



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0057416
 (43) 공개일자 2009년06월05일

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 241/44* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7006958
 (22) 출원일자 2009년04월03일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2009년04월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/080627
 국제출원일자 2007년10월05일
 (87) 국제공개번호 WO 2008/043087
 국제공개일자 2008년04월10일
 (30) 우선권주장
 60/849,648 2006년10월05일 미국(US)

(71) 출원인
씨브이 제러퓨틱스, 인코포레이티드
 미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172
 (72) 발명자
자블록키 제프
 미국 94401 캘리포니아주 산 마테오 사우스 프레 몬트 스트리트 338 아파트먼트 224
글루시코프 오드레이
 러시아 117574 모스크바 빌누스카야 스트리트 17
 넘버 49
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 스테아로일 CoA 탈포화효소 억제제로서 사용하기 위한, 바이시클릭 질소 함유 헤테로시클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제제로서 사용하기 위한 바이시클릭 질소 함유 헤테로시클릭 화합물을 개시한다. 상기 화합물은 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD) 효소에 의해 매개되는 다양한 인간 질환, 특히 비정상적인 지질 수준, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만증, 지성 피부 상태, 대사 증후군 등과 관련된 질환을 치료 및 /또는 예방하는데 유용하다.

(72) 발명자

길베르시테인 티무르

러시아 420138 카잔 조르게 스트리트 90-136

파크힐 에릭

미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 링컨 웨이
559 넘버 2

콜툰 드미트리

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 그레베 스트
리트 1075

바시레비치 나탈야

러시아 123480 모스크바 투리스츠카야 스트리트
22-2 넘버 485

치즘 제프리

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 쇼워스 درا이
브 2225 넘버 297

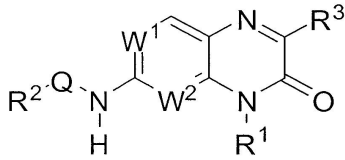
이바노프 알렉세이

러시아 123367 모스크바 가브리체프스코고 스트리
트 5 빌딩 8

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구 약물 또는 수화물:
[화학식 I]



[식 중,

R¹은

- a) 임의 치환된 4 내지 6원 질소 함유 모노시클릭 헤테로사이클,
- b) -X-NR⁴R⁵,
- c) -X-C(O)NR⁴R⁵,
- d) -X-C(O)OR⁷, 또는
- e) -X-OR⁷ 이고

{여기서,

R⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 저급 알킬이고,

R⁵는 수소, C₁₋₄ 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C₁₋₄ 알콕시, C(=NH)NH₂, -C(=O)R⁶ 또는 -S(=O)₂R⁶이거나 (여기서 R⁶은 수소, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의 치환된 C₁₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴임), 또는

R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 헤테로알킬 고리를 형성 하고;

R⁷은 수소, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의 치환된 C₁₋₄ 알케닐, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고,

X는 임의 치환된 C₂₋₄ 선형 또는 분지형 알킬렌임};

R²는 임의 치환된 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₂R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ 및 OCON(R²⁰)₂ 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고, 또한 여기서 임의의 알킬, 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 치환기의 각각은 추가로 할로, NO₂, 알킬, CF₃, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, NR²⁰COR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰,

$\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN 또는 OR^{20} 으로 임의 치환되고;

R^3 은 수소, 임의 치환된 C_{1-4} 알킬, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 시클로알킬, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 및 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고, 또한 여기서 임의의 알킬, 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 치환기의 각각은 추가로 할로, NO_2 , 알킬, CF_3 , 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN 또는 OR^{20} 으로 임의 치환되며;

R^{20} 및 R^{22} 는 수소, C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알케닐, C_{2-15} 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, CN, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, CF_3 , 아릴 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고;

Q는 하나 이상의 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 카르보닐 연결 부분을 임의 함유할 수 있는 C_{1-4} 알킬렌이고;

W^1 및 W^2 는 독립적으로 N 또는 CH이고, 단 W^1 및 W^2 모두가 N일 수는 없음].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 이 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{X}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{X}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 또는 $-\text{X}-\text{OR}^7$ 이고, R^2 가 임의 치환된 5 또는 6원 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1 이 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$ 이고, R^3 이 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴인 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-[2-(6-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-[2-(6-((3-클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메틸티오페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메틸페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{(3-브로모페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[6-{{(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[6-{{(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[5-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[벤질아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(3-피리딜메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{(3-플루오로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

4-(2-아미노에틸)-6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;

N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸](tert-부톡시)카르복사미드;

N-[2-(6-{{(2-클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(3-페닐프로필)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{[6-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸}아미노}-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{(5-메틸(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{(3-메톡시페닐)메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

메틸 3-{{[4-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[5,6-b]피라진-6-일]아미노}메틸}벤조에이트;

3-{{[4-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[5,6-b]피라진-6-일]아미노}메틸}벤조산;

N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{(3-메틸페닐)메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}아미노}-4-하이드로피리디노 [2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(2-피리딜메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트

아미드;

N-{2-[6-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{5-메틸이속사졸-3-일}메틸)아미노)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-옥소-2-(4-프로필페닐)-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-메틸페닐)-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-에틸페닐)-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸]-2-(디메틸아미노)아세트아미드;

{N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸}카르바모일}메틸 아세테이트;

N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸]-2-하이드록시아세트아미드;

2-아미노-N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸}아세트아미드;

2-(아세틸아미노)-N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸}아세트아미드;

N-(2-{6-[(2-메톡시에틸)아미노]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;

N-[2-(2-(3,4-디클로로페닐)-6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{3-(2,5-디클로로페녹시)프로필}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸}아세트아미드;

{N-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}카르바모일}메틸 아세테이트;

N-{2-[3-옥소-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-{{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸}아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-메틸페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸}아세트아미드;

N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸}아

세트아미드;

N-[2-(7-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-(4-클로로페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;

N-[2-(7-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로퀴놀살리닐)에틸]아세트아미드;

N-{2-[3-(4-메톡시페닐)-2-옥소-7-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-(4-메틸페닐)-2-옥소-7-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-2-옥소-7-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-(4-에틸페닐)-2-옥소-7-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸}아세트아미드;

N-(2-{3-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소-7-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸)아세트아미드; 및

N-(2-{3-(4-메톡시페닐)-2-옥소-7-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸)아세트아미드.

청구항 5

제 2 항에 있어서, R¹이 -X-NR⁴R⁵이고, R³이 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드;

N-[2-(7-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-옥소-3-(3-피리딜)하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드; 및

N-{2-[2-옥소-3-(3-피리딜)-7-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]하이드로퀴놀살리닐}에틸}아세트아미드.

청구항 7

제 2 항에 있어서, R¹이 -X-NR⁴R⁵이고, R³이 수소인 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

N-{2-[3-옥소-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸}아세트아미드; 및

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드.

청구항 9

제 2 항에 있어서, R³이 임의 치환된 알킬인 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

N-{2-[3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-메틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-메틸-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

에틸 4-[2-(아세틸아미노)에틸]-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-e]피라진-2-카르복실레이트;

4-[2-(아세틸아미노)에틸]-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-2-카르복실산;

N-{2-[3-옥소-2-프로필-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[2-에틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-옥소-2-(2-페닐에틸)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

N-[2-(7-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-3-메틸-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라진]에틸}아세트아미드;

N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀살리닐]에틸}아세트아미드;

(N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀살리닐]에틸}카르바모일)메틸아세테이트;

2-하이드록시-N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀살리닐]에틸}아세트아미드; 및

4-[2-메틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드.

청구항 11

제 3 항에 있어서, R¹이 -X-C(O)NR⁴R⁵이고, R³이 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-N-메틸부탄아미드;

4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드; 및

3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-

N-메틸프로판아미드;

3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]-N-(페닐메톡시)프로판아미드;

N-메톡시-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]프로판아미드;

3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]-N-메틸프로판아미드;

3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판하이드록삼산;

(3R)-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]부탄아미드;

3-[2-(4-메틸페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

3-[2-(4-에틸페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

3-[2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

3-[3-옥소-2-(4-프로필페닐)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

4-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드;

3-[3-옥소-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]아세트아미드;

(3S)-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]부탄아미드; 및

3-(6-({[3,4-디클로로페닐]메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-N-(2-하이드록시에틸)프로판아미드.

청구항 13

제 3 항에 있어서, R¹이 -X-C(O)NR⁴R⁵이고, R³이 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

3-(6-({[3,4-디클로로페닐]메틸}아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드; 및

3-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드.

청구항 15

제 2 항에 있어서, R¹이 -X-C(O)OR⁷이고, R³이 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

에틸 3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로파노에이트;

에틸 4-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부타노에이트;

4-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부탄산; 및

3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판산.

청구항 17

제 2 항에 있어서, R^1 이 $-X-OR^7$ 인 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, X가 에틸렌이고, R^2 가 3-(트리플루오로메틸)이고, R^3 이 4-메톡시페닐이며, R^5 가 수소인, 즉 4-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온인 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, W^1 이 CH이고, W^2 가 N인 화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서, W^1 이 N이고, W^2 가 CH인 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서, W^1 및 W^2 가, 모두 CH인 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, R^1 이 4 내지 6원 질소 함유 모노시클릭 헤테로사이클인 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물:

4-((3R)피롤리딘-3-일)-6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;

(3R)-3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)피롤리딘카르보알데히드;

(3S)-3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)피롤리딘카르보알데히드; 및

4-((3S)-6-옥소(3-피페리딜))-2-(4-메톡시페닐)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온.

청구항 24

치료적 유효량의 제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구 약물 또는 수화물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

치료적 유효 투여량의 제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구 약물 또는 수화물을, 이를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 포유류에서의 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 출원은 2006년 10월 5일에 제출된 미국 가출원 제 60/849,648 호에 대해 우선권을 주장하며, 이의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함된다.

<2> 발명의 분야

<3> 본 발명은 일반적으로 피리딘[2,3-b]피라존 유도체, 피리도[4,3-b]피라진-2(1H)-온 유도체 및 퀴녹살린-2(1H)-온 유도체와 같은 스테아로일-CoA 탈포화효소의 억제제의 분야, 및 스테아로일-CoA 탈포화효소 (SCD)에 의해 매개되는 다양한 인간 질환, 특히 상승된 지질 수준, 심혈관 질환, 암, 당뇨병, 비만증, 대사 증후군, 지성 피부 상태 등과 관련된 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<4> 스테아로일 CoA 탈포화효소 (SCD)는 Δ9 지방산 탈포화효소이다. 포유류 효소는 소포체에 위치하며, Δ9 위치에서 포화 지방산을 탈포화시키고 이러한 방법으로 단일불포화 지방산 및 물을 생성시키기 위한 분자 O₂ 및 NADH를 필요로 한다. 이들 효소를 위한 1차 기질은, 스테아르산에서 올레이트로의 전환 (C18:1)인 주요 반응을 갖는, 스테아르산 (C18) 및 팔미트산 (C16)의 아실-CoA 유도체이다. 종류에 따라, SCD의 2~4 동종형이 존재한다. 설치류에서, 이들 동종형은 매우 상동하며 주로 조직 분포에서 상이하다. 인간에는 두 공지된 동종형 (SCD1 및 SCD5)이 있고 이들 동종형은 유사하게 기능하나, SCD5는 다른 SCD 동종형에 대해 감소된 배열 상동성을 갖는다. 조직 분포를 기준으로 SCD5는 설치류 SCD2와 기능적으로 유사하게 나타난다.

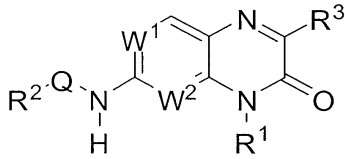
<5> 가장 잘 특징지어진 SCD 동질효소는, 간, 지방 및 골격근에서 주로 발견되는 SCD1이다. 마우스 및 랫트에서의 SCD1의 소실, 돌연변이 또는 억제는 감소된 간 트리글리세라이드 분비, 감소된 간 트리글리세라이드 및 지방증, 체중 증가에 대한 저항성, 및 인슐린 감수성 및 글루코오스 섭취에서의 개선을 야기한다 [Ntambi 등 (2004) Prog Lipid Res 43, 91-104; (2005), Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73, 35-41; 및 (2005) Obes. Rev. 6, 169-174에서 검토되었음]. 상기 연구는 SCD 활성을 위한 대용물과, 비만증, 고중성지방혈증 및 연관 질환 및 중복이환을 치료하기 위한 수단으로서 SCD 억제에 강하게 연관되는 비만증 사이의 상호 관계를 나타내는 인간에서의 연구와 결합된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 억제제를 사용하여 실행된 연구는 또한 SCD1 결여 및 아세비아 마우스 연구의 결과를 확증하며, 간 SCD 억제가 상승된 간 글루코오스 산출을 감소시킬 수 있음을 명백하게 나타낸다; Jiang 등 (2005) J. Clin. Invest. 115: 1030-1038G. 및 Gutierrez-Juarez 등 (2006) J. Clin. Invest. 116: 1686-1695를 참조한다.

<6> 본 발명은 SCD 활성을 억제하고 따라서 조직 및 혈장 지질 수준 및 지방산 조성물을 조절하는데 유용한 화합물을 나타낸다. 이들 화합물은 SCD-매개성 질환 예컨대 이상지질혈증 및 지질 대사 장애 (상승된 지질 수준, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만증, 대사 증후군, 지방간 질환 등에 관련된 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않음)에 관련된 질환의 치료에 유용하다.

<7> 발명의 요약

<8> 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제제로서 작용하는 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다. 따라서, 제 1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구 약물 또는 수화물에 관한 것이다:

<9> [화학식 I]



<10>

<11> [식 중,

<12> R¹은

<13> a) 임의 치환된 4 내지 6원 질소 함유 모노시클릭 헤테로사이클,

<14> b) -X-NR⁴R⁵,

<15> c) -X-C(O)NR⁴R⁵,

<16> d) -X-C(O)OR⁷, 또는

<17> e) -X-OR⁷ 이고

<18> {여기서,

<19> R⁴는 수소 또는 C₁₋₄ 저급 알킬이고,

<20> R⁵는 수소, C₁₋₄ 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₄ 알콕시, -C(=NH)NH₂, -C(=O)R⁶ 또는 -S(=O)₂R⁶이거나 (여기서 R⁶은 수소, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의 치환된 C₁₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴임), 또는

<21> R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 헤테로알킬 고리를 형성 하고;

<22> R⁷은 수소, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의 치환된 C₁₋₄ 알케닐, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고,

<23> X는 임의 치환된 C₂₋₄ 선형 또는 분지형 알킬렌임};

<24> R²는 임의 치환된 모노 또는 바이시클릭 헤테로시클릴, 모노 또는 바이시클릭 아릴, 또는 모노 또는 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ 및 OCON(R²⁰)₂ 로 이루어지는 군 에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고, 또한 여기서 임의의 알킬, 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 치환기의 각각은 추가로 할로, NO₂, 알킬, CF₃, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, NR²⁰COR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN 또는 OR²⁰으로 임의 치환되고;

<25> R³은 수소, 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 시클로알킬, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 아릴, 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 5 또는 6원 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 부분은 알킬, 헤테로시클릴, 아

릴, 헤테로아릴, 할로, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰ COR²², SO₂NR²⁰ CO₂R²², SO₂NR²⁰ CON(R²⁰)₂, NR²⁰ COR²², NR²⁰ CO₂R²², NR²⁰ CON(R²⁰)₂, NR²⁰ C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰ SO₂R²², NR²⁰ SO₂R²², SO₂NR²⁰ CO₂R²², OCONR²⁰ SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ 및 OCON(R²⁰)₂ 로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고, 또한 여기서 임의의 알킬, 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 치환기의 각각은 추가로 할로, NO₂, 알킬, CF₃, 아미노, 모노- 또는 디- 알킬 아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, NR²⁰ COR²², NR²⁰ SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰ CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN 또는 OR²⁰ 으로 임의 치환되며;

<26> R²⁰ 및 R²²는 수소, C₁₋₁₅ 알킬, C₂₋₁₅ 알케닐, C₂₋₁₅ 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, CN, O-C₁₋₆ 알킬, CF₃, 아릴 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 치환기로 임의 치환되고;

<27> Q는 하나 이상의 -NH-, -O-, -S- 또는 카르보닐 연결 부분을 임의 함유할 수 있는 C₁₋₄ 알킬렌이고;

<28> W¹ 및 W²는 독립적으로 N 또는 CH이고, 단 W¹ 및 W² 모두가 N일 수는 없음].

<29> 본 발명의 또 다른 측면에서, 치료적 유효량의 화학식 I의 SCD 억제 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형이 제공된다. 상기 제형은 바람직하게는 경구 투여용이다.

<30> 본 발명의 제 3 구현예에서, SCD 억제 화합물로 치료될 수 있는, 포유류에서의 질환 또는 상태 치료에 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 치료적 유효 투여량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 질환은 심혈관 질환 (심장 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 심장 질환, 고혈압 및 말초혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 암, 뇌혈관 질환 (뇌졸중, 허혈 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 (TIA) 및 허혈 망막병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 이상지질혈증, 지방간 질환, 비만증, 당뇨병, 인슐린 저항, 감소된 글루코오스 내성, 비인슐린-의존성 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 유형 I 당뇨병 및 다른 당뇨병 합병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

<31> 현재, 본 발명에서의 용도를 위한 바람직한 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

<32> N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<33> N-[2-(6-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<34> N-[2-(6-((3-클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<35> N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<36> 4-(2-아미노에틸)-6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;

<37> N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]카르복사미드;

<38> N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<39> 3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드;

- <40> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <41> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <42> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메틸티오페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <43> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메틸페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <44> 4-((3S)피롤리딘-3-일)-6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;
- <45> N-[2-(6-{{(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸}아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <46> 에틸 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로파노에이트;
- <47> 에틸 4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부타노에이트;
- <48> 4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부탄산;
- <49> 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판산;
- <50> 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드;
- <51> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드;
- <52> N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <53> N-[2-(6-{{(3-브로모페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <54> N-{2-[6-{{(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <55> N-{2-[6-{{(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <56> 4-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;
- <57> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[5-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <58> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드;
- <59> N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드;
- <60> N-{2-[3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

- <61> N-{2-[2-메틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <62> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-메틸-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드
- <63> 3-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <64> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <65> N-{2-[3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <66> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[벤질아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;
- <67> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(3-피리딜메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;
- <68> N-[2-(6-{{(3-플루오로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <69> 4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-N-메틸부탄아미드;
- <70> 4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부탄아미드;
- <71> 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-N-메틸프로판아미드;
- <72> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸](tert-부톡시)카르복사미드;
- <73> N-[2-(6-{{(2-클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <74> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(3-페닐프로필)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;
- <75> 4-((3R)피롤리딘-3-일)-6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온;
- <76> (3R)-3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))피롤리딘카르보알데히드;
- <77> (3S)-3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))피롤리딘카르보알데히드;
- <78> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[6-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <79> N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{(5-메틸(1,2,4-옥사디아졸-3-일))메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노 [2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <80> N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{(3-메톡시페닐)메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <81> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <82> 메틸 3-[[{4-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[5,6-b]피라진-6-일]아미노}메틸]벤조에이트;

- <83> 3-[(4-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[5,6-b]피라진-6-일}아미노)메틸]벤조산;
- <84> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]-N-(페닐메톡시)프로판아미드;
- <85> N-메톡시-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]프로판아미드;
- <86> 에틸 4-[2-(아세틸아미노)에틸]-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-e]피라진-2-카르복실레이트;
- <87> -[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{3-(메틸페닐)메틸}아미노}-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <88> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]-N-메틸프로판아미드;
- <89> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판하이드록삼산;
- <90> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메톡시)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <91> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(2-피리딜메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드);
- <92> 4-[2-(아세틸아미노)에틸]-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-2-카르복실산;
- <93> N-{2-[6-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <94> (3R)-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]부탄아미드;
- <95> N-[2-(2-(4-메톡시페닐)-6-{{5-메틸이속사졸-3-일}메틸}아미노)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸]아세트아미드;
- <96> N-{2-[2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <97> N-{2-[3-옥소-2-(4-프로필페닐)-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <98> N-{2-[2-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <99> N-{2-[2-(4-메틸페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <100> N-{2-[2-(4-에틸페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <101> N-{2-[2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <102> 3-[2-(4-메틸페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <103> 3-[2-(4-에틸페닐)-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;

- <104> 3-[2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <105> 3-[3-옥소-2-(4-프로필페닐)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <106> N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)) 에틸]-2-(디메틸아미노)아세트아미드;
- <107> {N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일) 에틸]카르바모일}메틸 아세테이트;
- <108> N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)) 에틸]-2-하이드록시아세트아미드;
- <109> 4-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드;
- <110> 4-[2-메틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드;
- <111> N-{2-[3-옥소-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노 [2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <112> 3-[3-옥소-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <113> 2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]아세트아미드;
- <114> (3S)-3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)]부탄아미드;
- <115> 2-아미노-N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)) 에틸]아세트아미드;
- <116> 2-(아세틸아미노)-N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)) 에틸]아세트아미드;
- <117> N-{2-[3-옥소-2-프로필-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <118> N-{2-[2-에틸-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <119> 3-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))-N-(2-하이드록시에틸)프로판아미드;
- <120> N-{2-[3-옥소-2-(2-페닐에틸)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <121> N-[2-(6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸]아세트아미드;
- <122> 4-((3S)-6-옥소(3-피페리딜))-2-(4-메톡시페닐)-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리 디노[3,2-b]피라진-3-온;
- <123> N-(2-(6-[(2-메톡시에틸)아미노]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸)아세트 아미드;
- <124> N-[2-(2-(3,4-디클로로페닐)-6-({(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

- <125> N-[2-(6-{[3-(2,5-디클로로페녹시)프로필]아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <126> {N-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]카르바모일}메틸 아세테이트;
- <127> N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-2-옥소-3-(3-피리딜)하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;
- <128> CVT-012258 N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-3-(4-메틸페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;
- <129> N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;
- <130> N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-3-(4-클로로페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;
- <131> N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-3-메틸-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐)에틸]아세트아미드;
- <132> N-[2-(7-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로퀴놀옥살리닐)에틸]아세트아미드;
- <133> N-{2-[3-(4-메톡시페닐)-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <134> N-{2-[2-옥소-3-(3-피리딜)-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <135> N-{2-[3-(4-메틸페닐)-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <136> N-{2-[3-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <137> N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <138> (N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}카르바모일)메틸아세테이트;
- <139> 2-하이드록시-N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <140> N-{2-[3-(4-에틸페닐)-2-옥소-7-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴놀옥살리닐]에틸}아세트아미드;
- <141> N-(2-{3-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소-7-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]하이드로퀴놀옥살리닐}에틸)아세트아미드; 및
- <142> N-(2-{3-(4-메톡시페닐)-2-옥소-7-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]하이드로퀴놀옥살리닐}에틸)아세트아미드.

발명의 상세한 설명

- <143> 정의 및 일반적 매개 변수
- <144> 본 명세서에서 사용되는 것처럼, 하기의 단어 및 구는 일반적으로, 이들이 사용되는 문맥에서 다르게 표현되는 정도를 제외하고는 하기를 설명하는 것으로서의 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- <145> 용어 "알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 탄소 원자를 갖는 모노라디칼 분지형 또는 미분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기에 의해 예시된다.
- <146> 용어 "치환된 알킬"은 하기를 나타낸다:
- <147> 1) 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐,

알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개 치환기를 갖는, 상기 정의한 바와 같은 알킬기.

정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1, 2 또는 3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있음; 또는

<148> 2) 산소, 황 및 NR_a- (여기서 R_a는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택됨)에서 독립적으로 선택된 1~10개 원자에 의해 차단되는, 상기 정의한 바와 같은 알킬기. 모든 치환기는 임의로는 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에 의해 추가로 치환될 수 있음; 또는

<149> 3) 상기 정의된 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기를 모두 가지며, 또한 상기 정의한 바와 같은 1~10개 원자에 의해 차단되는, 상기 정의한 바와 같은 알킬기.

<150> 용어 "저급 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자를 갖는 모노라디칼 분지형 또는 미분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기에 의해 예시된다.

<151> 용어 "치환된 저급 알킬"은, 치환된 알킬에 대해 정의된 바와 같이 1 내지 5개 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개 치환기를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬, 또는 치환된 알킬에 대해 정의된 바와 같이 1, 2, 3, 4 또는 5개 원자에 의해 차단된, 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬기, 또는 상기 정의된 바와 같이 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기를 모두 가지며 또한 상기 정의된 바와 같이 1, 2, 3, 4 또는 5개 원자에 의해 차단된, 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬기를 나타낸다.

<152> 용어 "알킬렌"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 탄소 원자, 바람직하게는 1~10개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 미분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼을 나타낸다. 상기 용어는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 이성질체 (예를 들어 -CH₂CH₂CH₂- 및 -CH(CH₃)CH₂-) 등과 같은 기에 의해 예시된다.

<153> 용어 "저급 알킬렌"은 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 미분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼을 나타낸다.

<154> 용어 "치환된 알킬렌"은 하기를 나타낸다:

<155> (1) 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기를 갖는, 상기 정의한 바와 같은 알킬렌기. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1, 2 또는 3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있음; 또는

<156> (2) 산소, 황 및 NR_a- (여기서 R_a는 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴, 또는 카르보닐, 카르복시에스테르, 카르복시아미드 및 설포닐에서 선택된 기에서 선택됨)에서 독립적으로 선택된 1~20개 원자에 의해 차단된, 상기 정의된 바와 같은 알킬렌기; 또는

<157> (3) 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기를 모두 가지며, 또한 상기 정의된 바와 같이 1~20개 원자에 의해 차단된, 상기 정의한 바와 같은 알킬렌기. 치환된 알킬렌의 예는 클로로메틸렌 (-CH(Cl)-), 아미노에틸렌 (-CH(NH₂)CH₂-), 메틸아미노에틸렌 (-CH(NHMe)CH₂-), 2-카르복시프로필렌 이성질체 (-CH₂CH(COOH)CH₂-), 에톡시에틸 (-

CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), 에틸메틸아미노에틸 (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-) 등임.

- <158> 용어 "아르알킬"은 알킬렌기에 공유 결합으로 연결된 아릴기를 나타내며, 여기서 아릴 및 알킬렌은 본원에 정의된다. "임의 치환된 아르알킬"은 임의 치환된 알킬렌기에 공유 결합으로 연결된 임의 치환된 아릴기를 나타낸다. 이러한 아르알킬기는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등에 의해 예시된다.
- <159> 용어 "알콕시"는 R-O-기 [여기서 R은 임의 치환된 알킬 또는 임의 치환된 시클로알킬이거나, 또는 R은 -Y-Z기임 (여기서 Y는 임의 치환된 알킬렌이고, Z는 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐; 또는 임의 치환된 시클로알케닐임)]를 나타내고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에 정의된다. 바람직한 알콕시기는 임의 치환된 알킬-O-이고, 예로서 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜트옥시, n-헥스옥시, 1,2-디메틸부톡시, 트리플루오로메톡시 등이 포함된다.
- <160> 용어 "알킬티오"는 R-S-기를 나타내며, 여기서 R은 알콕시에 대해 정의된 바와 같다.
- <161> 용어 "알케닐"은 바람직하게는 2 내지 20개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 10개 탄소 원자 및 보다 더 바람직하게는 2 내지 6개 탄소 원자, 및 1~6개, 바람직하게는 1개의 이중 결합 (비닐)을 갖는 분지형 또는 미분지형 불포화 탄화수소의 모노라디칼을 나타낸다. 바람직한 알케닐기에는 에테닐 또는 비닐 (-CH=CH₂), 1-프로필렌 또는 알릴 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로필렌 (-C(CH₃)=CH₂), 바이시클로[2.2.1]헵텐 등이 포함된다. 알케닐이 질소에 결합하는 경우에, 이중 결합은 질소에 대해 알파일 수 없다.
- <162> 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알케닐을 나타낸다.
- <163> 용어 "치환된 알케닐"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설폰닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기, 및 바람직하게는 1, 2 또는 3개 치환기를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알케닐기를 나타낸다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1, 2 또는 3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <164> 용어 "알키닐"은 바람직하게는 2 내지 20개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 10개 탄소 원자 및 보다 더 바람직하게는 2 내지 6개 탄소 원자를 가지며, 1 이상 및 바람직하게는 1-6개 부위의 아세틸렌 (삼중 결합) 불포화를 갖는 불포화 탄화수소의 모노라디칼을 나타낸다. 바람직한 알키닐기에는 에티닐, (-C≡CH), 프로파르길 (또는 프로프-1-인-3-일, -CH₂C≡CH) 등이 포함된다. 알키닐이 질소에 결합하는 경우에, 삼중 결합은 질소에 대해 알파일 수 없다.
- <165> 용어 "치환된 알키닐"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설폰닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기, 및 바람직하게는 1, 2 또는 3개 치환기를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 알키닐기를 나타낸다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1, 2 또는 3개 치환기에 의해 추가 치환될 수 있다.
- <166> 용어 "아미노카르보닐"은 -C(O)NRR기를 나타내는데, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아

릴, 헤테로시클릴이거나, 또는 두 R기 모두는 결합하여 헤테로시클릭기 (예를 들어 모르폴리노)를 형성한다.
 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

- <167> 용어 "아실아미노"는 -NRC(O)R기를 나타내는데, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <168> 용어 "아실옥시"는 -O(O)C-알킬, -O(O)C-시클로알킬, -O(O)C-아릴, -O(O)C-헤테로아릴 및 -O(O)C-헤테로시클릴을 나타낸다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <169> 용어 "아릴"은 단일 고리 (예를 들어 페닐) 또는 다중 고리 (예를 들어 바이페닐) 또는 다중 축합 (융합) 고리 (예를 들어 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 20개 탄소 원자의 방향족 카르보시클릭기를 나타낸다. 바람직한 아릴에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다.
- <170> 용어 "아릴렌"은 상기 언급한 바와 같은 아릴기의 디라디칼을 나타낸다. 상기 용어는 1,4-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,2-페닐렌, 1,4'-바이페닐렌 등과 같은 기에 의해 예시된다.
- <171> 아릴 또는 아릴렌 치환기에 대해 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 이러한 아릴 또는 아릴렌기는 임의로는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설폰, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 5개 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개 치환기로 치환될 수 있다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <172> 용어 "아릴옥시"는 아릴-O-기를 나타내는데, 여기서 아릴기는 상기 정의한 바와 같으며 상기 정의한 바와 같은 임의 치환된 아릴기를 포함한다. 용어 "아릴티오"는 R-S-기를 나타내는데, 여기서 R은 아릴에 대해 정의한 바와 같다.
- <173> 용어 "아미노"는 -NH₂기를 나타낸다.
- <174> 용어 "치환된 아미노"는 -NRR기를 나타내는데, 여기서 각각의 R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들어 벤질옥시카르보닐), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되고, 단 두 R기 모두가 수소 또는 -Y-Z기 (Y는 임의 치환된 알킬렌이고 Z는 알케닐, 시클로알케닐 또는 알키닐임)는 아니다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <175> 용어 "카르복시알킬"은 -C(O)O-알킬 또는 -C(O)O-시클로알킬기를 나타내는데, 여기서 알킬 및 시클로알킬은 본원에 정의한 바와 같으며 임의로는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <176> 용어 "시클로알킬"은 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 3 내지 20개 탄소 원자의 카르보시클릭기를 나타낸다. 이러한 시클로알킬기에는 그 예로서 단일 고리 구조 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜

틸, 시클로옥틸 등, 또는 다중 고리 구조 예컨대 아다만타닐, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 1,3,3-트리메틸바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, (2,3,3-트리메틸바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), 또는 아릴기가 융합된 카르보시클릭기, 예를 들어 인단 등이 포함된다.

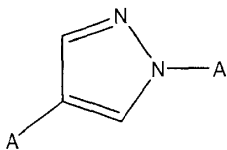
<177> 용어 "치환된 시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기, 및 바람직하게는 1, 2 또는 3개 치환기를 갖는 시클로알킬기를 나타낸다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1, 2 또는 3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

<178> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도를 나타낸다.

<179> 용어 "아실"은 -C(O)R기를 나타내는데, 여기서 R은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴 및 임의 치환된 헤테로아릴이다.

<180> 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황에서 선택된 1, 2, 3 또는 4개 헤테로원자를 갖는 방향족 시클릭기 (즉 전체 불포화된)에서 유래한 라디칼을 나타낸다. 이러한 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들어 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어 인돌리지닐, 벤조티아졸릴 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있다. 헤테로아릴의 예에는 [1,2,4]옥사디아졸, [1,3,4]옥사디아졸, [1,2,4]티아디아졸, [1,3,4]티아디아졸, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린 등 뿐만 아니라 질소 함유 헤테로아릴 화합물의 N-알콕시 유도체 및 N-산화물, 예를 들어 피리딘-N-산화물 유도체가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

<181> 용어 "헤테로아릴렌"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기의 디라디칼을 나타낸다. 상기 용어는 2,5-이미다졸렌, 3,5-[1,2,4]옥사디아졸렌, 2,4-옥사졸렌, 1,4-피라졸렌 등과 같은 기에 의해 예시된다. 예를 들어, 1,4-피라졸렌은 하기의 화학식이며, 여기서 A는 결합 지점을 나타낸다.



<182>

<183> 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 치환기에 대해 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 5개 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개 치환기로 임의 치환될 수 있다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

<184> 용어 "헤테로아르알킬"은 알킬렌기에 공유 결합으로 연결된 헤테로아릴기를 나타내는데, 여기서 헤테로아릴 및 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다. "임의 치환된 헤테로아르알킬"은 임의 치환된 알킬렌기에 공유 결합으로

로 연결된 임의 치환된 헤테로아릴기를 나타낸다. 이러한 헤테로아르알킬기는 3-피리딜메틸, 퀴놀린-8-일에틸, 4-메톡시티아졸-2-일프로필 등에 의해 예시된다.

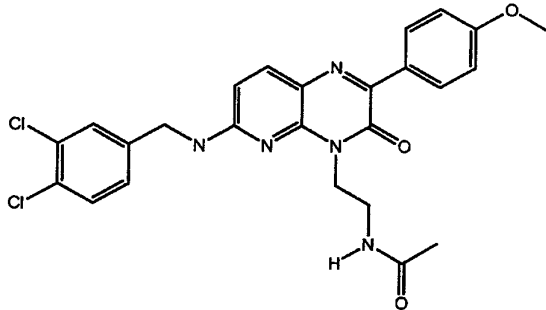
- <185> 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-기를 나타낸다.
- <186> 용어 "헤테로시클릴"은 고리 내에 1 내지 40개 탄소 원자, 및 질소, 황, 인 및/또는 산소에서 선택된 1 내지 10개 헤테로원자, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4개 헤테로원자를 갖는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 모노라디칼 포화 또는 부분 불포화기를 나타낸다. 헤테로시클릭기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있으며, 테트라하이드로푸라닐, 모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지노, 디하이드로피리디노 등이 포함된다.
- <187> 헤테로시클릭 치환기에 대해 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭기는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개, 및 바람직하게는 1, 2 또는 3개 치환기로 임의 치환될 수 있다. 정의상 별도로 강제되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 하이드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2임)에서 선택된 1~3개 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- <188> 용어 "티올"은 -SH기를 나타낸다.
- <189> 용어 "치환된 알킬티오"는 -S-치환된 알킬기를 나타낸다.
- <190> 용어 "헤테로아릴티올"은 -S-헤테로아릴기를 나타내는데, 여기서 헤테로아릴기는 또한 상기 정의된 바와 같은 임의 치환된 헤테로아릴기를 포함하여 상기 정의된 바와 같다.
- <191> 용어 "설포시드"는 -S(O)R기를 나타내며, 여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. "치환된 설포시드"는 -S(O)R기를 나타내며, 여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다.
- <192> 용어 "설포"는 -S(O)₂R기를 나타내며, 여기서 R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. "치환된 설포"는 -S(O)₂R기를 나타내며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다.
- <193> 용어 "케토"는 -C(O)-기를 나타낸다.
- <194> 용어 "티오카르보닐"은 -C(S)-기를 나타낸다.
- <195> 용어 "카르복시"는 -C(O)-OH기를 나타낸다.
- <196> "임의적인" 또는 "임의/임의로는"은 일어날 수도 또는 일어나지 않을 수도 있는 후속 기재된 사건 또는 상황을 의미하며, 이 기재에는 일어난 상기 사건 또는 상황의 예 및 일어나지 않은 것의 예가 포함된다.
- <197> 용어 "화학식 I의 화합물"은 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 이러한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 전구 약물, 수화물 및 다형체를 내포하도록 의도된다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 라세미 혼합물 또는 개별적인 거울상체 또는 부분입체 이성질체로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 임의 화합물에 존재하는 입체 이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수에 의존한다 (2ⁿ 입체 이성질체가 존재하는 것이 가능하며, 여기서 n은 비대칭 중심의 수임).
합성의 일부 적절한 단계에서 중간체의 라세미 또는 비라세미 혼합물을 분해하거나, 또는 통상적인 수단에 의해 화학식 I의 화합물을 분해함으로써 개별적인 입체 이성질체를 수득할 수 있다. 개별적인 입체 이성질체 (개별적인 거울상체 및 부분입체 이성질체 포함) 뿐 아니라 입체 이성질체의 라세미 및 비라세미 혼합물은 본 발명의 범주 안에 내포되며, 특별히 달리 표현하지 않는 한 본 명세서의 구조로써 모두 표현되는 것으로 의도된다.
- <198> "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다.

- <199> "입체 이성질체"는 원자가 공간 중 배열된 방법만 상이한 이성질체이다.
- <200> "거울상체"는 서로 포개질 수 없는 거울상인 입체 이성질체 쌍이다. 거울상체 쌍의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우 라세미 혼합물을 나타내는데 사용된다.
- <201> "부분입체 이성질체"는 둘 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체이다.
- <202> 절대 입체화학은 칸-인골드-프리로그 R-S 시스템 (Cahn-Ingold-Prelog R-S system)에 따라 특정된다. 화합물이 순수 거울상체인 경우 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S로써 특정될 수 있다. 절대 형상이 공지되지 않은 분해된 화합물은 나트륨 D 선의 파장에서 극성화 광의 면을 회전하는 방향 (텍스트로- 또는 좌선)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정된다.
- <203> "모 투여"는 주사를 통해 치료제를 환자에게 전신 전달하는 것이다.
- <204> 용어 "치료적 유효량"은 하기 정의된 바와 같이, 치료가 필요한 포유류에게 투여되는 경우 치료에 영향을 주기에 충분한, 화학식 I의 화합물의 양을 나타낸다. 치료적 유효량은 사용하는 치료제의 특정 활성 및 환자의 나이, 신체 조건, 다른 질환 상태의 존재 및 영향 상태에 따라 다양할 것이다. 또한, 환자가 받을 수 있는 다른 약물이 투여할 치료제의 치료적 유효량의 결정에 영향을 줄 것이다.
- <205> 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 하기를 포함하는, 포유류에서의 질환의 임의 치료를 의미한다:
- <206> (i) 진전되지 않는 질환의 임상적 증상을 일으키는 질환을 방지함;
- <207> (ii) 임상적 증상의 진전을 막는 질환을 억제함; 및/또는
- <208> (iii) 임상적 증상의 퇴행을 일으키는 질환을 경감시킴.
- <209> 많은 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산성 및/또는 염기성 염을 형성할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 화학식 I의 화합물의 특성 및 생물학적 유효성을 유지하며 생물학적으로 또는 달리 비바람직하지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능한 염기 첨가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기 유래의 염에는, 다만 그 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기 유래의 염에는 1차, 2차 및 3차 아민 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 디(치환된 알킬) 아민, 트리(치환된 알킬) 아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환된 알케닐 아민, 디(치환된 알케닐) 아민, 트리(치환된 알케닐) 아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬) 아민, 트리(시클로알킬) 아민, 치환된 시클로알킬 아민, 이치환된 시클로알킬 아민, 삼치환된 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐) 아민, 트리(시클로알케닐) 아민, 치환된 시클로알케닐 아민, 이치환된 시클로알케닐 아민, 삼치환된 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 혼합 디- 및 트리-아민의 염 (여기서 아민에서의 둘 이상의 치환기는 상이하며 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 등으로 이루어지는 군에서 선택됨)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 아민이 포함되며, 여기서 둘 또는 셋의 치환기가 아미노 질소와 함께 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기를 형성한다.
- <210> 적합한 아민의 특정예에는 단지 그 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 클로린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등이 포함된다.
- <211> 약학적으로 허용 가능한 산 첨가 염은 무기 및 유기산에서 제조될 수 있다. 무기산 유래의 염에는 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 염이 포함된다. 유기산 유래의 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산 등의 염이 포함된다.
- <212> 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체"에는 임의 및 모든 용매, 분산 매질, 가용화제, 코팅, 항세균 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약학적으로 활성인 물질에 대해 이러한 매질 및 작용제를 사용하는 것은 당업계에 잘 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비혼화성인 한을 제외하고는, 치료적 조성물에서의 이의 사용이 숙고된다. 보충 활성 성분이 또한 조성

물에 혼입될 수 있다.

<213> 명명

<214> 본 발명의 화합물의 명칭 및 번호는, N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드로 명명된 하기의 화학식 I의 대표적 화합물 [R¹은 2-(아세틸아미노)에틸이고, R²는 3,4-디클로로벤질이며 R³은 4-메톡시페닐임]로 설명된다:



<215> 약학 조성물

<216> SCD 억제제로 선택되는 경우, 화학식 I의 화합물은 통상 약학 조성물의 형태로 투여된다. 따라서 상기 발명은 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 (비활성 고체 희석제 및 충전재를 포함), 희석제 (멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함), 가용화제 및 보강제를 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 업계에 잘 공지된 방법으로 제조된다 [예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17판 (1985) 및 "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3판 (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)를 참조].

<217> 합성 반응 매개 변수

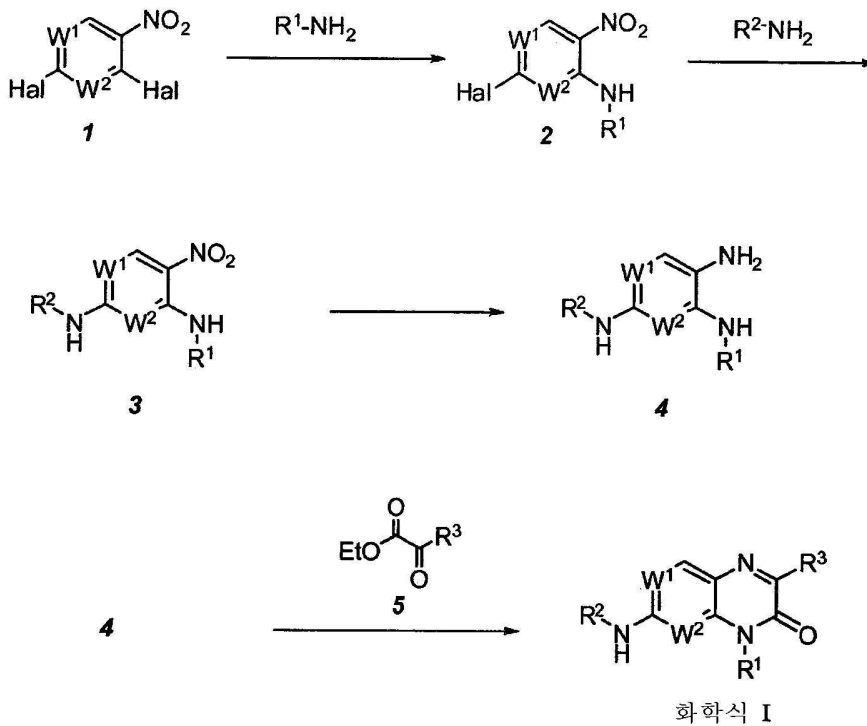
<218> 용어 "용매", "비활성 유기 용매" 또는 "비활성 용매"는 다음과 관련하여 기재되는 반응의 조건 하에 비활성인 용매를 의미한다: 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함. 반대로 명시되지 않는 한, 본 발명의 반응에 사용되는 용매는 비활성 유기 용매이고, 상기 반응은 비활성 기체, 바람직하게는 질소 하에 수행된다.

<219> 용어 "적당량 (q.s.)"은 정해진 기능을 획득하기에 충분한 양을, 예를 들어 용액이 원하는 부피 (즉 100%)가 되도록 첨가하는 것을 의미한다.

<220> 화학식의 화합물의 합성

<221> 화학식 I의 화합물을 제조하는 한 바람직한 방법을 반응 도식 I에 나타내었다.

<223> 반응 도식 I



<224>

<225> 단계 1 - 화학식 (2)의 제조

<226> 화학식 (2)의 화합물은, 상업적으로 입수 가능한 화학식 (1) 화합물 (즉 2,6-디클로로-3-니트로피리딘, 2,4-디플루오로-5-니트로피리딘, 2,4-디클로로-니트로벤젠 등)에서의 니트로 부분에 인접한 할로젠기를, 염기의 존재 하 화학식 R¹NH₂의 화합물로 대체함으로써 제조된다. 반응은 이중 극성 비양자성 용매 예컨대 테트라하이드로푸란(THF), 아세톤 또는 에틸아세테이트 등에서, 약 -60 내지 약 -90℃에서 약 30분 내지 1시간 동안 수행된다. 이후 반응 혼합물은 약 2 내지 5시간 연속 교반하면서 실온까지 가온된다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (2)의 생성물을 통상적인 수단 (예를 들어 감압 하 용매를 제거한 후 실리카 겔에서 잔류물을 크로마토그래피함)에 의해 분리한다. 대안적으로는, 정제없이 화학식 (2)의 화합물을 다음 단계에 사용한다.

<227> 단계 2 - 화학식 (3)의 제조

<228> 화학식 (3)의 화합물은, 화학식 (2)의 화합물 상에 잔존하는 클로로기를, 염기의 존재 하 화학식 R²NH₂의 화합물로 대체함으로써 제조된다. 단계 1에 대해서 기재된 것과 같은 유사한 방법이 사용되나, 약 50 내지 약 80℃에서 12 내지 24시간 동안 반응이 수행된다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (3)의 생성물은 통상적인 수단에 의해 분리될 수 있으나, 전형적으로 정제 없이 다음 단계에 사용된다.

<229> 단계 3 - 화학식 (4)의 제조

<230> 이후 화학식 (3) 니트로 화합물은 통상적인 환원 기술을 통해 상응하는 아민 유사체, 화합물 (4)로 환원된다. 적합한 방법에는, 50 내지 80℃에서 5 내지 12시간 동안의 Na₂S₂O₄ 및 Na₂CO₃와의 반응이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc로 희석한 후 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척함으로써 생성물을 추출할 수 있다. 조합된 유기상을 이후 MgSO₄로 건조시키고 농축시켜, 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수 있는 미정제 형태로 화학식 (4)의 화합물을 제공할 수 있다.

<231> 대안적으로는, 니트로기는 하이드라진 및 라니-니켈 (Raney-Nickel) 촉매와의 반응에 의해 환원될 수 있다. 상기 방법에서, 니트로 화합물을 하이드라진이 첨가된 메탄올 용액에 넣는다. 이후 반응 혼합물을 약 50 내지 80℃로 가열하고, 질소 기체를 원활하고 일정하게 방출시키기 위해 라니-니켈 촉매를 서서히 첨가한다. 반응을 약 1시간 동안 진행시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 촉매를 여과하고, 여과된 케이크를 메탄올로 세척한다. 생성된 용액은 통상적인 방법을 사용하여 농축 및 정제될 수 있다 (즉, 메탄올/디클로

로메탄 구배를 사용하는 크로마토그래피로 원하는 아민을 제공함).

<232> 단계 4 - 화학식 I의 제조

<233> 합성에서의 최종 단계에는 피리미딘 고리의 형성 및 R³ 치환기의 첨가가 포함된다. 이는 화학식 (4)의 아미노 화합물과 원하는 R³ 부분을 갖는 에틸 옥소아세트 유도체 (즉 화학식 (5)의 화합물)를 반응시켜 획득된다. 화학식 (4)의 화합물을 EtOH 중 2% v/v AcOH에 용해시킨 후 화학식 (5)의 화합물을 첨가한다. 반응물을 60 내지 90°C에서 12 내지 24시간 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메탄올과 같은 극성 용매를 첨가한 후 여과하고 부가적인 극성 용매로 세척함으로써 최종 생성물을 추출한다. 이후 화학식 I의 화합물을 진공 하 건조시켜 임의의 남아 있는 용매를 제거할 수 있다.

<234> 대안적으로 피리미딘 고리는, 화학식 (4)의 아미노 화합물을 아세트니트릴에 1차 용해시킨 후 빙초산과 같은 촉매적 산 액적을 첨가하여 형성될 수 있다. 이후 옥소아세트 유도체를 첨가하고 마이크로웨이브에서 120°C에서 혼합물을 약 20 내지 40분 동안 가열한다. 이후 반응 혼합물이 여과, 농축되고, MeOH/디클로로메탄 구배로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제되어 화학식 I의 화합물이 제공될 수 있다.

<235> 대안적인 제조 - R¹은 질소-함유 헤테로사이클임

<236> 화학식 I의 화합물 (R¹은 질소-함유 헤테로사이클임)은, R¹ 헤테로사이클에서의 질소 원자가 N-tert-부톡시카르보닐기와 같은 적합한 보호기에 의해 보호된다는 추가적인 조건과 함께, 상기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 필요한 경우, 통상적인 기술 (즉, 아세트니트릴 및 염산의 혼합물 중 60 내지 80°C에서 가열)을 사용하여 단계 4 이후에 보호기를 제거할 수 있다. 산성 혼합물은 KOH와 같은 수성 염기로 냉각된 후 중화되고, 생성물은 디클로로메탄을 사용하여 추출된다.

<237> 대안적인 제조 - R¹의 2차 개질

<238> 화학식 I의 화합물이 제조된 후 R¹ 부분에 대한 2차 개질이 생길 수 있음이 평가된다. R¹ 헤테로사이클에서 논의된 바와 같이, 일반적으로 상기 유형의 개질에는 보호된 말단 R¹ 아미노기의 사용이 포함된다. 보호기가 제거되면, 말단 R¹ 아미노기는 원하는 R⁵ 또는 R⁷ 치환기의 첨가를 허용하는 임의의 수의 반응물과의 반응에 의해 개질될 수 있다.

<239> 2차 개질 중 한 유형에서, 화학식 I의 비보호된 화합물을 적절한 비극성 용매 (즉 아세트니트릴 등)에 용해시킨 후, 원하는 R⁵ 치환기의 산성형, R⁶-C(O)-OH를 반응 혼합물에 첨가한 후 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 디이소프로필에틸렌아민을 첨가한다. 약 50 내지 70°C로 잠시 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 침전된 최종 결과 생성물을 여과하고 추가적인 용매로 세척하여 화학식 I의 최종 생성물을 수득한다.

<240> 2차 개질의 또 다른 예에서는, 비보호된 화학식 I의 화합물을 적절한 비극성 용매 (즉 아세트니트릴)에 용해시킨 후, 메틸 포르메이트와 함께 마이크로웨이브 용기에 두고 135 내지 150°C에서 15 내지 30분 동안 가열한다. 냉각 및 여과하여, 원하는 최종 결과 생성물을 수득한다.

<241> 2차 개질의 또 다른 예에서는, 비보호된 화학식 I의 화합물이 아세트니트릴 및 디클로로메탄에 용해된다. 이후 디이소프로필에틸렌아민과 같은 염기가 {1H}-피라졸-1-하이드록사미딘 하이드로클로라이드와 함께 첨가된다. 반응물을 30 내지 50°C에서 15 내지 30분 가열한다. 냉각 및 여과하여, R⁴가 -C(NH)NH₂인 화학식 I의 화합물을 수득한다.

<242> 효용 시험 및 투여

<243> 본 발명은 화합물, 약학 조성물 및 SCD에 의해 매개되는 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 상기 화합물 및 약학 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법 및 약학 조성물은 특히 이상지질혈증 및 지질 대사 장애 관련 질환, 특히 상승된 혈장 및 조직 지질 수준 관련 질환 예컨대 심혈관 질환, 당뇨병, 비만증, 대사 증후군, 지방간 질환 등의 치료에 사용하는데 적합하다.

<244> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 환자를 치료하는데 효용을 발견해내거나, 또는 이상지질혈증 및/또는 지질 대

사 장애 관련 질환 질환이 진단되는 것으로부터 환자를 보호하는데, [상기 질환에서는 동물, 특히 인간에서 지질 수준이 정상 범위 밖 (즉, 비정상적 지질 수준 예컨대 상승된 혈장 지질 수준 또는 간 또는 말초 조직 지질 축적), 특히 정상보다 높은 수준이며, 바람직하게는 여기서 상기 지질이 지방산 예컨대 자유 또는 복합 지방산, 트리글리세라이드, 인지질, 콜레스테롤 또는 콜레스테릴 에스테르 (예컨대 LDL-콜레스테롤 수준이 상승되거나 또는 HDL-콜레스테롤 수준이 감소한 경우), 또는 이의 임의 조합이고, 여기서 상기 지질-관련 상태 또는 질환은 SCD-매개성 질환 또는 상태임], 이는 동물 예컨대 포유류, 특히 인간 환자에게 SCD의 활성을 억제하는 본 발명의 화합물을 포함하는, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

<245> SCD의 활성을 억제하는 본 발명의 화합물의 일반가는 실시예 14에 기재한 분석법을 사용하여 측정될 수 있다. 추가적으로, 장애 및 질환을 치료하는데 있어서의 화합물의 일반가는 비만증, 당뇨병 또는 비정상적 트리글리세라이드 또는 콜레스테롤 수준을 치료하는데 있어서의 화합물의 효능을 설명하거나, 또는 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 산업 표준 동물 모델에서 입증될 수 있다.

<246> 효용

<247> 본 발명의 화합물은 SCD의 억제제이며, 비정상적인 SCD 생물학적 활성의 결과이거나 또는 SCD 생물학적 활성의 억제에 의해 개선될 수 있는 모든 인간 질환 및 장애를 포함하는 인간 및 다른 생물체에서의 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.

<248> 본원에 정의된 바와 같이, SCD-매개성 질환 또는 상태에는 심혈관 질환, 이상지질혈증, 지방간 질환, 심장 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 심장 질환, 뇌혈관 질환 (뇌졸중, 허혈 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 (TIA), 말초혈관 질환, 허혈 망막병증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 암 및 피부 상태 또는 관련된 질환 또는 상태가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

<249> 본원에 사용되는 바와 같이, 이상지질혈증에는 글리세라이드의 혈청 및 조직 수준과 관련된 장애, 즉 고중성지방혈증, 지방간 질환 LDL, VLDL 및/또는 HDL, 콜레스테롤 및 총 콜레스테롤과 관련된 장애가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 이상지질혈증에는 Δ9 지방산 불포화 지수 (예를 들어 18:1/18:0 지방산)에 관련된 장애가 포함된다. 또한 다가불포화 지방산 대사 (PUFA)의 장애에는 콜레스테롤 장애 예컨대 가족성 결합성 고지질혈증, 및 불완전 역 콜레스테롤 수송을 포함하는 이들 장애가 포함된다.

<250> 고중성지방혈증에 관련된 SCD-매개성 질환 또는 상태에는 고지방단백혈증, 가족성 조직구 망상증, 지단백 리파아제 결핍증, 아포지방단백 결핍증 (예컨대 ApoCII 결핍증 또는 ApoE 결핍증) 등, 또는 미상의 고중성지방혈증 또는 불특정한 병인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

<251> 대사 증후군, 증후군 X 및 예비당뇨병은 또한, 이상지질혈증, 비만증, 인슐린 저항, 고인슐린혈증, 감소된 글루코오스 내성, 고혈압, 미세알부민뇨증, 고노산혈증, 및 과다응고, 당뇨병, 비인슐린 의존성 당뇨병, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 당뇨병 합병증, 체중 장애 예컨대 과체중, 약액질 및 식욕 부진, 및 체중 지수 및 렙틴 관련 질환과 같으나 이에 제한되지는 않는 증후군들을 구성하는 모든 다양한 성분 상태를 포함하는 용어 "SCD-매개성 질환"의 범주 안에 있다.

<252> 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 "대사 증후군"은 유형 II 당뇨병, 악화된 글루코오스 내성, 인슐린 저항, 고인슐린혈증, 고혈압, 비만증, 증가된 복부 둘레, 고중성지방혈증, 저HDL, 고노산혈증, 과다응고 및/또는 미세알부민뇨증의 조합을 포함하는 상태를 기재하는데 사용되는 임상적 용어로 인식된다.

<253> 또한 SCD-매개성 질환 또는 상태에는 다양한 간 상태 예컨대 간염, 간 지방증, 간 섬유증, 간 경화, 비알코올성 간염, 비알코올성 지방간염 (NASH), 알코올성 간염, 지방간, 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 급성 지방간, 임신 지방간, 약물 유도 간염, 적혈구-간성 프로토포르피리아, 철 과적 장애, 유전 혈액소침착증, 간암 및 이에 관련된 상태가 포함된다.

<254> 다양한 피부 및 점막 조직 장애는 습진, 여드름, 건선, 켈로이드 흉터 형성 또는 예방, 점막으로부터의 예컨대 단일불포화 지방산, 왁스 에스테르 등의 생성 또는 분비와 관련된 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, SCD-매개성 질환 또는 상태의 범주 안에 있다. 염증, 굴염, 천식, 이차염, 골관절염, 류마티스 관절염, 남성 섬유증 및 월경전 증후군은 또한 암, 신생물, 악성 종양, 전이, 종양 (양성 또는 악성), 발암, 간암 등이거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태일 수 있는 것으로서의 SCD-매개성 질환 또는 상태로 간주될 수 있다. SCD-매개성 질환 또는 상태에는 또한 신경학적 질환, 정신과적 장애, 다발성 경화증, 안질환 및 면역 장애이거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태가 포함된다. SCD-매개성 질환 또는 상태에는 또한 바이러스성 질환 또는 감

염이거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태가 포함된다.

<255> 또한 SCD-매개성 질환 또는 상태에는 마른 체중 또는 마른 근육 질량의 증가가 필요한, 예컨대 근육 형성을 통해 성능을 강화시키는 것이 바람직한 상태가 포함된다. 근육병증 및 지질 근육병증 예컨대 카니틴 팔미토일 전이효소 결핍증 (CPT I 또는 CPT II)이 또한 이에 포함된다. 소 과, 돼지 과 또는 조류 가축 또는 임의의 다른 동물에 대한 투여를 포함하는 이러한 치료는 인간 및 동물 가계에서 유용하여, 트리글리세라이드 생성을 감소시키고/시키거나 더 마른 육류 생성물 및/또는 더 건강한 동물을 제공한다.

<256> 시험

<257> SCD 억제제로서의 본 발명의 화합물의 확인은, Talamo 및 Bloch (1969) Analytical Biochemistry 29:300-304에 기재된 SCD 효소 및 미세소체 분석법을 사용하여 쉽게 달성된다. 상기 분석법으로 시험하는 경우, 본 발명의 화합물은 시험 화합물의 10 μM 농도에서 50% 미만의 잔존 SCD 활성, 바람직하게는 시험 화합물의 10 μM 농도에서 40% 미만의 잔존 SCD 활성, 보다 바람직하게는 시험 화합물의 10 μM 농도에서 30% 미만의 SCD 활성, 보다 더 바람직하게는 시험 화합물의 10 μM 농도에서 20% 미만의 잔존 SCD 활성을 갖는데, 그로써 본 발명의 화합물이 SCD 활성의 유력한 억제제라는 것이 설명된다.

<258> 본원에 개시된 화합물을 시험하는 다른 방법이 또한 당업자에게 쉽게 활용가능하다. 따라서, 또한 상기 접촉은 생체 내에서 수행될 수 있다. 이러한 한 구현예에서 단계 (a)에서의 상기 접촉은, 지방산, 트리글리세라이드 (TG)- 또는 극저밀도 지방단백질 (VLDL)-관련 장애를 겪는 동물에게 상기 화학제를 투여한 후, 상기 동물에서의 혈장 또는 조직 트리글리세라이드 수준 또는 지방산 조성물에서의 변화를 검출하여, 그로써 이상지질혈증 또는 지방단백질 대사 장애를 치료하는데 유용한 치료제를 확인함으로써 수행된다. 이러한 구현예에서, 동물은 인간 예컨대 이러한 장애를 겪고 있으며 상기 장애의 치료가 필요한 인간 환자일 수 있다.

<259> 이러한 생체 내 방법의 특정 구현예에서, 상기 동물에서의 SCD 활성의 상기 변화는 활성의 감소이며, 바람직하게는 여기서 상기 SCD 조절제가 Δ5 탈포화효소, Δ6 탈포화효소 또는 지방산 합성효소의 생물학적 활성을 실질적으로 억제하지 않는다.

<260> 화합물 평가에 유용한 모델 시스템에는, 예컨대 고탄수화물 또는 고지방 식이를 유지시킨 마우스 또는 인간 공여자 (비만증을 겪고 있는 사람을 포함)로부터의 간 미세소체의 사용이 포함될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 불사화 세포주 예컨대 HepG2 (인간 간으로부터의), MCF-7 (인간 유방암으로부터의) 및 3T3-L1 (마우스 지방세포)이 또한 사용될 수 있다. 1차 세포주 예컨대 마우스 1차 간세포가 또한 본 발명의 화합물을 시험하기에 유용하다. 전체 동물이 사용되는 경우, 1차 간세포의 공급원으로서 사용된 마우스가 또한 사용될 수 있는데, 여기서 상기 마우스는 미세소체에서의 SCD 활성이 증가되고/되거나 혈장 및/또는 조직 트리글리세라이드 수준 또는 Δ9 지방산 불포화 지수가 향상되도록 (즉, 18:1 n-9/18:0, 16:1 n-7/16 비율) 고탄수화물 또는 고지방 식이가 유지되며; 대안적으로는 정상 식이의 마우스 또는 정상 트리글리세라이드 수준을 갖는 마우스를 사용할 수 있다. 유전적 또는 자연적으로 일어난 돌연변이로 인해 고중성지방혈증을 갖는 마우스 모델은 또한 마우스 폐능 데이터베이스로서 활용가능하다. 또한 토끼, 햄스터 및 원숭이가 특히 CETP (콜레스테릴 에스테르 전달 단백질)를 발현하는 동물 모델로서 유용하다.

<261> 본 발명의 화합물의 생체 내 효능을 측정하기 위해 적합한 또 다른 방법은 화합물 투여 후 대상의 Δ9 불포화 지수를 측정함으로써 SCD 효소의 억제에 대한 이의 영향을 간접적으로 측정하는 것이다. 본 명세서에서 사용되는 것으로서의 "불포화 지수"는, 주어진 조직 또는 혈장 시료로부터 측정된 것으로서 SCD 효소용 기질에 대한 생성물의 비율을 의미한다. 이는 3개의 상이한 식 18:1n-9/18:0 (스테아르산에 대한 올레산); 16:1n-7/16:0 (팔미트산에 대한 팔미톨레산); 및/또는 16:1n-7+18:1n-7/16:0 (16:0 기질에 대한 16:0 불포화의 모든 반응 생성물을 측정함)을 사용하여 계산될 수 있다. 또한 SCD 활성은, HPLC, GC 또는 TL에 의해 지방산 조성물을 측정하고, SCD 생성물 지방산의 질량 또는 분자 백분율 조성에서의 변화가 있는지를 측정함으로써, 주어진 조직 또는 혈장 시료에서 모니터링될 수 있다.

<262> 투여

<263> 화학식 I의 화합물은 유사한 효능을 갖는 작용제 투여의 임의 허용된 양태 (예를 들어 참고문헌으로 포함되는 특허 및 특허 출원들에 기재되는 바와 같이 불, 코안, 동맥내 주사, 정맥, 복막내, 비경구적, 근육내, 피하, 경구적, 국소적으로, 또는 흡입제로서)에 의해 단일 또는 다중 복용으로 투여될 수 있다.

<264> 경구 투여는 화학식 I의 화합물 투여의 바람직한 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용성 정제 등을 통한 것일 수 있다. 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상 부형제에

의해 희석되고/되거나 캡슐, 향낭, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 안에 넣어진다. 부형제가 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)일 수 있는 희석제로 역할하는 경우, 이는 활성 성분의 운반체, 담체 또는 매질로서 역할한다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 트로치, 향낭, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 연무제 (고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 10중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

<265> 적합한 부형제의 일부 예에는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 녹말, 아카시아 고무, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 포함된다. 추가적으로 제형에는 하기가 포함될 수 있다: 윤활제 예컨대 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물 오일; 습윤제; 에멀전제 및 현탁제; 보존제 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제.

<266> 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여된 후 활성 성분의 빠른, 지속 또는 지연된 방출이 제공되도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어된 방출 약물 전달 시스템에는 삼투성 펌프 시스템 및 용해성 시스템 (중합체 코팅 저장소 또는 약물 중합체 매트릭스 제형을 함유)이 포함된다. 제어된 방출 시스템의 예는 미국 특허 제 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; 및 5,616,345에 제시된다.

<267> 다른 구현예에서 본 발명의 화합물은, 일반적으로 국소 약물 투여에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하고 당업계에 공지된 임의의 물질을 포함하는 약학 제형에 혼입된다. 적합한 담체는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 담체의 선택은 의도된 약학 제형 (예를 들어 연고, 로션, 크림, 거품, 미세에멀전, 겔, 오일, 용액, 분무, 고약 등)의 형태에 의존하며, 천연 또는 합성 물질로 이루어질 수 있다. 선택된 담체가 화학식 I의 화합물 및 약학 제형의 다른 성분에 불리한 영향을 미치지 않아야 한다는 것이 이해된다.

<268> 이러한 유형의 제형에 적합한 담체에는 Shephard'sTM 크림, AquaphorTM 및 CetaphilTM 로션을 포함하는 운반체가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 다른 바람직한 담체에는 연고 베이스, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜-1000 (PEG-1000), 통상적인 크림 예컨대 HEB 크림, 겔 뿐 아니라 바셀린 등이 포함된다. 본원에서의 용도에 적합한 담체의 예에는 물, 알코올 및 다른 비독성 유기 용매, 글리세린, 광물 오일, 실리콘, 바셀린, 라놀린, 지방산, 식물성 오일, 파라벤, 왁스 등이 포함된다. 본원에서 특히 바람직한 제형은 무색, 무취 연고, 로션, 크림, 미세에멀전 및 겔이다.

<269> 연고는 전형적으로 바셀린 또는 다른 바셀린 유도체 기재의 반고체 제제이다. 당업자에 의해 인정될 것으로서 사용될 특정 연고 베이스는, 최적의 약물 전달 뿐 아니라 바람직하게는 다른 원하는 특성 예를 들어 피부연화 등을 제공하는 것이다. 다른 담체 또는 운반체와 같이, 연고 베이스는 비활성, 안정적, 비자극성 및 비민감성이어야 한다. Remington 's Pharmaceutical Sciences, 20판 (Easton, Pa.:Mack Publishing Company, 2000)에서 설명된 바와 같이, 연고 베이스는 네 부문으로 분류될 수 있다: 유질 베이스; 에멀전화가능 베이스; 에멀전 베이스; 및 수용성 베이스. 유질 연고 베이스에는, 예를 들어 식물성 오일, 동물에서 수득한 지방 및 바셀린에서 수득한 반고체 탄화수소가 포함된다. 흡수성 연고 베이스로도 알려진 에멀전화가능 연고 베이스는, 소량의 물을 함유하거나 물을 함유하지 않으며, 이에 예를 들어 하이드록시스테아린 설페이트, 무수 라놀린 및 친수성 바셀린이 포함된다. 에멀전 연고 베이스는 유중수 (W/O) 에멀전 또는 수중유 (O/W) 에멀전이며, 이에 예를 들어 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산이 포함된다. 바람직한 수용성 연고 베이스는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)로부터 제조된다; 추가적인 정보를 위해서는 상기 Remington's 를 참조할 수 있다.

<270> 로션은 마찰 없이 피부 표면에 적용될 제제이고, 활성제를 포함하는 고체 입자가 물 또는 알코올 베이스에 존재하는 전형적인 액체 또는 반액체 제제이다. 로션은 통상 고체의 현탁액이고, 본 목적을 위해서 바람직하게는 수중유 유형의 액체 유성 에멀전을 포함한다. 보다 유체인 조성물 적용의 용이성 때문에, 로션은 큰 체면적을 치료하기 위한 본원의 바람직한 제형이다. 일반적으로, 로션 중의 불용성 물질이 미세하게 분리되는 것이 필요하다. 로션은 전형적으로 더 나은 분산액이 제조되도록 현탁제를 함유할 뿐 아니라, 피부와 접촉하는 활성제 (예를 들어 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 등)를 국지화 및 고정시키는데 유용한 화합물을 함유한다. 본 발명에 관련하여 사용하기에 특히 바람직한 로션 제형은 Beiersdorf, Inc. 사제 상품명 AquaphorTM (Norwalk, Conn.) 하에 수득될 수 있는 것과 같은, 친수성 바셀린과 혼합된 프로필렌 글리콜을 함유한다.

<271> 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 활성제를 함유하는 크림은 점성 액체 또는 반고체 에멀전, 수중유 또는 유

중수이다. 크림 베이스는 물 세척 가능하고, 오일상, 에멀전제 및 수성상을 함유한다. 오일상은 일반적으로 바셀린 및 지방 알코올 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알코올로 이루어지고; 수성상은 반드시 아니지만 통상, 부피에서 오일상을 초과하며, 일반적으로 습윤제를 함유한다. 상기 Remington's 에서 설명된 바와 같이 크림 제형의 에멀전제는, 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다.

<272> 미세에멀전은, 계면활성제 분자의 계면 필름에 의해 안정화된, 혼합할 수 없는 두 액체 예컨대 오일 및 물의 열역학적으로 안정하고 등방적인 맑은 분산액이다 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), 9권). 미세에멀전의 제조를 위해서는, 계면활성제 (에멀전제), 공-계면활성제 (공-에멀전제), 오일상 및 수상이 필요하다. 적합한 계면활성제에는 에멀전의 제조에 유용한 임의의 계면활성제, 예를 들어 크림의 제조에 전형적으로 사용되는 에멀전제가 포함된다. 공-계면활성제 (또는 "공-에멀전제")는 일반적으로 폴리글리세롤 유도체, 글리세롤 유도체 및 지방 알코올의 군에서 선택된다. 바람직한 에멀전제/공-에멀전제 조합은, 반드시 아니지만 일반적으로 하기로 이루어지는 군에서 선택된다: 글리세릴 모노스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 폴리에틸렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트; 및 카프릴 및 카프르 트리글리세라이드 및 올레오일 마크로폴글리세라이드. 수상에는 물이 포함될 뿐 아니라, 전형적으로 완충액, 글루코오스, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 바람직하게는 저급 분자량 폴리 에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG 300 및 PEG 400), 및/또는 글리세롤 등이 포함되며, 오일상에는 일반적으로, 예를 들어 지방산 에스테르, 개질된 식물성 오일, 실리콘 오일, 모노- 디- 및 트리글리세라이드의 혼합물, PEG의 모노- 및 디-에스테르 (예를 들어 올레오일 마크로폴 글리세라이드) 등이 포함된다.

<273> 겔 제형은, 소 무기 입자 현탁액 (2상 시스템) 또는 담체 액체에 실질적으로 균일하게 분포된 대 유기 분자 (단일상 겔)로 이루어지는 반고체 시스템이다. 단일상 겔은, 예를 들어 활성제, 담체 액체 및 적합한 겔화제 예컨대 트라가칸트 (2~5%에서의), 나트륨 알기네이트 (2~10%에서의), 젤라틴 (2~15%에서의), 메틸셀룰로오스 (3~5%에서의), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 (2~5%에서의), 카르보머 (0.3~5%에서의) 또는 폴리비닐 알코올 (10~20%)를 함께 조합하고 특유의 반고체 생성물이 제조될 때까지 혼합함으로써 제조될 수 있다. 다른 적합한 겔화제에는 메틸하이드록시셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌, 하이드록시에틸셀룰로오스 및 젤라틴이 포함된다. 겔에는 통상 수성 담체 액체가 사용되지만, 알코올 및 오일이 또한 담체 액체로서 사용될 수 있다.

<274> 당업자에게 공지된 다양한 첨가제가 본 발명의 국소 제형에 포함될 수 있다. 첨가제의 예에는 가용화제, 피부 침투 강화제, 유백제, 방부제 (예를 들어 항산화제), 겔화제, 완충제, 계면활성제 (특히 비이온성 및 양쪽성 계면활성제), 에멀전제, 연화제, 증점제, 안정화제, 습윤제, 착색제, 향수 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 에멀전제, 연화제 및 방부제와 함께 가용화제 및/또는 피부 투과 강화제의 함유물이 특히 바람직하다.

<275> 가용화제의 예에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 친수성 에테르 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (에톡시디글리콜, TranscutolTM으로 시판됨) 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 올레레이트 (SoftcutolTM로 시판됨); 폴리에틸렌 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥시 35 피마자 오일, 폴리옥시 40 수소화 피마자 오일 등; 폴리에틸렌 글리콜, 특히 저분자량 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 300 및 PEG 400, 및 폴리에틸렌 글리콜 유도체 예컨대 PEG-8 카프릴/카프르 글리세라이드 (LabrasolTM로 시판됨); 알킬 메틸 설펝사이드 예컨대 DMSO; 피롤리돈 예컨대 2-피롤리돈 및 N-메틸-2-피롤리돈; 및 DMA. 많은 가용화제가 또한 흡수 강화제로서 역할할 수 있다. 단일 가용화제는 제형에 혼입될 수 있거나, 또는 가용화제의 혼합물이 그에 혼입될 수 있다.

<276> 적합한 에멀전제 및 공-에멀전제에는, 미세에멀전 제형에 대해 기재된 이들 에멀전제 및 공-에멀전제가 제한없이 포함된다. 연화제에는, 예를 들어 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 이소프로필 미리스테이트, 폴리프로필렌 글리콜-2 (PPG-2) 미리스틸 에테르 프로피오네이트 등이 포함된다.

<277> 제형에 또한 포함될 수 있는 다른 활성제, 예를 들어 항염증제, 진통제, 항세균제, 항진균제, 항생제, 비타민, 항산화제, 및 선스크린 제형에서 통상 발견되는 선블럭제에는, 안트라닐레이트, 벤조페논 (특히 벤조페논-3), 캄포 유도체, 신나메이트 (예를 들어 옥틸 메톡시신나메이트), 디벤조일 메탄 (예를 들어 부틸 메톡시디벤조일 메탄), p-아미노벤조산 (PABA) 및 이의 유도체, 및 살리실레이트 (예를 들어 옥틸 살리실레이트)가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

<278> 본 발명의 바람직한 국소 제형에서, 활성제는 제형의 약 0.25 wt.% 내지 75 wt.%, 바람직하게는 약 0.25 wt.% 내지 30 wt.%, 보다 바람직하게는 약 0.5 wt.% 내지 15 wt.%, 및 가장 바람직하게는 약 1.0 wt.% 내지 10 wt.%

의 양으로 존재한다.

- <279> 또한, 약학 제형은 멸균되거나 또는 보조제 (예를 들어 방부제, 안정화제, 습윤제, 완충액, 또는 삼투압에 영향을 주기 위한 염 등)와 혼합될 수 있다. 멸균 주사 용액은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 상기 열거한 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 원하는 양으로 적절한 용매에 혼입시킨 후, 필요대로 멸균 여과시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균 활성 성분을 멸균 운반체에 혼입시킴으로써 제조되는데, 이는 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 것에서 필요한 다른 성분을 함유한다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에서 바람직한 제조 방법은, 이의 미리 멸균 여과된 용액에서 활성 성분 및 임의 추가적인 원하는 성분의 분말을 산출해내는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.
- <280> 본 발명의 방법에서의 사용을 위한 또 다른 제형은 경피 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속 또는 비연속 주입하는데 사용될 수 있다. 약학제 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139 호를 참조한다. 이러한 패치는 약학제의 연속적, 박동성 또는 요구식 전달을 위해 구성될 수 있다.
- <281> SCD 억제제 예컨대 화학식 I의 화합물은 넓은 투약 범위에 걸쳐 유효하며, 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 전형적으로, 경구 투여를 위해서는 각 투약 단위는 1 mg 내지 2 g의 SCD 억제제, 보다 통상적으로는 1 내지 700 mg의 SCD 억제제를 함유하며, 모 투여를 위해서는 1 내지 700 mg의 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제제, 보다 통상적으로는 약 2 내지 200 mg의 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제제를 함유한다. 이는 이해되나, 실제로 투여되는 SCD 억제제의 양은 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 이의 관련된 활성, 개별적 환자의 나이, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황을 고려하여 의사에 의해 결정될 것이다.
- <282> 고체 조성물 예컨대 정제를 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약학 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성시킨다. 이들 예비제형 조성물이 균질한 것으로 나타나는 경우, 이는 활성 성분이 조성물 전체에 균등하게 분산되어 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동등하게 유효한 단위 투약 형태로 쉽게 세분될 수 있음을 의미한다.
- <283> 본 발명의 정제 또는 알약은, 연장된 작용의 장점을 주는 투약 형태가 제공되거나 또는 위산 조건으로부터 보호되도록 코팅 또는 별도로 혼합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약 성분 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있는데, 외부 투약 성분은 내부 투약 성분을 덮는 외피의 형태이다. 두 성분은, 위장에서의 분해를 막아주는 역할을 하며 내부 성분이 손상되지 않고 십이지장을 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 장용성 피막 (enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 이러한 장용성 피막 또는 코팅에 사용될 수 있는 다양한 물질에는 수많은 중합 산, 및 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과 중합 산과의 혼합물이 포함된다.
- <284> 흡입 또는 통기를 위한 조성물에는 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및 현탁액, 또는 이의 혼합물 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재한 바와 같이 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 상기 조성물은 부분 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 비활성 기체를 사용함으로써 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 분무 장치가 얼굴 마스크 가리개 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은, 적절한 방법으로 제형을 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 구강으로 투여될 수 있다.

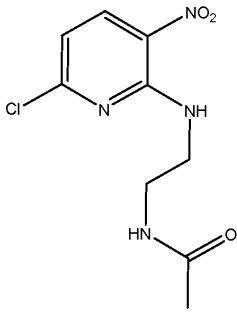
실시예

<285> 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 설명하기 위해 포함된다. 하기 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실행에서 보다 나은 작용을 위해 발명자에 의해 발견된 것임이 당업자에 의해 평가되어야 하며, 따라서 이의 실행을 위한 바람직한 양태를 구성하도록 고려될 수 있다. 그러나 당업자는 본 개시를 고려하여, 개시된 특정 구현예에서 많은 변화가 만들어질 수 있으며 여전히 본 발명의 취지와 범주에서 벗어나지 않고 동일 또는 유사한 결과를 수득할 수 있는지 평가해야 한다.

<286> **실시예 1**

<287> 화학식 (2)의 화합물의 제조

<288> A. W^1 이 CH이고, W^2 가 N이고, R^1 이 $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 인, 화학식 (2)의 화합물의 제조



<289>

<290> 50 mL의 THF 중 3.0g (15.5 mmol) 2,6-디클로로-3-니트로피리딘의 용액에, -78°C 에서 Ar 대기 하에 2.7 mL (15.5 mmol)의 N,N-디소프로필에틸아민을 첨가한 후 1.6 mL (15.5 mmol)의 N-아세틸에틸렌디아민을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고 72시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하 제거하고 잔류물을 MeOH/디클로로메탄 구배 (1 → 10%)로 용출하는 속성 크로마토그래피 (flash chromatography)로 정제하여 N-(2-(6-클로로-3-니트로피리딘-2-일아미노)에틸)아세트아미드를 담황색 고체로서 수득하였다.

<291> B. R^1 이 다양한, 화학식 (2)의 화합물의 제조

<292> 2,6-디클로로-3-니트로피리딘을 화학식 (1)의 다른 화합물로 임의 치환하고 아세틸에틸렌디아민을 화학식 R^1NH_2 의 다른 아민으로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1A의 방법을 유사하게 따라 하기 화학식 (2)의 화합물을 제조하였다:

<293> (tert-부톡시)-N-{2-[(6-클로로-3-니트로(2-피리딜))아미노]에틸}카르복사미드.

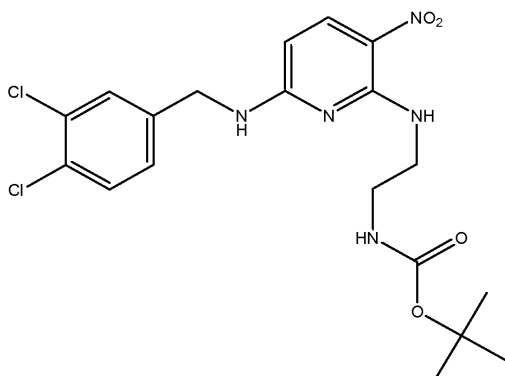
<294> C. R^1 이 다양한, 화학식 (2)의 화합물의 제조

<295> 2,6-디클로로-3-니트로피리딘을 화학식 (1)의 화합물로 임의 치환하고 아세틸에틸렌디아민을 화학식 R^1NH_2 의 다른 아민으로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1A의 방법을 유사하게 따라 하기 화학식 (2)의 다른 화합물을 제조하였다.

<296> 실시예 2

<297> 화학식 (3)의 화합물의 제조

<298> A. W^1 이 CH이고, W^2 가 N이고, R^1 이 $CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 이고, R^2 가 3,4-디클로로페닐인, 화학식 (3)의 화합물의 제조



<299>

<300> 실시예 1에서 제조한 바와 같은 900 mg의 (tert-부톡시)-N-{2-[(6-클로로-3-니트로(2-피리딜))아미노]에틸}카르복사미드를, 990 μL 의 N,N-디소프로필에틸아민 및 760 μL 의 3,4-디클로로벤질아민과 10 mL의 THF에서 배합시켰다. 상기 혼합물을 90°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 상당한 침전물이 형성되었다. 용액을 농축

시켜 MeOH에 재현탁된 황색 잔류물을 형성시켰다. N-{2-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로(2-피리딜)]아미노}에틸}(tert-부톡시)카르복사미드가 황색 침전물로서 여과되었다. 추가적인 정제 없이 생성물을 다음 단계에 사용하였다.

B. R¹ 및 R²가 다양한, 화학식 (3)의 화합물의 제조

(tert-부톡시)-N-{2-[(6-클로로-3-니트로(2-피리딜))아미노]에틸}카르복사미드를 화학식 (2)의 다른 화합물로 임의 치환하고 3,4-디클로로벤질아민을 화학식 R²NH₂의 다른 아민으로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2A의 방법을 유사하게 따라 화학식 (3)의 화합물을 제조하였다:

<303> N-{2-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}에틸}아세트아미드;

<304> N-{2-[(6-[(4-플루오로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}에틸}아세트아미드;

<305> N-{2-[(6-[(3-클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}에틸}아세트아미드;

<306> N-{2-[(6-[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}에틸}아세트아미드;

<307> 3-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}프로판아미드;

<308> N-(2-{[3-니트로-6-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드;

<309> N-(2-{[3-니트로-6-([4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드;

<310> {6-[(3S)피롤리딘-3-일]아미노}-5-니트로(2-피리딜)}[(3,4-디클로로페닐)메틸]아민;

<311> 에틸 4-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}부타노에이트;

<312> 3,4-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}부탄산;

<313> 에틸 3-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}프로파노에이트;

<314> 3-[(6-[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}프로판산;

<315> N-{2-[(6-[(3-브로모페닐)메틸]아미노)-3-니트로-2-피리딜]아미노}에틸}아세트아미드;

<316> N-(2-{[6-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-3-니트로-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드;

<317> N-(2-{[6-([4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-3-니트로-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드;

<318> N-(2-{[3-니트로-6-([6-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸)아미노]-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드;

<319> N-(2-{[3-니트로-6-([5-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)]메틸)아미노]-2-피리딜}아미노}에틸)아세트아미드; 및

<320> 2-([3-니트로-6-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-2-피리딜]아미노}에탄-1-올.

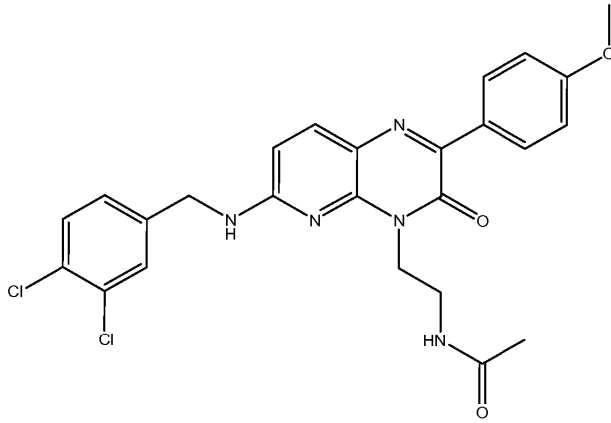
C. R¹ 및 R²가 다양한, 화학식 (3)의 화합물의 제조

(tert-부톡시)-N-{2-[(2-클로로-5-니트로피리미딘-4-일)아미노]에틸}카르복사미드를 화학식 (2)의 다른 화합물로 임의 치환하고 3,4-디클로로벤질아민을 화학식 R²NH₂의 다른 아민으로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2A의 방법을 유사하게 따라 화학식 (3)의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 3

화학식 I의 화합물의 제조

<325> A. W¹이 CH이고, W²가 N이고, R¹이 CH₂CH₂NHC(O)CH₃이고, R²가 3,4-디클로로페닐이며 R³이 4-메톡시페닐인, 화학식 I의 화합물의 제조



<326>

<327>

실시예 2에서 제조한 바와 같은 N-(2-(6-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-니트로피리딘-2-일아미노)에틸)아세트아미드를, 디옥산 및 물의 1:1 혼합물 70 mL에 용해시키고 1.7 g의 Na₂S₂O₄ (85% 공업용, 2.9 mmol) 및 1.1 g의 Na₂CO₃ (8.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 블랭킷 하에 실온에서 10분 동안 교반하고, 50 mL의 물로 희석하고, 20 mL의 EtOAc로 3회 추출하였다. 배합된 유기층을 20 mL의 염수로 세척하고 농축하였다.

잔류물을 130 mg (1.2 mmol)의 에틸 2-(4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트를 함유하는 EtOH 중 20 mL의 2% v/v AcOH에 용해시켰다. 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 농축시키고, 디클로로메탄에서 5% MeOH로 용출하는 크로마토그래피를 수행하였다. N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

<328>

¹H NMR (δ, 400 MHz, CDCl₃) 8.27 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 6.98 (d, 2H); 6.48 (d, 1H); 6.20 (bs, 1H); 5.44 (t, 1H); 4.66 (d, 2H); 4.59 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.65 (q, 2H); 1.90 (s, 3H).

<329>

B. R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물의 제조

<330>

N-(2-(6-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-니트로피리딘-2-일아미노)에틸)아세트아미드를 화학식 (3)의 다른 화합물로 임의 치환하고 에틸 2-(4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트를 화학식 (5)의 다른 옥소아세테이트로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3A의 방법을 유사하게 따라 하기 화학식 I의 화합물을 제조하였다:

<331>

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸](tert-부톡시)카르복사미드;

<332>

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<333>

N-[2-(6-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<334>

N-[2-(6-((3-클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<335>

N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

<336>

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

<337>

N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;

<338>

N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메틸티오페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;

- <339> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메틸페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <340> N-[2-(6-{{(3-브로모페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <341> N-{2-[6-{{(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <342> N-{2-[6-{{(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <343> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{(5-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <344> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[벤질아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;
- <345> N-(2-{2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-[(3-피리딜메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일}에틸)아세트아미드;
- <346> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드 ;
- <347> N-[2-(6-{{(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸}아미노})-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <348> N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <349> N-{2-[3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <350> N-{2-[2-메틸-3-옥소-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드;
- <351> N-[2-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-메틸-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드;
- <352> 에틸 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판오에이트;
- <353> 에틸 4-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부타노에이트;
- <354> 3-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드;
- <355> 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드;
- <356> 3-(6-{{(3,4-디클로로페닐)메틸}아미노})-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드;
- <357> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]부탄아미드;
- <358> 4-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온; 및
- <359> 3-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-{{(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]프로판아미드.

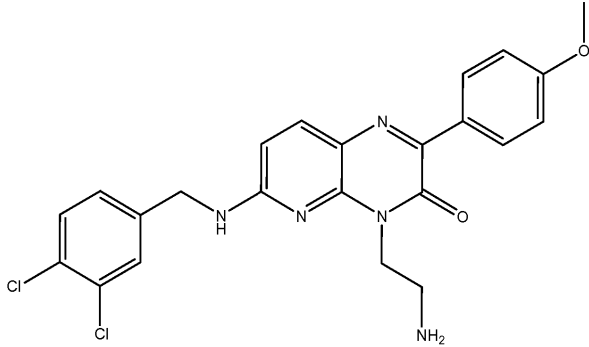
<360> C, R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물의 제조

<361> N-(2-(6-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-니트로피리딘-2-일아미노)에틸)아세트아미드를 화학식 (3)의 다른 화합물로 임의 치환하고 에틸 2-(4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트를 화학식 (5)의 다른 옥소아세테이트로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3A의 방법을 유사하게 따라 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다.

<362> 실시예 4

<363> 화학식 I의 화합물의 제조

<364> A, W¹이 CH이고, W²가 N이고, R¹이 CH₂CH₂NH₂이고, R²가 3,4-디클로로페닐이며 R³이 4-메톡시페닐인, 화학식 I의 화합물의 제조



<365>

<366> 실시예 3에서 기재된 바와 같이 제조된 N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소(4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일))에틸](tert-부톡시)카르복사미드 (150 mg, 0.26 mmol)를, 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 디옥산 중 4N HCl (2 mL)과 반응시켰다. 상기 용액은 암적색으로 바뀌었으며 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과시켜 암적색 고체로서 4-(2-아미노에틸)-6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온을 수득하였다.

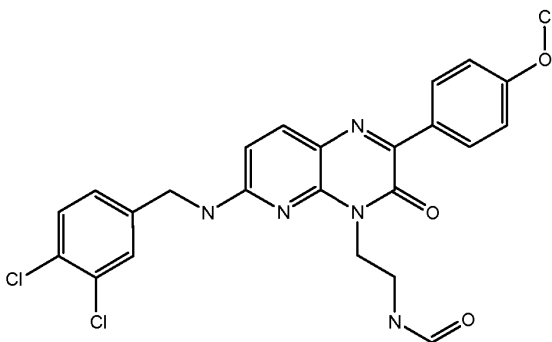
<367> B, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물의 제조

<368> N-[2-(2-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-6-(4-메톡시페닐)-7-옥소(8-하이드로프테리딘-8-일))에틸](tert-부톡시)카르복사미드를 보호기 R¹을 갖는 화학식 I의 다른 화합물로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 4A의 방법을 유사하게 따라 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다.

<369> 실시예 5

<370> 화학식 I의 화합물의 제조

<371> A, W¹이 CH이고, W²가 N이고, R¹이 CH₂CH₂NHCH(O)이고, R²가 3,4-디클로로페닐이며 R³이 4-메톡시페닐인, 화학식 I의 화합물의 제조



<372>

<373> 실시예 4에서 제조한 바와 같은 미정제

4-(2-아미노에틸)-6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노}-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온의 현탁액 (85 mg, 0.17 mmol)을 MeCN (2 mL) 중의 현탁액으로서 디이소프로필에틸아민 (0.07 mL) 및 메틸 포르메이트 (0.6 mL)와 150°C에서 35분 동안 마이크로웨이브 용기에서 반응시켰다. 혼합물의 냉각 후 농축시키고, 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 (디클로로메탄 중 5% MeOH) 황색 고체로서 N-[2-(6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]카르복사미드를 수득하였다.

<374> B. R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물의 제조

<375> 8-(2-아미노에틸)-2-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노}-6-(4-메톡시페닐)-8-하이드로프테리딘-7-온을 말단 R¹ 아미노기를 갖는 화학식 I의 다른 화합물로 임의 치환하거나, 또는 메틸 포르메이트를 다른 R⁵ 유도체로 임의 대체하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 5A의 방법을 유사하게 따라 하기 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다:

<376> N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드;

<377> N-[2-(6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]카르복사미드; 및

<378> N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드.

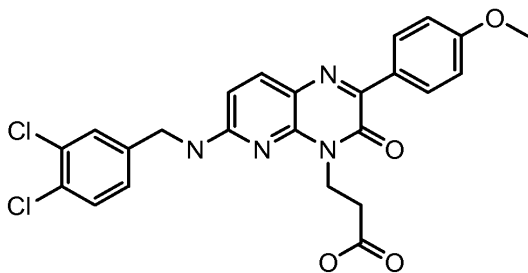
<379> C. R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물의 제조

<380> 8-(2-아미노에틸)-2-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노}-6-(4-메톡시페닐)-8-하이드로프테리딘-7-온을 말단 R¹ 아미노기를 갖는 화학식 I의 다른 화합물로 임의 치환하거나, 또는 메틸 포르메이트를 다른 R⁵ 유도체로 임의 대체하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 5A의 방법을 유사하게 따라 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다.

<381> 실시예 6

<382> 화학식 I의 화합물의 제조

<383> A. W¹이 CH이고, W²가 N이고, R¹이 CH₂CH₂NHCH(O)이고, R²가 3,4-디클로로페닐이며 R³이 4-메톡시페닐인, 화학식 I의 화합물의 제조



<384>

<385> 실시예 3에서 제조된 바와 같은 미정제 출발 물질 에틸 3-(6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로파노에이트 (20 mg, 0.038 mmol)를, LiOH 일수화물 (3.1 mg, 0.077 mmol)과 1:1:1 THF/MeOH/물 혼합물 (20 mL)에서 하룻밤 동안 실온에서 반응시켰다. 반응물을 물로 희석하고 1N HCl을 첨가하여 혼합물을 산성화시켰다. 용액을 EtOAc로 3회 추출하여, 농축 후 황색 고체로서 3-(6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판산을 수득하였다.

<386> B. R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물 제조

<387> 에틸 3-(6-[[3,4-디클로로페닐]메틸]아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로파노에이트를 R¹ 에스테르기를 갖는 화학식 I의 다른 화합물로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실

시에 6A의 방법을 유사하게 따라 하기의 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다:

<388> 4-(6-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부탄산.

<389> C, R¹, R² 및 R³이 다양한, 화학식 I의 화합물 제조

<390> 에틸 3-(6-{[(3,4-디클로로페닐)메틸]아미노}-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로파노에이트를 R¹ 에스테르기를 갖는 화학식 I의 다른 화합물로 임의 치환하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 6A의 방법을 유사하게 따라 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다.

<391> **실시예 7**

<392> 스테아로일-CoA 탈포화효소 억제제의 특징

<393> 재료 및 방법

<394> 재료

<395> PerkinElmer 및 Planta Piloto de Quimica Fina로부터 각각 [³H]스테아로일 CoA 및 스테르콜린산을 획득하였다. 다른 시약의 판매처는 하기와 같다:

재료	회사
[³ H]H ₂ O	PerkinElmer
스테아로일 CoA	Sigma
CoA	Sigma
NADH	Sigma
트리스, 1M	Invitrogen
MgCl ₂	Sigma
BSA	Sigma
DMSO	Sigma
ATP	Sigma
96-웰 플레이트	Corning
바이오비드 SM-2	Bio-Rad

<397> 랫트 간 미세소체의 제조

<398> Ozols (1990) Methods Enzm, 182:225에 기재된 방법에 따라 랫트 간 미세소체를 수집하였다.

<399> 생체 내 실험 (간 관류 및 수집)

<400> 수컷 스프라크 다우리 랫트를 1주 동안 관리 절식 프로토콜에 두어 SCD 효소 활성을 자극하였다. 간 관류 및 수집 전에, 48시간을 교대로 공급과 절식을 시켜, 고탄수화물 식이를 통해 유도되는 SCD 활성을 갖는 SCD 활성을 유도 및 하향 조절하였다.

<401> 랫트를 이소플루란 흡입 마취제로 마취시키고, 차가운 포스페이트 완충 식염수 (PBS)로 관류시키고, 칭량하고, 차가운 균질화 완충액 (250 mM 수크로오스, 10 mM 트리스, 1 mM EDTA, pH 7.6)에서 냉각시켰다.

<402> 간을 미세하게 잘라 균질화 튜브에 두었다. 40 mL의 균질화 완충액을 균질화 튜브에 첨가하고 간을 균질화시키고, 예비 냉각된 SLA-600 TC에서 800G 로터에서 10분 동안 4°C에서 원심분리하였다.

<403> 원심분리 후, 상층액을 수집하고 펠렛을 제거하고 폐기하였다. 이후 상기 상층액을 10,000G로 35분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 상층액을 수집하고 펠렛을 제거하고 폐기하였다. 상층액을, 예비 냉각된 45-Ti 로터에서 130,000G (41,000 RPM)로 90분 동안 4°C에서 추가 원심분리하였다.

<404> 시험관 내 (미세소체 수집)

<405> 이후 상층액을 뽑아내고 수집된 미세소체 펠렛을 25 mL의 글리세롤 PBS (1X PBS 7.4, 20% 글리세롤)에서 세척하

고 4~5 부피의 글리세롤 PBS에서 재현탁시켰다.

<406> 미세소체 제제의 단백질 농도를 BCA 분석법 (Pierce)으로 측정하고, 미세소체를 분취하고 -80℃에서 보관하였다.

<407> 소수성 비드의 제조

<408> 막자 사발 및 막자로 바이오비드를 작은 크기로 연마하고, 300 μM 망으로 여과한 후 3.6% TCA에서 재현탁시켰다.

<409> 원액

<410> 원액 및 이의 보관 조건은 하기와 같다:

용액	보관 조건
20 mg/ml 스테아로일 CoA	-80℃
2.8 mCi/ml [³ H] 스테아로일 CoA	-80℃
CoA	새로 제조
스테르킬린산	새로 제조
0.2 M NADH	-80℃
1 M 트리스, pH 7.2	실온
1 M MgCl ₂	실온
100 mM ATP	-20℃
10% BSA	4℃
10~20 mg/ml 미세소체	-80℃

<412> SCD 분석 완충액

<413> 탈포화효소 분석 완충액에서 SCD를 측정하였다. 상기 분석 완충액은 0.1 M 트리스 완충액, pH 7.2, 2 mM NADH, 4.8 mM ATP, 0.5 mM CoA, 4.8 mM MgCl₂ 및 0.1% BSA를 함유하였다.

<414> SCD 분석법 절차 (Talamo 및 Bloch (1969) Analytical Biochemistry 29:300~304 로부터 변형됨)

<415> 1 μl의 화학식 I의 각 화합물을 낮은 부피 (0.5~10 μl) 다중채널 피펫으로 분석 플레이트에 첨가하였다. DMSO 대조군을 또한 제조하였다. 미세소체를 빠르게 해동시키고, 1~0.1 mg/ml의 농도가 되도록 분석 완충액에 첨가하였다 (분석 최종 0.5~0.05 mg/ml). 이후 분석 완충액 중 50 μl의 미세소체 현탁액을 화학물 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 덮고, 미세소체를 화학물과 함께 30~60분 동안 광학 진탕기에서 50~75 rpm, 실온에서 예비인큐베이션하였다.

<416> 예비인큐베이션 후, 50 μl의 기질 용액 (20 μM 스테아로일 CoA, [³H] 스테아로일 CoA, 74nCi)을 예비인큐베이션된 MilliQ (Millipore) H₂O 중의 미세소체/화학물 현탁액에 첨가하여 반응을 시작하였다. 이후 반응 혼합물을 45분 동안 광학 진탕기에서 50~75 rpm, 실온에서 인큐베이션하였다.

<417> 10 μl의 21% 트리카르복실산 (TCA)을 반응 혼합물에 첨가한 후 광학 진탕기에서 30분 동안 50~75 rpm, 실온에서 인큐베이션한 후, 5분 동안 3700 rpm에서 원심분리하여 반응을 종결시켰다.

<418> H₂O 중 6% 바이오비드 현탁액 50 μl을 반응 혼합물에 첨가하고 분석 플레이트를 밀봉하였다. 바이오비드 혼합물을 광학 진탕기에서 1 내지 24시간 동안, 100~150 rpm, 실온에서 인큐베이션한 후, 상기 혼합물을 2000g에서 5분 동안 원심분리하여 바이오비드를 펠렛화시켰다.

<419> 각각의 웰에서 25 μl의 상층액을 채취하고 검출 플레이트에 옮겼다. 100 μl의 OptiPhase SuperMix 섬광 각테일 (TCA를 중화시키기 위한 충분한 NaOH를 함유함)을 첨가하고, 5분 동안 실온에서 격렬한 진탕 (300~400 rpm)으로 용액을 혼합하였다. MicroBeta 섬광 계수기에서 방사성을 측정하여 화학식 I의 화합물에 대한 활성 및 IC₅₀ 값을 측정하였다. 상기 분석법에서 측정된 본 발명의 많은 화합물에 대한 IC₅₀ 데이터를 표 1에 나타내었다.

<420> 표 1

번호	이름	IC ₅₀ μM
I.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.16
II.	N-[2-(6-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	1.30
III.	N-[2-(6-((3-클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.42
IV.	N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.21
V.	4-(2-아미노에틸)-6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온	2.7
VI.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]카르복사미드	0.10
VII.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.46
VIII.	3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드	0.19
IX.	N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	0.34
X.	N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	9.40
XI.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메틸티오페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.19
XII.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메틸페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.56
XIII.	N-[2-(6-((3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	0.33
XIV.	에틸 3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판오에이트	3.1

<421>

번호	이름	IC ₅₀ μM
XV.	에틸 4-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부타노에이트	5.2
XVI.	4-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)부탄산	7.1
XVII.	3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판산	3.2
XVIII.	3-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)프로판아미드	0.18
XIX.	N-[2-(6-((3,4-디클로로페닐)메틸)아미노)-3-옥소-2-(3-피리딜)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]카르복사미드	0.20
XX.	N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	1.40
XXI.	N-[2-(6-((3-브로모페닐)메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일)에틸]아세트아미드	1.33
XXII.	N-{2-[6-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	0.36
XXIII.	N-{2-[6-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노]-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	0.16
XXIV.	4-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[3,2-b]피라진-3-온	1.20
XXV.	N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((5-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	0.48
XXVI.	N-{2-[2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드	0.04
XXVII.	N-{2-[3-옥소-2-(3-피리딜)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}카르복사미드	0.05
XXVIII.	N-{2-[3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-6-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	1.49

번호	이름	IC ₅₀ μM
XXIX.	N-{2-[2-메틸-3-옥소-6-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸}아세트아미드	0.75
XXX.	N-[2-(6-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-메틸-3-옥소-4-하이드로피리디노[2,3-b]피라진-4-일]에틸]아세트아미드	0.25
XXXI.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-2-옥소-3-(3-피리딜)하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐]에틸]아세트아미드	2.25
XXXII.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-메틸페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐]에틸]아세트아미드	0.57
XXXIII.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐]에틸]아세트아미드	0.27
XXXIV.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-클로로페닐)-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐]에틸]아세트아미드	0.36
XXXV.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-메틸-2-옥소하이드로피리디노[3,4-b]피라지닐]에틸]아세트아미드	0.44
XXXVI.	N-[2-(7-{{3,4-디클로로페닐}메틸}아미노)-3-(4-메톡시페닐)-2-옥소하이드로퀴녹살리닐]에틸]아세트아미드	0.11
XXXVII.	N-{2-[3-(4-메톡시페닐)-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.093
XXXVIII.	N-{2-[2-옥소-3-(3-피리딜)-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.28
XXXIX.	N-{2-[3-(4-메틸페닐)-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.027
XL.	N-{2-[3-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.11
XLI.	N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.16
XLII.	(N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}카르바모일)메틸 아세테이트	0.18
XLIII.	2-하이드록시-N-{2-[3-메틸-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.16

<423>

번호	이름	IC ₅₀ μM
XLIV.	N-{2-[3-(4-에틸페닐)-2-옥소-7-({3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}아미노)하이드로퀴녹살리닐]에틸}아세트아미드	0.042
XLV.	N-(2-{3-(3,4-디클로로페닐)-2-옥소-7-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]하이드로퀴녹살리닐]에틸)아세트아미드	1.75

<424>