoropyridine을 회백색 고체로서 수득하였다.

<699>

단계 B: 염산(2N, 4mℓ)을 주위 온도에서 메탄올(4mℓ) 중의 2-(4-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-methoxyethyl}phenyl)-5-fluoropyridine의 용액에 가하였다. 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.66-8.60 (m, 1H), 8.05-7.83 (m, 5H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.72⁺6.68 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.51 (s, 2H),

1.28-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 0.83 (s, 6H).

<700> 실시예 169



<701>

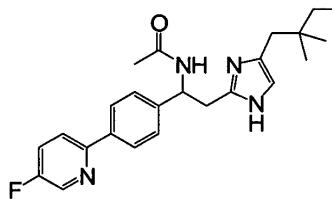
2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄아민

단계 A: DEAD($72\mu\ell$, 0.46mmol)를 테트라하이드로푸란(5mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올(140mg, 0.23mmol), 디페닐포스포릴 아지드(0.1mL, 0.46mmol) 및 트리페닐포핀(150mg, 0.57mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-(4-{1-아지도-2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]에틸}-5-플루오로페리딘을 수득하였다.

단계 B: Pd(활성탄상 10중량%)(10mg, cat.)를 메탄올(6mL) 중의 2-(4-{1-아지도-2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]에틸}-5-플루오로페리딘(110mg, 0.17mmol)의 탈기 용액에 가하였다. 수소 대기하에 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 메탄올로 세정하였다. 여액을 농축시켜 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄아민을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

단계 C: 염화수소(디옥산 중의 4M)(2mL, 0.5mmol)를 메탄올(6mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄아민(20mg, 0.03mmol)의 용액에 가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 10-50% 아세토니트릴/물로 용출시키는 제조 HPLC로 정제하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. ($M+H$) 실측치 367.

<706> 실시예 170



<707>

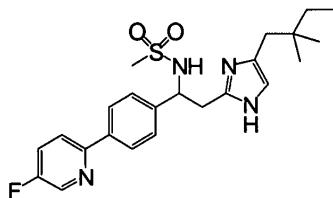
N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에틸}아세트아미드

단계 A: 아세트산 무수물($16\mu\ell$, 0.17mmol)을 주위 온도에서 디클로로메탄(4mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄아민(51mg, 0.08mmol)의 용액에 가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에틸}아세트아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

단계 B: 디옥산 중의 염화수소(4N, 2mL)를 주위 온도에서 메탄올(4mL) 중의 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에틸}아세트아미드의 용액에 가하였다. 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.95-8.92 (m, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.33 (dd, J= 4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.49 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 3H), 2.52 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.25 (q, J= 7.5, 15.0 Hz, 2H), 0.87 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

<711>

실시예 171



<712>

N-(2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸)-메탄설폰아미드

<713>

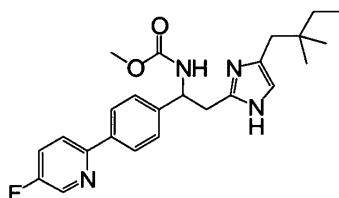
단계 A: 메탄설포닐 클로라이드($12\mu\text{l}$, 0.16mmol)를 주위 온도에서 디클로로메탄(4mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에탄아민(49mg, 0.08mmol)과 트리에틸아민($24\mu\text{l}$, 0.17mmol)의 용액에 가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}메탄설폰아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<714>

단계 B: 디옥산 중의 염화수소(4N, 2mL)를 주위 온도에서 메탄올(4mL) 중의 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}메탄설폰아미드의 용액에 가하였다. 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J= 4.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J= 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.95 (t, $J= 8.1$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J= 8.1, 14.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J= 8.1, 14.8$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (dd, $J= 14.7, 19.7$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.20 (q, $J= 7.2, 14.7$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

<715>

실시예 172



<716>

메틸 {2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}카바메이트

<717>

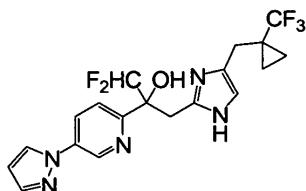
단계 A: 메틸클로로포르메이트($16\mu\text{l}$, 0.21mmol)를 주위 온도에서 디클로로메탄(5mL) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에탄아민(64mg, 0.11mmol)과 트리에틸아민($31\mu\text{l}$, 0.22mmol)의 용액에 가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 메틸 {2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}카바메이트를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<718>

단계 B: 디옥산 중의 염화수소(4N, 2mL)를 주위 온도에서 메탄올(4mL) 중의 메틸 {2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}카바메이트 용액에 가하였다. 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, $J= 3.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J= 4.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J= 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.15 (t, $J= 7.7$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51 (dd, $J= 8.5, 15.0$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J= 7.0, 14.5$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J= 14.7, 18.7$ Hz, 2H), 1.20 (q, $J= 7.5, 15.2$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

<721>

실시예 173



722

1,1-디플루오로-2-[5-(1H-페라졸-1-일)페리딘-2-일]-3-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올

724

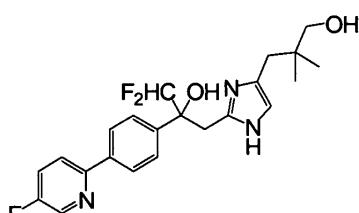
단계 A: (+)-멘틸 클로로포르메이트($20\mu\text{l}$, 0.09mmol)를 피리딘(1mL) 중의 라세미체 1,1-디플루오로-2-[5-(1H-페라졸-1-일)페리딘-2-일]-3-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1N 염산 사이에서 분별하였다. 유기 상을 진공하에 농축시켰다. HPLC(Gilson; 키랄셀 AS 컬럼; 2.5% 에탄올/헥산)로 정제하여 (1S, 2R, 5S)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실2-{3,3-디플루오로-2-하이드록시-2-[5-(1H-페라졸-1-일)페리딘-2-일]프로필}-4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-카복실레이트의 두 부분입체이성체를 백색 고체로서 수득하였다.

725

단계 B: 각각의 부분입체이성체를 메탄올(최소 용적) 중의 1N 수성 수산화나트륨(몇 방울)로 개별적으로 처리하였다. 주위 온도에서 5분 동안 교반한 후, 염수 및 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 잔사를 12분에 걸쳐 10-100% 아세토니트릴/물 + 0.1% TFA로 용출시키는, 제조 HPLC(Gilson; KR100-5C18 100×21.2mm 컬럼)로 정제하였다. 합한 분획을 염기성이 될 때까지 탄산칼륨과 교반하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 두 거울상이성체를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 428 (M+H)⁺.

726

실시예 174



727

3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로파-1-온

720

단계 A: NMO(214mg, 1.8mmol)에 이어서 오스뮴 테트록사이드(n-부탄올 중의 2.5중량%)(cat.)를 아세톤/물(2:1)(12mL) 중의 3-[4-(2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올(600mg, 0.91mmol) 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-3,3-디메틸부탄-1,2-디올을 수득하였다.

<730>

단계 B: 과요오드산나트륨을 0°C에서 테트라하이드로푸란/물(2:1)(10mL) 중의 4-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-3,3-디메틸부탄-1,2-디올(300mg, 0.43mmol)의 용액에 가하였다. 완료될 때까지 주위 온도에서 교반한 후(LCMS에 의함), 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판알을 수득하였다.

<731>

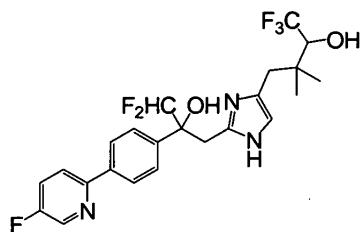
단계 C: 봉수소화나트륨(8mg, 0.2mmol)을 메탄올(3mL) 중의 3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-

2,2-디메틸프로판알(70mg, 0.1mmol)의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 반응이 완료될 때까지 교반한 후 (LCMS), 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜

3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<732> 단계 D: 디옥산(1mℓ, 0.25mmol) 중의 4M 염화수소를 메탄올(1mℓ) 중의 3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(이전 단계로부터의)의 용액에 가하였다. 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 농축시켜 0-100% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 420 (M+H) 실측치.

<733> 실시예 175



<734>

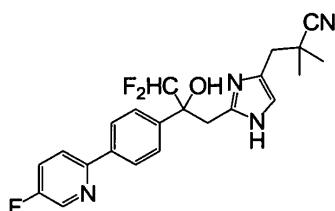
<735> 4-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1H-이미다졸-4-일)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-올

<736> 단계 A: (트리플루오로메틸)트리메틸실란(33μℓ, 0.2mmol)에 이어서 TBAF(테트라하이드로푸란 중의 1M)(10μℓ, 0.01mmol)를 0℃에서 3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판알(70mg, 0.1mmol)의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-올 및 1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-(4-{4,4,4-트리플루오로-2,2-디메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]부틸}-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<737> 단계 B: 디옥산(1mℓ, 0.25mmol) 중의 4M 염화수소를 메탄올(2mℓ) 중의 4-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필}-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-올 및

1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-3-(4-{4,4,4-트리플루오로-2,2-디메틸-3-[(트리메틸실릴)옥시]부틸}-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올(이전 단계로부터의)의 용액에 가하였다. 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 농축시키고, 0-60% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 488 (M+H).

<738> 실시예 176

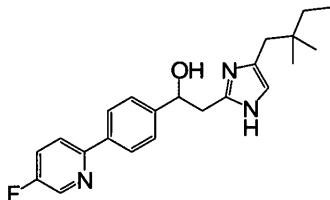


<739>

<740> 3-(2-{3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-페닐]-2-하이드록시프로필}-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판니트릴

<741> 단계 A: 3-(2-(3,3-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-2-하이드록시프로필)-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-2,2-디메틸프로판알(32mg, 0.049mmol)의 디클로로메탄(0.3ml) 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(8.0mg, 0.12mmol)를 가하였다. 이어서, 포름산(2ml)을 용매로서 가하고, 반응 혼합물을 100°C로 45분 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 탄산칼륨에 가하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축시키고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트로서 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.90 (t, $J=55.6\text{Hz}$, 1H), 3.80 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.81 (s, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

<742> 실시예 177



<743>

<744> 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올

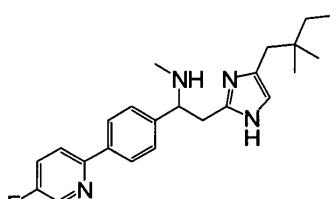
<745> 단계 A: n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M)(0.53ml, 1.32mmol)을 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-2-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸(360mg, 0.88mmol)의 용액에 -78°C에서 적가하였다. -78°C에서 40분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 4-(5-플루오로페리딘-2-일)-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드(340mg, 1.32mmol)를 적가하였다. 주위 온도로 서서히 가온시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분별하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 미확인 부산물로 오염된 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄온을 수득하였다. 당해 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<746> 단계 B: 봉수소화리튬(22mg, 1mmol)을 메탄올(20ml) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄온(200mg, 0.33mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아세톤(1ml)으로 급냉시키고, 진공하에 농축시켰다. 0-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올을 수득하였다.

<747> 단계 C: 염화수소(디옥산 중의 4M)(1.5ml, 0.67mmol)를 메탄올(6ml) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]에탄올(200mg, 0.33mmol)의 용액에 가하였다. 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 1N 염산과 디에틸 에테르 사이에서 분별하였다. 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고, 포화 수성 탄산나트륨으로 염기성화시키고, 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. HPLC(Gilson; 키랄셀 OJ 컬럼; 10ml/min; 10% 이소프로판올/헵탄)에 의한 정제. ($\text{M}+\text{H}$) 실측치 368.

<748>

실시예 178



<749>

<750> 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]1-N-메틸에탄아민

<751> 단계 A: 메틸아민(테트라하이드로푸란 중의 2M)(24ml, 47.5mmol)을 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 p-니트로벤젠설포닐 클로라이드(3.5g, 15.8mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 투입하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 농축하여

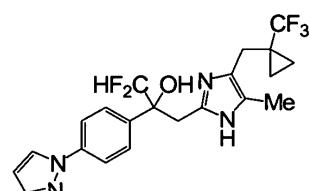
N-메틸-4-나트로벤젠설폰아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<752> 단계 B: DEAD(1.3mℓ, 8.2mmol)를 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에탄올(2.5g, 4.1mmol), N-메틸-4-나트로벤젠설폰아미드(1.8g, 8.2mmol) 및 트리페닐포핀(2.7g, 10.2mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}-N-메틸-4-나트로벤젠설폰아미드를 수득하였다.

<753> 단계 C: 탄산칼륨(1.1g, 7.7mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(20mℓ) 중의 N-{2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에틸}-N-메틸-4-나트로벤젠설폰아미드(2.5g, 3.1mmol)와 벤젠티올(0.64mℓ, 6.2mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 유기 상을 건조시키고(황산마그네슘), 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트(메탄올 중의 5% 2M 암모니아 함유)/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-N-메틸에탄아민을 수득하였다.

<754> 단계 D: 염화수소(디옥산 중의 4M)(2.6mℓ, 10.5mmol)를 메탄올(20mℓ) 중의 2-[4-(2,2-디메틸부틸)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-일]-1-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-N-메틸에탄아민(1.3g, 2.1mmol)의 용액에 가하였다. 60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 1N 염산과 헥산/디에틸 에테르(3:1) 사이에서 분별하였다. 수성 상을 헥산/디에틸 에테르(3:1)로 세척하고, 포화 수성 탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. HPLC(Gilson; 키랄셀 AD 컬럼; 50% 이소프로판올/헵탄)에 의한 정제로 순수한 거울상이성체를 수득하였다. (M+H) 실측치 381.

<755> 실시예 179



<756> 1,1-디플루오로-3-(5-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올

<757> 단계 A: N-브로모석신이미드(95mg, 0.53mmol)를 주위 온도에서 아세토니트릴(5mℓ) 중의 1,1-디플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올(200mg, 0.53mmol)의 용액에 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 3-(5-브로모-4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-1,1-디플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

<758> 단계 B: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(94mg, 0.13mmol)를 주위 온도에서 탈기된 N,N-디메틸포름아미드(10mℓ) 중의 3-(5-브로모-4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)-1,1-디플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올(202mg, 0.45mmol), 테트라메틸주석(319mg, 1.78mmol), 염화리튬(151mg, 3.57mmol) 및 트리페닐포스핀(47mg, 0.18mmol)의 용액에 가하였다. 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 불화칼륨(10mℓ)을 가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르와 물을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 10-100% 아세토니트릴/물로 용출시키는 C-18 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 6.53 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 6.14 (t, J= 55.2 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.90 (dd, J= 15.7, 60.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.86 (dd, J= 5.0, 5.0 Hz, 2H), 0.52 (dd, J= 9.5, 33.0 Hz, 2H). 개별적인 거울상이성체(E1 또는 E2)를 키랄 컬럼 상에서 HPLC 분리로 수득하였다.

<760> 적합한 출발 물질 및 시약을 사용하여 실시예 179에 대하여 위에서 기재한 것과 유사한 공정에 따라 표 7의 화합물을 제조하였다:

표 7

실시예	이름	구조	거울상 이성체	HPLC- 질량 스펙트럼 <i>m/e</i>
180	1,1,1-트리플루오로-3-(5-메틸-4-[(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일)-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	459 (M+H)

181	1-(5-메틸-4-[(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일)-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	405 (M+H)
182			E2	405 (M+H)
183	1,1,1-트리플루오로-3-{5-메틸-4-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	405 (M+H)
184	1,1-디플루오로-3-{5-메틸-4-[(1-메틸사이클로프로필)메틸]-1H-이미다졸-2-일}-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	387 (M+H)

<761>

<762>

185	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	389 (M+H)
186	1-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로판-2-올		E1	353 (M+H)
187	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-비닐-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1	448 (M+H)
188	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1	418 (M+H)

<763>

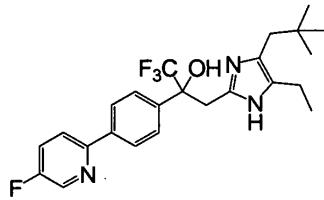
189	3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올		E1	436 (M+H)
190	2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]-1-(5-메틸-4-{{1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필}메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올		E1	434 (M+H)
191			E2	434 (M+H)

<764>

* E1은 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄파 AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 신속하게 용출되는 거울상이

성체이고, E2는 IPA/헵탄으로 용출시키는 키랄ぱ AD 또는 AD-H 컬럼상 HPLC에 의하여 보다 서서히 용출되는 거울상이성체이다.

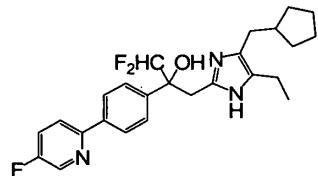
실시예 192



3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-에틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

Pd(활성탄상 10중량%)(ca. 1mg, cat.)를 메탄올(1mL) 중의 3-[4-(2,2-디메틸프로필)-5-비닐-1H-이미다졸-2-일]-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올(3mg, 0.007mmol)의 털기된 용액에 가하였다. 수소 대기하에 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 메탄올로 세정하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90 (dd, $J=4.3$, 8.8Hz, 1H), 1.12-1.60 (m, 4H), 3.63 (bs, 2H), 2.52 (1, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.38 (AB, $J=14.9\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.76 (s, 9H).

실시예 193



3-[4-(사이클로펜틸메틸)-5-에틸-1H-이미다졸-2-일]-1,1-디플루오로-2-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

실시 예 192에 개량된 풍정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS: 444 ($M+H$).

실시예 194

(1S^{*},2S^{*})-3,3,3-트리플루오로-2-[4-(1H-페리졸-1-일)페닐]-1-(4-{[1-(트리플루오로메틸)-사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로파-1,2-디올

단계 A: 아세트산(10ml)/아세트산 무수물(10ml) 중의 (2R)-1,1,1-트리플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-3-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올의 혼탁액을 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 염기성이 될 때까지 1M 수산화나트륨으로 투입하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 조생성물을 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물에 용해하고, 1M 수산화나트륨으로 충전시켰다. 이를 밤새 환류 가열하고, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(탄산칼륨), 진공 하에 농축시켜 1-{4-[*(Z*)-1-(트리플루오로메틸)-2-(4-{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)비닐]페닐}-1H-피라졸을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

단계 B: 250mL 환저 플라스크에, 1-[4-[(Z)-1-(트리플루오로메틸)-2-(4-[[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]-1H-이미다졸-2-일)비닐]-1H-피라졸(5.05g, 11.8mmol)과 60중량% 수소화나트륨(0.89g, 22mmol)의 혼합물을 테트라하이드로푸란(80mL)과 혼합하였다. 벌브링을 중단한 후, 디메틸설파모일 클로라이드(2.6mL, 24.26mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(탄산칼륨), 진공하에 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 25-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N,N-디메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]-1H-이미다졸-1-일]페닐프로프-1-엔-1-일-3,3,3-트리플루오로-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]프로프-1-엔-1-일-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

<778> 단계 C: N,N-디메틸-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-2-((1Z)-3,3,3-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로포-1-엔-1-일)-1H-이미다졸-1-설폰아미드(493mg, 0.924mmol)의 디클로로메탄(10mℓ) 용액을 함유하는 100mℓ 환저 플라스크에, 5M 수산화나트륨(1mℓ, 5.00mmol) 중의 벤질트리에틸염화암모늄(23.5mg, 0.103mmol)의 용액을 가하였다. 과망간산칼륨(146mg, 0.924mmol)의 수용액을 시린지 펌프를 통하여 2시간에 걸쳐 반응 혼합물을 서서히 가하였다. 반응을 실온에서 추가로 60시간 동안 교반한 상태로 방치하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N,N-디메틸-2-{{(1S^{*,},2S^{*})-3,3,3-트리플루오로-1,2-디하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로필}-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

<779> 단계 D: 석영 관예, N,N-디메틸-2-{{(1S^{*,},2S^{*})-3,3,3-트리플루오로-1,2-디하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로필}-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-설폰아미드(132mg, 0.233mmol)의 메탄올(4.0mℓ) 용액을 농축 염산(0.8mℓ, 8.0mmol)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 마이크로파로 조사시켰다(120℃, 10분). 반응 혼합물을 역상 질량에 의한 고성능 액체 크로마토그래피로 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다. 정제된 분획을 포화 탄산칼륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(탄산칼륨), 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 유리 염기 형태로 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.57 (s, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (t, J=2.1Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.76 (d, J=15.3Hz, 1H), 2.67 (d, J=1 5.4Hz, 1H), 0.68-0.76 (m, 2H), 0.24-0.34 (m, 2H).

<780> 실시예 195



<781>

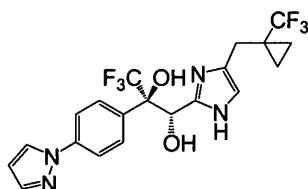
<782> (±)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-1-(4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-2-일)프로판-1-온

<783> 단계 A: 옥살릴 클로라이드(250μℓ, 2.86mmol)의 디클로로메탄(5.0mℓ) 용액에 -40℃에서 디메틸 설록사이드(400μℓ, 5.63mmol)를 가하였다. 2분 후, N,N-디메틸-2-{{(1S^{*,},2S^{*})-3,3,3-트리플루오로-1,2-디하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로필}-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-설폰아미드(147mg, 0.259mmol)의 디클로로메탄(5.0mℓ) 용액을 서서히 가하였다. 5분 후, 트리에틸아민(180μℓ, 1.29mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N,N-디메틸-2-{{3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로파노일}-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

<784> 단계 B: N,N-디메틸-2-{{3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로파노일}-4-{{[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]메틸}-1H-이미다졸-1-설폰아미드(11mg, 0.019mmol)의 메탄올(1.0mℓ) 용액을 농축 염산(0.5mℓ, 6.0mmol)으로 충전시키고, 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 역상 질량에 의한 액체 크로마토그래피로 반응 혼합물을 정제시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다. (M+H) 실측치 459.

<785>

실시예 196



<786>

(1R*,2S*)-3,3,3-트리플루오로-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]-1-(4-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)-1H-이미다졸-2-일)프로판-1,2-디올

<788>

단계 A: 라세미 화합물
N,N-디메틸-2-{3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로파노일}-4-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)-1H-이미다졸-1-설폰아미드(199mg, 0.352mmol)를 제조 키랄 고성능 액체 크로마토그래피(Chiralpak AD, 75/25 헵탄/이소프로판율, 18mL/min, 주입당 ~5mg)에 의해 거울상이성체로 분리하였다. 보다 신속한 용출 거울상이성체를 E1로 회수하고, 보다 느린 용출 거울상이성체를 E2로서 회수하였다.

<789>

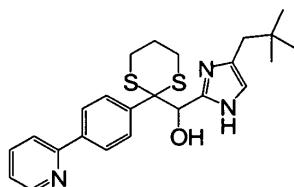
단계 B: E2(56.5mg, 0.100mmol)의 에탄올(5mL) 용액에 봉수소화나트륨(3.8mg, 0.10mmol)을 가하고, 수득한 반응 혼합물을 ~15분 동안 교반하였다. 이를 물로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 15-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 N,N-디메틸-2-((1S,2R)-3,3,3-트리플루오로-1,2-디하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로필)-4-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 덜 극성인 생성물로서 수득하였다.

<790>

단계 C: N,N-디메틸-2-((1S,2R)-3,3,3-트리플루오로-1,2-디하이드록시-2-[4-(1H-파라졸-1-일)페닐]프로필)-4-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)-1H-이미다졸-1-설폰아미드(20.2mg, 0.036mmol)의 메탄올(2.0mL) 용액을 농축 염산(0.5mL, 6.0mmol)으로 충전시키고, 70°C로 가열하였다. 출발 물질을 모두 소비시킨 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 급냉시키고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. (M+H) 실측치 461.

<791>

실시예 197



<792>

[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일][2-(4-파리딘-2-일페닐)-1,3-디티안-2-일]메탄올

<794>

단계 A: 프로판디티올(0.72mL, 7.1mmol)에 이어서 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(0.7mL, 7.1mmol)를 4-파리딘-2-일벤즈알데하이드(1g, 5.5mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 주위 온도에서 몇 분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드 및 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-[4-(1,3-디티안-2-일)페닐]파리딘을 수득하였다.

<795>

단계 B: n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M)(0.14mL, 0.17mol)을 테트라하이드로푸란(3mL) 중의 2-[4-(1,3-디티안-2-일)페닐]파리딘(50mg, 0.18mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -78°C로 재냉각시키고, 테트라하이드로푸란(1mL) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-포르밀-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(100mg, 0.37mmol) 용액을 가하였다. -78°C에서 5분 동안 및 주위 온도에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 제조 플레이트 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{하이드록시[2-(4-파리딘-2-일페닐)-1,3-디티안-2-일]메틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하였다. LCMS: 547 (M+H).

<796>

단계 C: 1.5N 염산(1mL)을 테트라하이드로푸란(1mL) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{하이드록시[2-(4-파리딘-2-일페닐)-1,3-디티안-2-일]메틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드의 용액에 가하였다. 밀봉 관에서 70°C

에서 몇 분 동안 추가의 반응이 없을 때까지(LCMS) 가열한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 10% 수성 수산화나트륨으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키는 제조 플레이트 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 440 (M+H).

<797> 실시예 198



<798>

<799> 1-[4-(2,2-디메틸부틸)-1H-이미다졸-2-일]-2-(4-페리딘-2-일페닐)프로판-1,2-디올

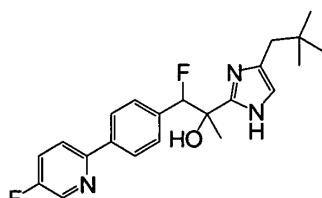
<800> 단계 A: 4-(2,2-디메틸부틸)-2-{하이드록시[2-(4-페리딘-2-일페닐)-1,3-디티안-2-일]메틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 실시예 196의 단계 A에 개략된 공정을 사용하여 제조하였다. LCMS: 561 (M+H).

<801> 단계 B: [비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠(184mg, 0.48mmol)을 아세토니트릴/물(3:1)(4ml) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-2-{하이드록시[2-(4-페리딘-2-일페닐)-1,3-디티안-2-일]메틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(110mg, 0.20mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 0°C에서 추가의 반응이 없을 때까지(LCMS) 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨/포화 수성 중탄산나트륨(1:1)으로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켜 4-(2,2-디메틸부틸)-2-[1-하이드록시-2-옥소-2-(4-페리딘-2-일페닐)에틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<802> 단계 C: 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3M)(28μl, 0.09mmol)를 테트라하이드로푸란(2ml) 중의 4-(2,2-디메틸부틸)-2-[1-하이드록시-2-옥소-2-(4-페리딘-2-일페닐)에틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(20mg, 0.04mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 0°C에서 추가의 반응이 없을 때까지(LCMS) 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0~100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-[1,2-디하이드록시-2-(4-페리딘-2-일페닐)프로필]-4-(2,2-디메틸부틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하였다.

<803> 단계 D: 1.5N 염산(1ml)을 테트라하이드로푸란(1ml) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-[1-하이드록시-2-(4-페리딘-2-일페닐)에틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(7mg, 0.02mmol)의 용액에 가하였다. 70°C에서 2시간 동안 밀봉 관에서 가열한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 10% 수성 수산화나트륨으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용출시키는 제조 플레이트 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 380 (M+H).

<804> 실시예 199



<805>

<806> 2-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-1-플루오로-1-[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]프로판-2-올

<807> 단계 A: 리튬 헥사메틸디실아지드(테트라하이드로푸란 중의 1M)(92ml, 0.09mmol)를 테트라하이드로푸란(2ml) 중의

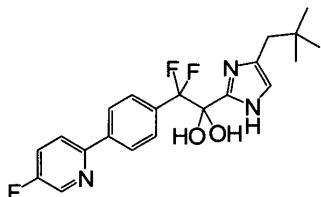
4-(2,2-디메틸부틸)-2-{[4-(5-플루오로페리딘-2-일)페닐]아세틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(35mg, 0.08mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. -78°C에서 10분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(1ml) 중의 N-플루오로벤젠설폰아미드(36mg, 0.11mmol)를 가하였다. 반응을 주위 온도로 가온시키고, 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시

졌다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{플루오로[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]아세틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하였다.

<808> 단계 B: 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3M)(ca. 15 μ l, 0.04mmol)를 테트라하이드로푸란(3m ℓ) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{플루오로[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]아세틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(10mg, 0.02mmol)의 0°C 용액에 가하였다. 주위 온도로 서서히 가온시킨 후, 반응을 몇몇 방울로 급냉시키고, 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{2-플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-1-하이드록시-1-메틸에틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하였다.

<809> 단계 C: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(1m ℓ , 4mmol)를 메탄올(2m ℓ) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-2-{2-플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-1-하이드록시-1-메틸에틸}-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(ca. 10mg, 0.02mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 메탄올/에틸 아세테이트와 10% 수성 수산화나트륨 사이에서 분별하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 아세톤/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 0-100% 에틸 아세테이트/헥산 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 386 (M+H).

<810> 실시예 200



<811>

1-[4-(2,2-디메틸프로필)-1H-이미다졸-2-일]-2,2-디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]에탄-1,1-디올

<813> 단계 A: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(3m ℓ , 18mmol)를 주위 온도에서 메탄올(50m ℓ) 중의 4-브로모만델산(5g, 21.6mmol) 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 메틸(4-브로모페닐)(하이드록시)아세테이트를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속적인 단계에서 사용하였다.

<814> 단계 B: 데스-마틴 퍼요오디난(7.6g, 17.96mmol)을 메틸렌 클로라이드(100m ℓ) 중의 메틸(4-브로모페닐)(하이드록시)아세테이트(4g, 16.33mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨/포화 수성 중탄산나트륨(1:1)으로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 메틸(4-브로모페닐)(옥소)아세테이트를 수득하였다.

<815> 단계 C: 디에틸아미노황 트리플루오라이드(3.12g, 19.33mmol)를 0°C에서 순수한 메틸(4-브로모페닐)(옥소)아세테이트(3.82g, 15.72mmol)에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 조심스럽게 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 메틸(4-브로모페닐)(디플루오로)아세테이트를 수득하였다.

<816> 단계 D: 수산화리튬(3.22g, 31.4mmol)을 테트라하이드로푸란/물(10:1)(20m ℓ) 중의 메틸(4-브로모페닐)(디플루오로)아세테이트(4.13g, 15.7mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성 상을 1.5N 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다.

<817> 중탄산나트륨(13.21g, 15.7mmol)을 조 잔사인, 메틸렌 클로라이드(60m ℓ) 중의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.07g, 31.4mmol), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(6.03g, 31.4mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(4.25g, 31.4mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 반응물을 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드를 수득하였다.

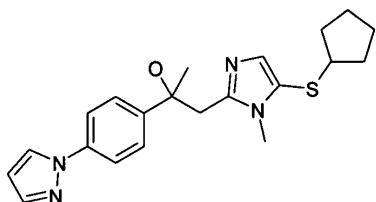
<818> 단계 E: 팔라듐 테트라카이스(트리페닐포스핀)(236mg, 0.20mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(20ml) 중의 2-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(600mg, 2.05mmol), 2-브로모-5-플루오로파리딘(360mg, 2.05mmol) 및 헥사메틸디틴(670mg, 2.05mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 밤새 환류하에 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2,2-디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-N-메톡시-N-메틸아세트아미드를 수득하였다.

<819> 단계 F: n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M)(0.60ml, 0.96mmol)을 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 4-(2,2-디메틸프로필)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(234mg, 0.96mmol)의 -78°C 용액에 가하였다. -78°C에서 10분 동안 교반한 후, 2,2-디플루오로-2-[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]-N-메톡시-N-메틸아세트아미드(296mg, 0.96mmol)를 가하고, 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 물로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 2-[디플루오로[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]아세틸]-4-(2,2-디메틸프로필)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드를 수득하였다.

<820> 단계 G: 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M)(1ml, 4mmol)를 메탄올(2ml) 중의 2-[디플루오로[4-(5-플루오로파리딘-2-일)페닐]아세틸]-4-(2,2-디메틸프로필)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(20mg, 0.04mmol)의 주위 온도 용액에 가하였다. 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 10% 수성 수산화나트륨 사이에서 분별하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 진공하에 농축시켰다. 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카상 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. LCMS: 406 (M+H).

<821> 실시예 201

<822> 1-[5-(사이클로펜틸티오)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]-2-[4-(1H-페라졸-1-일)페닐]프로판-2-올



<823>

<824> 실시예 30에 개략된 공정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. (M+H) 실측치: 383.

<825> 생리학적 검정

<826> A. 봄베신 수용체 아형 3(BRS3) 결합 검정

<827> 사람 BRS-3을 발현하는 사람 배아 신장(HEK 293) 세포를 합류로 배양하고, 배양 배지를 흡인하고 Mg⁺⁺ 및 Ca⁺⁺ 없는 1×PBS로 2회 세정하여 수확하였다. 셀스트립퍼 용액(Cellstriper Solution)(Cellgrow #25-056-C1, 3ml)을 모든 세포가 해리될 때까지 각각의 T-175 플라스크에 가한 다음, Mg⁺⁺ 및 Ca⁺⁺ 없는 추가의 1×PBS 115ml를 각각의 플라스크에 가하였다. 해리된 세포를 1000rpm에서 10분 동안 원심분리하여 수집하였다. 세포 펠릿을 재현탁시키고, 폴리트론 균질화기(스트로크 40, 20회로 설정)를 사용하여 4°C에서 T175 플라스크당 막 제조 완충제(10mM 트리스 pH 7.4, 0.01mM Pefabloc, 10 μM 포스포라미돈 및 박시트라신 40μg/ml) 약 10ml 중에 균질화시켰다. 2200rpm에서(1000×g) 4°C에서 10분 동안 원심분리 후, 상청액을 청정한 원심분리 관으로 옮기고, 18,000rpm(38,742×g)에서 4°C에서 15분 동안 회전시켰다. 막을 위의 막 제조 완충제(1ml/ T-175 플라스크)에 재현탁시키고, 균질화시키고, 분취하고, 액체 질소 중에서 재빨리 냉동시키고, -80°C에서 저장하였다.

<828> [¹²⁵I]-[D-Tyr⁶, β-Ala¹¹, Phe¹³, Nle¹⁴]-봄베신(6-14), "[¹²⁵I]-dY-펩티드", 방사성리간드 검정에 대하여, 96-웰 플레이트 포맷에서 여과 검정에 의하여 사람 BRS3에 대한 [¹²⁵I]-dY-펩티드의 특정 결합을 측정하였다. 결합 완충 제(50mM 트리스 pH 7.4, 5mM MgCl₂, 0.1% BSA 및 프로테아제 억제제 카테일) 중의 수용체 막(2μg/웰)을 DMSO(1% 최종 농도)와 30pM [¹²⁵I]-dY-펩티드 중의 화합물과 혼합하였다. 실온에서 1 내지 2시간 동안 배양한 후, 막 결합된 [¹²⁵I]-dY-펩티드를 1% PEI 용액 중에 예비 침지시킨 GF/C 필터를 통하여 여과하여 유리 [¹²⁵I]-dY-펩티드로

부터 분리하였다. 필터를 빙냉 세척 완충제(1×PBS, Mg^{++} 및 Ca^{++} 를 함유하지 않음)로 5회 세척하였다. 각각의 플레이트를 밤새 실온에서 건조시키거나 50°C에서 1시간 동안 위치시킨 후 마이크로신털런트/웰 30 μ l를 가하여 방사능을 측정하였다.

<829> 방사성리간드, [3H]-1-{4-[(4,5-디플루오로-2-하이드록시카보닐페닐)페닐]-2-(4-사이클로헥실메틸-1H-이미다졸-2-일)에탄을 다른 종으로부터의 BRS3으로 생성된 수용체 막에 결합시키기 위하여 사용하였다. 세포 막(5 내지 20 μ g/웰)을 DMSO 중의 화합물(1% 최종 농도)과 660pM [3H]-비페닐을 함유하는 결합 완충제(25mM 트리스 pH 7.4, 10mM $MgCl_2$, 2mM EDTA 및 트로테아제 I 카테일)에 가하였다. 실온에서 1 내지 2시간 동안 배양 후, 막 결합된 [3H]-비페닐을 1% PEI 용액에 예비침지된 GF/C 필터를 통하여 여과하여 유리 방사성리간드로부터 분리하였다. 필터를 빙냉 세척 완충제(50mM 트리스 pH 7.4, 10mM $MgCl_2$, 2.5mM EDTA 및 0.02% 트리톤 X-100)로 5회 세척하였다. 각각의 플레이트를 실온에서 밤새 건조시키거나 50°C에서 1시간 동안 위치시킨 후 마이크로신털런트/웰 30 μ l를 가하여 방사능을 측정하였다.

<830> 패커드 탑 카운트를 사용하여 필터 플레이트를 판독하였다. 결합 억제율(%) 데이터를 수용체 리간드(화합물)의 로그 몰 농도에 대하여 플로팅하였다. IC_{50} 을 수득한 S자형 곡선의 변곡점으로서 보고하였다. 시험된 최고 화합물 농도에서 관찰된 최대 억제율을 곡선을 발생시키지 않은 화합물에 대하여 보고하였다.

<831> 래트 및 마우스 봄베신 수용체 아형 3(BRS3)에 대한 결합 검정을 유사한 형태로 수행하였다.

B. 사람, 래트 및 마우스 BRS3 발현 세포주의 세포 배양

<833> 사람 BRS3 cDNA를 안정적으로 발현하는 NFATCHO 세포주를 표준 세포 생물 기술을 사용하여 발생시키고 사람 "[^{125}I]-dY-펩티드 결합 검정에 대한 수용체 막을 제조하는 데 사용하였다. 세포주를 T175 플라스크 속의, L-글루타민 및 10% FBS(cat# SH30070.03, Hyclone, Logan, Utah), 1×HT 보충제(0.1mM 나트륨 하이포산틴 및 16 μ M 티미딘 Gibco #11067-030), 2mM L-글루타민(Gibco #25030-081), 100단위/ml 페니실린-G(Gibco #15140-122) 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신(Gibco #10131-027) 및 1mg/ml 제네티신(Geneticin)이 보충된 25mM HEPES 완충제(Gibco #12440-046)를 포함한 이소코브의 개질된 둘백코 배지(Isocove's Modified Dulbecco's Medium)에서 배양하였다.

<834> 사람, 래트 또는 마우스 BRS3 cDNA를 안정적으로 발현하는 HEK293/AEQ 세포주를 표준 세포 생물학 기술을 사용하여 발생시키고, 모든 기능 검정에 사용하고 래트 BRS3 결합 검정에 대한 막을 제조하는 데 사용하였다. 세포주를 T75 또는 T175 플라스크 속의 10% FBS, 25mM HEPES 완충 용액(Gibco #15630-080), 0.5mg/ml 제네티신 및 50 μ g/ml 하이그로마이신 B(Boehringer Mannheim #14937400)이 보충된 둘백코의 개질된 이글 매질(Gibco #11965-084)에서 통상적으로 배양하였다.

<835> HEK293 AEQ 세포주에서의 마우스 BRS3 cDNA 및 기타 종으로부터의 BRS3 cDNA의 일시적인 트랜스펙션은 권장된 프로토콜(인비트로겐 리포펙타민 2000 #11668-027)에 따르는 리포펙타민 트랜스펙션법을 사용하여 달성되었다. 트랜스펙션된 세포를 사용하여 [3H]-비페닐 결합 검정 및 기능 검정에 대한 막을 제조하였다. 세포를 사람 및 래트 안정성 BRS3 HEK293AEQ 세포주에 대하여 사용된 것과 동일한 조건하에 배양을 속에서 유지시켰다.

<836> 모든 세포를 37°C, 5% CO_2 의 배양기 속에서 적합한 배지하에 조직 배양 플라스크에 약 90% 합류로 부착된 단층으로서 성장시켰다. 세포를 성장률에 따라 1주에 2회 1:3 내지 1:5 통과시켰다.

C. BRS 3 기능 검정

1) 세포내 Ca^{++} 를 측정하기 위한 에퀴린 생물발광

<839> BRS3을 발현하는 HEK293AEQ 세포주를 함유하는 에퀴린을 먼저, 300mM 글루타티온 및 0.1% FBS를 함유하는 햄스(Hams) F-12 배지(Gibco #11765-054) 12ml를 포함한 합류성 T75 플라스크를 행구어 코엘렌테라진(분자 탐침 #C-14260)으로 충전시켰다. 코엘렌테라진 20 μ M을 함유하는 동일한 배지(8ml)를 세포에 가하고 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 배지를 흡인하고, 플라스크를 ECB 완충제(140mM NaCl, 20mM KC1, 20mM HEPES, 5mM 글루코스, 1mM $MgCl_2$, 1mM CaCl₂, 0.1mg/ml BSA, pH 7.4) 6ml로 행구었다. 세포를 ECB 완충제 6ml 중에서 끝에 고무가 달린 스크레이퍼로 해리시키고, 2500rpm에서 5분 동안 원심분리하여 수집하였다. 세포 펠릿을 ECB 완충제에 재현탁시켜 200,000 세포/ml의 농도로 만들고, 바로 사용하거나 6주까지 -80°C에서 저장시키기 위하여 액

체 질소 속에서 재빨리 냉동시켰다.

<840> 미세주입기 모듈을 갖춘 월락 마이크로베타(Wallac Microbeta) 발광측정기를 사용하여 96-웰 포맷에서 에퀴린 검정 자체를 수행하였다. DMSO 중의 화합물(최종 농도 0.5%)을 ECB 완충제 0.1mℓ의 용적 중에서 2× 농도로 플레이트에서 적정하였다. 이어서, 세포(웰당 20,000개)를 ECB 완충제 0.1mℓ에 주입하고, 생물발광을 30초 동안 감시하였다. 또 다른 방법으로, 전체 생물발광을 10분에 걸쳐 측정하였다. 생물발광 판독치를 수용체 리간드(화합물)의 로그 몰 농도에 대하여 플로팅하였다. 활성화에 대한 EC₅₀을 수득한 S자형 곡선의 변곡점으로서 보고하였다.

<841> 2) IP3 측정을 측정하는 이노시톨 포스페이트 SPA 검정(IP)

<842> 96-웰 포맷에서 IP 기능 검정을 수행하였다. HEK293 AEQ 세포를 발현하는 BRS3을 폴리-D-리신 플레이트에 놓고 (~25,000 세포/0.15mℓ), 배양액 속에서 24시간 동안 유지시켰다. 각각의 웰로부터의 배지를 흡인시키고, 세포를 Mg⁺⁺ 및 Ca⁺⁺를 함유하지 않는 PBS로 세척하였다. 이노시톨 부재 DMEM 배지(ICN #1642954)로 이루어진 이노시톨 표지 배지를 10% FBS, 1×HT 보충물, 2mM 글루타민, 70mM HEPES 완충 용액 및 0.02% BSA로 보충하고 여기에 ³H-미오-이노시톨(NEN #NET114A 1mCi/mℓ, 25Ci/mmol)을 가하여 웰당 배지 150μl 중에 1μCi ³H-미오-이노시톨이 존재하도록 하였다. 18시간 동안 표지 후, 300mM LiCl 5μl를 각각의 웰에 가하고, 혼합하고, 37°C에서 20분 동안 배양하였다. 표지된 배지를 흡인시키고, 세포를 추가의 10mM 포름산 60μl로 실온에서 60분 동안 용해시켜 반응을 종결하였다. 용해물의 분취량 20μl를 각각의 웰로부터 비드 1mg/ 용액 70μl로 10% 글리세롤에 혼탁시킨 RNA 결합 YSi SPA-비드(Amersham RPNQ001 3) 70μl를 함유하는 바닥이 투명한 옵티-플레이트로 옮겼다. 혼합 후, 플레이트를 실온에서 2시간 동안 방치한 다음, 월락 마이크로베타 발광측정기를 사용하여 카운팅하였다. 데이터(cpm)(분당 카운트)는 수용체 리간드(화합물)의 로그 몰 농도에 대하여 플로팅한 바와 같다. 활성화에 대한 EC₅₀은 수득한 S자형 곡선의 변곡점으로서 보고되었다.

D. C57 비만성 수컷 마우스들의 생체내 약간 식품 섭취 및 체중

<844> 방법: 수컷 C57 마우스들을 6주령에서 시작하여 고지방 식이(지방으로부터의 칼로리 45 내지 60%), 예를 들면, 리서치 다이어츠(Research Diets) RD 12492로 유지시켜 비만성으로 만들었다. 약 20 내지 52주되고 체중이 약 45 내지 62g인 비만성 마우스들을 개별적으로 수용하고, 시험 전에 수 일 동안 적응시켰다. 연구 당일, 마우스들에게 경구로 비히클(10% 트윈-워터)만을 공급하거나 BRS-3 효능제(다양한 용량)를 공급하였다(n=6-8/ 그룹). 공지된 CB1R 역 효능제, AM251(3mg/kg)을 실험 중간 및 실험내 대조에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. BRS-3 효능제를 암주기가 개시하기 약 60분 전에 투여하였다. 약간 식품 섭취 및 체중을 측정하고 분석하였다. 모든 데이터는 평균±SEM으로 제시한다. 스튜던트의 t-시험(Student's t-test)을 사용하여 통계적인 유의를 계산하였으며, 양측검정에서 p<0.05인 경우, 차이가 유의한 것으로 고려되었다.

<845> 본 발명에서 유용한 화합물은 위약에 비하여 약간 식품 섭취를 10% 이상 감소시키고/시키거나 약간 체중을 1% 이상 감소시킨다.

E. C57 비만성 수컷 마우스들의 체중에 대한 생체내 만성 투여

<847> 방법: 수컷 C57 마우스들을 6주령에서 시작하여 고지방 식이(지방으로부터의 칼로리 45 내지 60%), 예를 들면, 리서치 다이어츠 RD 12492로 유지시켜 비만성으로 만들었다. 약 20 내지 52주되고 체중이 약 45 내지 62g인 비만성 마우스들을 개별적으로 수용하고, 시험 전에 수 일 동안 적응시켰다. 연구 당일, 마우스들에게 경구로 비히클(10% 트윈-워터)만을 공급하거나 BRS-3 효능제(다양한 용량)를 공급하였다(n=7-9/ 그룹). 공지된 식욕감퇴제, 텍스펜플루라민(10-15mg/kg)을 실험 중간 및 실험내 대조에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. BRS-3 효능제 2용량(PO)을 14일 동안 매일 투여하였다. 제1 용량은 암주기가 개시하기 약 60분 전에 제공하고, 제2 용량은 제1 용량을 투여한지 5시간 후에 제공하였다. 텍스펜플루라민의 단일 용량은 암주기가 개시하기 약 60분 전에 제공하고, 비히클은 제1 용량을 제공하기 5시간 전에 제2 용량에 대하여 제공하였다. 일일 식품 섭취 및 체중을 측정하고 분석하였다. 모든 데이터는 평균±SEM으로 제시한다. 스튜던트의 t-시험을 사용하여 통계적인 유의를 계산하였으며, 양측검정에서 p<0.05인 경우, 차이가 유의한 것으로 고려되었다.

<848> 본 발명에서 유용한 화합물은 14일에 누적 식품 섭취를 10% 이상 감소시키고/시키거나 위약에 대하여 2% 이상 체중을 감소시킨다.

<849> 실시예 1 내지 201의 라세미체 및 키랄 HPLC 분리된 거울상이성체를 포함하는, 본 발명의 라세미체 및 키랄 HPLC 분리된 거울상이성체를 시험하여 IC_{50} 값이 $10\text{ }\mu\text{M}$ 미만인 봄베신 아형 3 수용체를 결합시키고, EC_{50} 값이 $10\text{ }\mu\text{M}$ 미만인 봄베신 아형 3 수용체를 작용시키는 것을 밝혀내었다. 실시예 1 내지 201의 라세미체 및 키랄 HPLC 분리된 거울상이성체를 포함하는, 본 발명의 바람직한 라세미체 및 키랄성 HPLC 분리된 거울상이성체를 시험하여 IC_{50} 값이 $1\text{ }\mu\text{M}$ 미만인 봄베신 아형 3 수용체를 결합시키고, EC_{50} 값이 $1\text{ }\mu\text{M}$ 미만인 봄베신 아형 3 수용체를 작용시키는 것을 밝혀내었다.

<850> 선택된 화합물에 대한 BRS-3 수용체 결합 활성

<851>

실시예 번호	BRS-3 결합 IC_{50} (nM)
4	19
40	15
1	18
49	54
45	71
55	56
52	19
72	12
31a	36
60	23
75	11
78	17

<852> 약제학적 조성물의 예

<853> 본 발명의 조성물의 경구용 조성물의 특정 양태로서, 실시예 1의 화합물 5mg을 충분히 미분된 락토스와 배합하여 580 내지 590mg의 총량을 제공하여 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐을 충전시킨다.

<854> 본 발명의 화합물의 경구용 조성물의 또 다른 특정 양태로서, 실시예 1의 화합물 2.5mg을 충분히 미분된 락토스와 배합하여 580 내지 590mg의 총량을 제공하여 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐을 충전시킨다.

<855> 본 발명을 이의 바람직한 특정 양태를 참고로 하여 설명하고 예시하였지만, 당업자라면 다양한 변화, 개질 및 치환이 본 발명의 의도 및 영역을 벗어나지 않고 본 발명 내에서 수행될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들면, 재흡수로 인한 골 질환의 중증도 또는 위에서 지시된 본 발명의 화합물에 대한 기타의 지시에 대하여 치료되는 대상 또는 포유동물의 반응성 변화의 결과로서 위에서 기술한 동일한 용량 이외의 유효한 용량이 적용 가능할 수도 있을 것이다. 또한, 관찰된 특정한 약리학적 반응이 선택된 특정 활성 화합물 또는 약제학적 담체가 존재하는지의 여부, 및 사용된 제형의 유형 및 투여 형태에 따라 또는 이에 좌우되어 변화할 수 있으며, 결과에서의 이러한 예상 변화 또는 차이는 본 발명의 실시에 따라 의도된다. 따라서, 본 발명은 후속하는 청구의 범위에 의해서만 제한되며, 이러한 청구항들은 근거있는 한 넓은 범위로 해석되어는 것으로 의도한다.