

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0044791
(43) 공개일자 2014년04월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 231/56 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7023663

(22) 출원일자(국제) 2012년02월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2013년09월06일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/071017

(87) 국제공개번호 WO 2012/106995

국제공개일자 2012년08월16일

(30) 우선권주장

11154188.4 2011년02월11일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션

미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126

머크 샤프 앤 도메 비.브이.

네덜란드 하아렘 2031 비엔 와더웨그 39

(72) 발명자

카스텐스, 빌럼 프레더리크 요한

네덜란드 5351 엠베이 베르헴 도터블뤼 28

스텔트, 마리오 반 데르

네덜란드 3511 에이테이 위트레흐트 스테렌보스
41

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

심미성, 양영준, 양영환

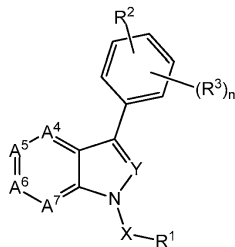
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 ROR감마T 억제제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 ROR감마T-매개 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

칼스, 요스

네덜란드 5342 에이엘 오스 이레네라안 30

아제베두, 리타 코르페 레알 곤칼베스

네덜란드 5221 엘베이 스테르토헤보스 오베론 14

바, 케네스 제이

미국 02116 매사추세츠 보스턴 넘버 7 커먼웰스 에비뉴 261

장, 홍권

미국 02460 매사추세츠 뉴턴 타운 하우스 드라이브 8

베르시스, 리차드 토마스

중국 200040 상하이 스먼 #2 로드 2504 빌딩 1 아파트먼트 2504

장, 등산

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 장장 하이테크 파크 하레이 로드 965 빌딩 넘버10 상하이 캄파트너 코., 엘티디.

완, 샤오방

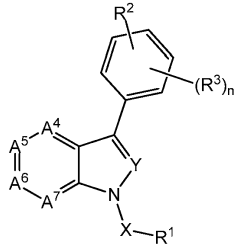
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 장장 하이테크 파크 하레이 로드 965 빌딩 넘버10 상하이 캄파트너 코., 엘티디.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 C(O), SO 또는 SO₂이고;

Y는 CH 또는 N이고;

n = 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

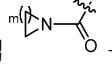
A⁴-A⁷은 각각 독립적으로 N 또는 CR⁴, CR⁵, CR⁶ 또는 CR⁷이며, 단, 4개의 위치 A⁴-A⁷ 중 최대 2개가 동시에 N일 수 있고;

R¹은 (i) (C₃₋₇)시클로알킬 또는 (C₃₋₅)헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨); (ii) (C₂₋₉)헤테로아릴 (이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨); 또는 (iii) (C₆₋₁₄)아릴 (이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨)이고;

R²는 C(O)OH, 5-테트라졸릴, HOC(CF₃)₂, C(O)OH(C₁₋₁₀)알킬, (C₁₋₁₀)알킬술폰시아미노카르보닐; 또는 카르바모일이고;

R³은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, (C₁₋₃)알킬C(O)O-, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시이고, 여기서 (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₄)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

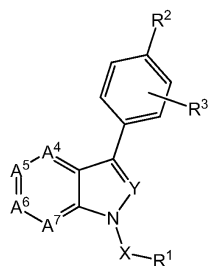
R⁴-R⁷은 독립적으로 H, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시, (C₁₋₄)알킬, (C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐 또는 아미노(C₁₋₄)알킬 (여기서, (C₁₋₃)알콕시, (C₁₋₄)알킬, (C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐 및 아미노(C₁₋₄)알킬은 1개 이상의 할로젠, 히드록

실 또는 (C₁₋₃)알콕시로 임의로 치환됨); 또는 화학식  을 갖는 기 (이는 (C₁₋₁₀)알킬, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시 중 1개 이상으로 임의로 치환되고, 식 중 m은 1, 2, 3 또는 4임)이다.

청구항 2

하기 화학식 Ia에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

X는 C(O), SO 또는 SO₂를 나타내고;

Y는 CH 또는 N이고;

A⁴-A⁷은 각각 독립적으로 N 또는 CR⁴, CR⁵, CR⁶ 또는 CR⁷이며, 단, 4개의 위치 A⁴-A⁷ 중 최대 2개가 동시에 N일 수 있고;

R¹은 (C₃₋₇)시클로알킬 또는 (C₃₋₅)헤테로시클로알킬이고, 이들 둘 다는 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, H₂NC(O)-, 또는 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되거나; 또는

R¹은 (C₂₋₉)헤테로아릴이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, 또는 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되거나; 또는

R¹은 (C₆₋₁₄)아릴이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, 또는 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

R²는 C(O)OH, 5-테트라졸릴 또는 HOC(CF₃)₂이고;

R³은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로 또는 (C₁₋₄)알킬로부터 선택되고, 이는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

R⁴-R⁷은 독립적으로 H, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시, (C₁₋₄)알킬이고, 이는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다.

청구항 3

제1항에 있어서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷이 (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷; (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷; 및 (iii) CR⁴, N, CR⁶, CR⁷로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷이 (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷, 또는 (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷이고; Y가 N인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

X가 C(O) 또는 SO₂이고;

R¹이 (i) (C₃₋₇)시클로알킬 또는 (C₃₋₅)헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 (C₁₋₄)알킬 또는 할로겐으로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환됨); (ii) (C₂₋₉)헤테로아릴 (이는 할로겐, 아미노 또는 (C₁₋₄)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환됨); 또는 (iii) (C₆₋₁₄)아릴 (이는 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환됨)인

화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

R¹이 (C₂₋₉)헤테로아릴 또는 (C₆₋₁₄)아릴이고, 이들 둘 다는 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 것인

화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R¹이 페닐, 나프틸, 피리디닐, 퀴놀리닐, 벤조옥사디아졸릴, 티오펜릴 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R¹이 페닐이고, 이는 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 것인 화합물.

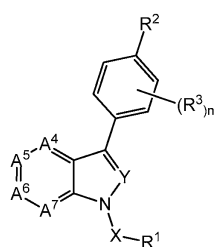
청구항 9

제8항에 있어서, R²가 C(O)OH인 화합물.

청구항 10

제3항에 있어서, 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

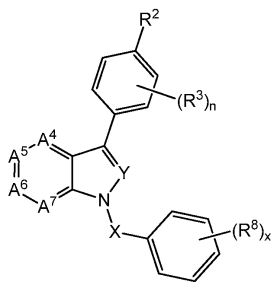
<화학식 Ib>



청구항 11

제10항에 있어서, 하기 화학식 Ic를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 Ic>



상기 식에서,

X는 C(O) 또는 SO₂이고;

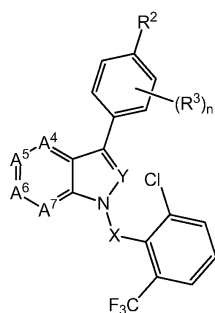
R⁸은 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

x는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 하기 화학식 Id를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

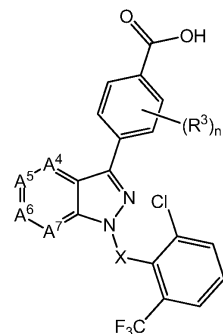
<화학식 Id>



청구항 13

제12항에 있어서, 하기 화학식 Ie를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 Ie>



청구항 14

제1항에 있어서,

- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-5-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-7-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산;
- 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)페닐)프로판-2-올;
- 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(3,5-디클로로이소니코티노일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-브로모벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-(메톡시카르보닐)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(시클로헥산카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-브로모-6-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,4,6-트리클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,6-디메틸벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-에톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,3-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-메틸-6-니트로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(퀴놀린-8-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-브로모페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,5-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(3-클로로-2-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,3-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2,3,4-트리클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- 4-(1-(나프탈렌-1-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(1-(2,6-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-시아노-5-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조산;
 4-(1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산;
 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-클로로페닐술포닐)-1H-인다졸;
 메틸 3-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)티오펜-2-카르복실레이트;
 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(2-브로모-4-플루오로페닐술포닐)-1H-인다졸;
 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-브로모-5-클로로티오펜-2-일술포닐)-1H-인다졸;
 4-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)-3,5-디메틸이속사졸;
 (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논;
 (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,3-디클로로페닐)메타논;
 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(4-플루오로-3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)메타논;
 3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 2-(3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산;
 2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산;
 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤즈아미드;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-5-메틸벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메틸벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-메톡시벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-메틸벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메톡시벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,5-디메톡시벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-시아노벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,3-디플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,5-디플루오로벤조산;
 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-메톡시벤조산;
 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;
 3-플루오로-4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
 2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)페닐)아세트산;
 (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메탄올;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-메틸벤조산;
 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시벤조산;
 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2,5-디플루오로벤조산;
 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-히드록시벤조산;
 4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 3-플루오로-4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(메톡시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-1H-인다졸-6-카르복실산;
 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 나트륨
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-메톡시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(4-히드록시부틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오

로벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;

2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;

나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조에이트;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-6-히드록시벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-히드록시벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-히드록시벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,6-디플루오로-2-히드록시벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-히드록시벤조산;

2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;

4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(디플루오로 메틸)벤조산; 및

4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-시아노-1H-인다졸-3-일)벤조산

으로부터 선택된 화합물.

청구항 15

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료 활성제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

레티노산 수용체-관련 고아 수용체 감마 t (ROR감마T)에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 18

대상체에서 ROR감마T에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기에 효과적인 양의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ROR감마T에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 질환 또는 상태가 자가면역 질환 또는 염증성 질환인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 질환 또는 상태가 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 크론병, 건선, 류마티스 관절염, 천식, 골

관절염, 가와사키병, 하시모토 갑상선염 또는 점막 리슈마니아증인 방법.

명세서

배경 기술

- [0001] 항원-제시 세포에 의한 활성화시, 나이브 T 헬퍼 세포는 클론 확장을 경험하고, 궁극적으로 시토카인 분비 이펙터 T 세포, 예컨대 Th1 및 Th2 하위유형으로 분화할 것이다. 점막 표면에서 박테리아 및 진균에 대한 면역을 제공하는데 있어서 주요한 역할을 수행하는 제3의 특징적 이펙터 하위세트가 확인되었다 (문헌 [Kastelein et al., Annu. Rev. Immunol. 25: 221-242, 2007]). 이러한 이펙터 T 헬퍼 세포 하위세트는 다량의 IL-17/F, IL-21 및 IL-22를 생성하는 그의 능력을 기준으로 구분될 수 있고, Th17로 명명된다 (문헌 [Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361: 888-898, 2009]).
- [0002] 다양한 T 헬퍼 하위세트는 계통 특이적 마스터 전사 인자의 발현을 특징으로 한다. Th1 및 Th2 이펙터 세포는 각각 Tbet 및 GATA3을 발현한다. 레티노산 수용체-관련 고아 수용체 (ROR)의 흥선세포/T 세포 특이적 변이체, 즉 ROR감마T는 Th17 세포에서 고도로 발현된다 (문헌 [He et al., Immunity 9: 797-806, 1998]). ROR감마T는 핵 호르몬 수용체 슈퍼패밀리에 속한다 (문헌 [Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 1976-1983, 1994]). ROR감마T는 N-말단 처음 21개 아미노산이 결핍된 ROR감마의 말단절단 형태이고, 다양한 조직 (심장, 뇌, 신장, 폐, 간 및 근육)에서 발현되는 ROR감마와 달리, 림프계 세포 및 배아 림프성 조직 유도제 세포에서 독점적으로 발현된다 (문헌 [Sun et al., Science 288: 2369-2372, 2000; Eberl et al., Nat Immunol. 5: 64-73, 2004]).
- [0003] ROR감마T 오픈 리딩 프레임을 GFP로 대체한 이형접합 녹-인(knock-in) 마우스를 이용하는 연구는 소장 고유관 (LP)에 있는 CD4+ T 세포 중 대략 10%에서 Th17 시토카인 IL-17/F 및 IL-22를 공-발현하는 GFP의 구성적 발현을 나타내었다. ROR감마T가 결핍된 마우스에서, Th17 세포의 수는 LP에서 현저하게 감소하고, CD4+ T 세포의 시험관내 자극은 Th17 분극화 조건 하에 IL-17 발현의 극적인 감소를 야기하였다. 이러한 결과는 나이브 CD4+ T 세포에서 IL-17/F 및 IL-22의 유도를 야기하는 ROR감마T 강제 발현을 통해 추가로 입증되었다 (문헌 [Ivanov et al., Cell 126: 1121-1133, 2006]). 종합하면, Th17 계통의 분화 및 안정화에서 ROR감마T의 중요성이 입증되었다. 또한, ROR 패밀리 구성원인 ROR알파는 Th17 분화 및 안정화에 관여하는 것으로 입증되었다 (문헌 [Yang et al., Immunity 28: 29-39, 2008]).
- [0004] 최근에, ROR감마T는 비-Th17 림프성 세포에서도 결정적인 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 이들 연구에서, ROR감마T는 Thy1, SCA-1 및 IL-23R 단백질을 발현하는 선천성 림프성 세포에서 결정적으로 중요하였다. 이들 선천성 림프성 세포에 의존적인 마우스 결장염 모델에서 ROR감마의 유전자 파괴는 결장염 발병을 예방하였다 (문헌 [Buonocore et al., Nature 464: 1371-1375, 2010]). 또한, ROR감마T는 다른 비-Th17 세포, 예컨대 비만 세포에서 결정적 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Hueber et al., J. Immunol. 184: 3336-3340, 2010]). 최종적으로, ROR감마T 발현 및 Th17-유형의 시토카인 분비는 림프성 조직 유도제 세포, NK T-세포, NK 세포 (문헌 [Eberl et al., Nat. Immunol. 5: 64-73, 2004]) 및 감마-델타 T-세포 (문헌 [Sutton et al., Nat. Immunol. 31: 331-341, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009])에 대해 보고되었으며, 이는 세포의 이들 하위유형에서 ROR감마T에 대한 중요한 기능을 시사한다.
- [0005] IL-17 생성 세포 (Th17 또는 비-Th17 세포 중 어느 하나)의 역할을 기준으로, ROR감마T는 여러 질환의 발병기전에서 주요 매개자로서 확인되었다 (문헌 [Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009; Annunziato et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5: 325-331, 2009]). 이것은 자가면역 질환을 대표하는 여러 질환 모델을 이용하여 확인되었다. 마우스에서 ROR감마 유전자의 유전자 절제는 실험적 자가면역 질환, 예컨대 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE) 및 결장염의 발병을 예방하였다 (문헌 [Ivanov et al., Cell 126:1121-33, 2006; Buonocore et al., Nature 464: 1371-1375, 2010]).
- [0006] Th17-세포 및 다른 비-Th17 세포에서 결정적 매개자이기 때문에, ROR감마T의 억제제는 자가면역 질환, 예컨대 이에 제한되지 않지만, 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 크론병 및 천식에 대한 유익한 효과를 갖는 것으로 예상된다 (문헌 [Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5: 325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009]). ROR감마T의 억제는 또한 Th17 세포의 증가된 수준 및/또는 Th17 특징 시토카인, 예컨대 IL-17, IL-22 및 IL-23의 상승된 수준을 특징으로 하는 다른 질환에서도 유익할 수 있다. 이러한 질환의 예는 가와사키병 (문헌 [Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162: 131-137, 2010]) 및 하시모토 갑상선염 (문헌 [Figuroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95: 953-62, 2010]).

0])이다. 또 다른 예는 감염성 질환, 예컨대 비제한적으로 점막 리슈마니아증 (문헌 [Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40: 2830-2836, 2010])을 포함한다. 각각의 상기 예에서 억제제는 ROR알파의 동시 억제에 의해 증진될 수 있다.

[0007] ROR감마T를 조절하는 화합물이 보고되어 있다. 효능제의 예는 T0901317 및 SR 1078을 포함한다 (문헌 [Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010]). 또한, 길항제, 예컨대 7-산소화 스테롤 (문헌 [Wang et al., J. Biol. Chem. 285: 5013-5025, 2009]) 및 EP2181710 A1에 기재된 화합물이 보고된 바 있다.

[0008] 전 세계적으로 수백만명의 환자가 수많은 면역 및 염증성 장애를 계속적으로 앓고 있다. 이러한 장애를 치료하는데 있어서 유의한 발전이 이루어졌지만, 예를 들어 해로운 부작용 또는 불충분한 효능으로 인해, 현행 요법이 모든 환자에 대해 만족스러운 결과를 제공하지는 않는다. 보다 우수한 요법을 필요로 하는 한 예시적인 면역 장애는 건선이다. 다양한 치료제가 건선을 치료하기 위한 시도로 개발되었다. 그러나, 건선에 대한 종래 요법은 종종 독성 부작용을 갖는다. 더 우수한 치료를 필요로 하는 예시적인 염증성 장애는 류마티스 관절염이다. 다수의 치료제는 이 장애를 치료하기 위한 시도로 개발되었다. 그러나, 일부의 환자는 현행 요법에 대한 내성이 발생하였다.

[0009] 따라서, 면역 장애 및 염증성 장애에 대한 개선된 치료에 대한 필요가 존재한다. 본 발명은 이 필요를 다루고, 다른 관련 장점을 제공한다.

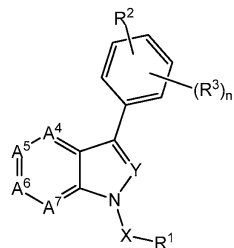
발명의 내용

[0010] 본 발명은 ROR감마T를 억제하는 화합물, ROR감마T-매개 질환 또는 상태, 특히 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료를 위한 그의 용도, 뿐만 아니라 이러한 화합물 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] X는 C(O), SO 또는 SO₂이고;

[0016] Y는 CH 또는 N이고;

[0017] n = 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0018] A⁴-A⁷은 각각 독립적으로 N 또는 CR⁴, CR⁵, CR⁶ 또는 CR⁷이며, 단, 4개의 위치 A⁴-A⁷ 중 최대 2개가 동시에 N일 수 있고;


[0019] R¹은 (i) (C₃₋₇)시클로알킬 또는 (C₃₋₅)헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨); (ii) (C₂₋₉)헤테로아릴 (이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨); 또는 (iii) (C₆₋₁₄)아릴 (이는 할로젠, 아

미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $H_2NC(O)-$, (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환됨)이고;

[0020] R^2 는 $C(O)OH$, 5-테트라졸릴, $HOC(CF_3)_2$, $C(O)OH(C_{1-10})$ 알킬, (C_{1-10}) 알킬술폰시아미노카르보닐; 또는 카르바모일이고;

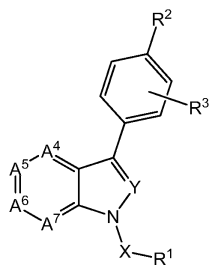
[0021] R^3 은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, (C_{1-3}) 알킬 $C(O)O-$, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-4}) 알콕시이고, 여기서 (C_{1-4}) 알킬 및 (C_{1-4}) 알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0022] R^4-R^7 은 독립적으로 H, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시, (C_{1-4}) 알킬, (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐 또는 아미노 (C_{1-4}) 알킬 (여기서, (C_{1-3}) 알콕시, (C_{1-4}) 알킬, (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐 및 아미노 (C_{1-4}) 알킬은 1개 이상의 할로젠, 히드록

실 또는 (C_{1-3}) 알콕시로 임의로 치환됨); 또는 화학식  을 갖는 기 (이는 (C_{1-10}) 알킬, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시 중 1개 이상으로 임의로 치환되고, 식 중 m은 1, 2, 3 또는 4임)이다.

[0023] 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0024] <화학식 Ia>



[0025]

상기 식에서,

[0027] X는 $C(O)$, SO 또는 SO_2 를 나타내고;

[0028] Y는 CH 또는 N이고;

[0029] A^4-A^7 은 각각 독립적으로 N 또는 CR^4 , CR^5 , CR^6 또는 CR^7 이며, 단, 4개의 위치 A^4-A^7 중 최대 2개가 동시에 N일 수 있고;

[0030] R^1 은 (C_{3-7}) 시클로알킬 또는 (C_{3-5}) 헤테로시클로알킬이고, 이들 둘 다는 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, $H_2NC(O)-$, 또는 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나; 또는

[0031] R^1 은 (C_{2-9}) 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $H_2NC(O)-$, 또는 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나; 또는

[0032] R^1 은 (C_{6-14}) 아릴이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $H_2NC(O)-$, 또는 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (디) (C_{1-6}) 알킬아미노카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

- [0033] R^2 는 $C(O)OH$, 5-테트라졸릴 또는 $HOC(CF_3)_2$ 이고;
- [0034] R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로 또는 (C_{1-4}) 알킬로부터 선택되고, 이는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;
- [0035] R^4-R^7 은 독립적으로 H, 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시, (C_{1-4}) 알킬이고, 이는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0036] 화학식 I 및 Ia의 화합물의 제1 실시양태는 A^4, A^5, A^6, A^7 이 (i) CR^4, CR^5, CR^6, CR^7 ; (ii) N, CR^5, CR^6, CR^7 ; (iii) CR^4, N, CR^6, CR^7 ; (iv) CR^4, CR^5, N, CR^7 ; (v) CR^4, CR^5, CR^6, N ; (vi) N, N, CR^6, CR^7 ; (vii) CR^4, N, N, CR^7 ; (viii) CR^4, CR^5, N, N ; (ix) N, CR^5, N, CR^7 ; (x) CR^4, N, CR^6, N ; 및 (xi) N, CR^5, CR^6, N 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0037] 제1 실시양태의 하위세트는 A^4, A^5, A^6, A^7 이 (i) CR^4, CR^5, CR^6, CR^7 ; (ii) N, CR^5, CR^6, CR^7 ; 및 (iii) CR^4, N, CR^6, CR^7 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0038] 제1 실시양태의 제2 하위세트는 A^4, A^5, A^6, A^7 이 (i) CR^4, CR^5, CR^6, CR^7 , 또는 (ii) N, CR^5, CR^6, CR^7 이고; Y이 N인 화합물이다.
- [0039] 제1 실시양태의 제3 하위세트는
- [0040] X가 $C(O)$ 또는 SO_2 이고;
- [0041] R^1 이 (i) (C_{3-7}) 시클로알킬 또는 (C_{3-5}) 헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 (C_{1-4}) 알킬 또는 할로젠으로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환됨); (ii) (C_{2-9}) 헤테로아릴 (이는 할로젠, 아미노 또는 (C_{1-4}) 알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환됨); 또는 (iii) (C_{6-14}) 아릴 (이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 및 (C_{1-3}) 알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환됨)인
- [0042] 화합물이다.
- [0043] 제1 실시양태의 제4 하위세트는 R^1 이 (C_{2-9}) 헤테로아릴 또는 (C_{6-14}) 아릴이고, 이들 둘 다는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 및 (C_{1-3}) 알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 것인 화합물이다.
- [0044] 제1 실시양태의 제5 하위세트는 R^1 이 (C_{6-14}) 아릴이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, 또는 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 이들 모두는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 것인 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0045] 제1 실시양태의 제6 하위세트는 R^1 이 페닐, 나프틸, 피리디닐, 퀴놀리닐, 벤조옥사디아졸릴, 티오펜일 또는 이속사졸릴이고, 이들 각각은 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 또는 (C_{1-3}) 알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐, (C_{1-4}) 알킬 및 (C_{1-3}) 알콕시는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 것인 화합물이다.
- [0046] 제1 실시양태의 제7 하위세트는 R^1 에서의 (C_{6-14}) 아릴이 페닐인 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물이다.
- [0047] 제1 실시양태의 제8 하위세트는 R^1 이 페닐이고, 이는 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, (C_{1-3}) 알콕시

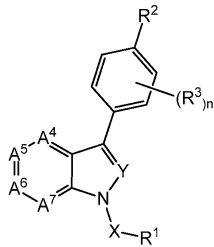
카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 것인 화합물이다.

[0048] 제1 실시양태의 제9 하위세트는 R²가 C(O)OH인 화합물이다.

[0049] 본 발명의 제10 하위세트는 Y가 N인 화학식 I 및 Ia에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0050] 화학식 I의 화합물의 제2 실시양태는 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0051] <화학식 Ib>

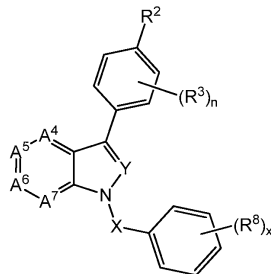


[0052]

[0053] 상기 식에서, A⁴⁻⁷, R¹⁻³, X, Y 및 n은 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0054] 화학식 I의 화합물의 제3 실시양태는 하기 화학식 Ic를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0055] <화학식 Ic>



[0056]

[0057] 상기 식에서,

[0058] X는 C(O) 또는 SO₂이고;

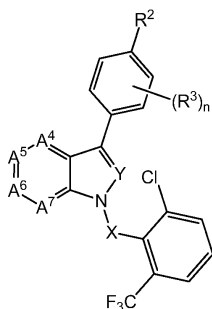
[0059] R⁸은 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, H₂NC(O)-, (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시로부터 선택되고, 여기서 (C₁₋₃)알콕시카르보닐, (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₃)알콕시는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0060] x는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0061] A⁴⁻⁷, R¹⁻³, Y 및 n은 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0062] 화학식 I의 화합물의 제4 실시양태는 하기 화학식 Id를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0063] <화학식 Id>

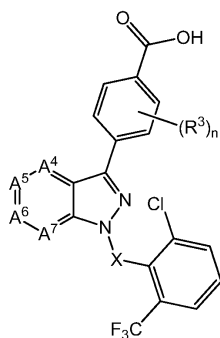


[0064]

[0065] 상기 식에서, A^4-A^7 , R^2 , R^3 , X, Y 및 n은 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0066] 화학식 I의 화합물의 제5 실시양태는 하기 화학식 Ie를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0067] <화학식 Ie>



[0068]

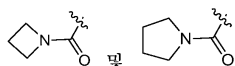
[0069] 상기 식에서, A^4-A^7 , R^3 , X 및 n은 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0070] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie의 화합물의 추가 실시양태는

[0071] R^4 가 H, 할로젠, 아미노, 및 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 (C_{1-4})알킬로부터 선택되고;

[0072] R^5 가 H이고;

[0073] R^6 이 H, 디메틸아미노카르보닐, $-CH_2NH_2$, 시아노,



[0074]

[0075]로부터 선택되고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠, 히드록실, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ 또는 메톡시로 임의로 치환되고;

[0076] R^7 이 H 및 할로젠으로부터 선택된 것인

[0077] 화합물이다.

[0078] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 및 Ie의 화합물의 추가 실시양태는 R^4 , R^5 및 R^7 중 1개가 수소 이외의 것인 화합물이다.

[0079] 본 발명은 또한 상기 본원에 정의된 본 발명의 다양한 측면에서 A^1 내지 A^4 , R^1 내지 R^8 , X, Y, n 및 x에 대한 모든 구체적인 정의 및 모든 치환기 군이 화학식 I의 화합물의 정의 내에서 임의의 조합으로 발생하는 그러한 화합물에 관한 것이다.

[0080] 본 발명의 화합물의 비제한적 예는 다음을 포함한다:

- [0081] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0082] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-5-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0083] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-7-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0084] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0085] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0086] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0087] 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0088] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0089] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산;
- [0090] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)페닐)프로판-2-올;
- [0091] 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0092] 4-(1-(3,5-디클로로이소니코티노일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0093] 4-(1-(2-브로모벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0094] 4-(1-(2-(메톡시카르보닐)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0095] 4-(1-(시클로헥산카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0096] 4-(1-(2-브로모-6-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0097] 4-(1-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0098] 4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0099] 4-(1-(2,4,6-트리클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0100] 4-(1-(2,6-디메틸벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0101] 4-(1-(2-에톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0102] 4-(1-(2,3-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0103] 4-(1-(2-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0104] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0105] 4-(1-(2-메틸-6-니트로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0106] 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0107] 4-(1-(퀴놀린-8-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0108] 4-(1-(2-브로모페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0109] 4-(1-(2,5-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0110] 4-(1-(3-클로로-2-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0111] 4-(1-(2,3-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0112] 4-(1-(2,3,4-트리클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0113] 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0114] 4-(1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0115] 4-(1-(나프탈렌-1-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0116] 4-(1-(2,6-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;

- [0117] 4-(1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0118] 4-(1-(2-시아노-5-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0119] 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0120] 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조산;
- [0121] 4-(1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산;
- [0122] 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-클로로페닐술포닐)-1H-인다졸;
- [0123] 메틸 3-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)티오펜-2-카르복실레이트;
- [0124] 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(2-브로모-4-플루오로페닐술포닐)-1H-인다졸;
- [0125] 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-브로모-5-클로로티오펜-2-일술포닐)-1H-인다졸;
- [0126] 4-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)-3,5-디메틸이속사졸;
- [0127] (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,6-디클로로페닐)메타논;
- [0128] (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,3-디클로로페닐)메타논;
- [0129] 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0130] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0131] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0132] 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0133] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0134] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0135] 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0136] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0137] (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(4-플루오로-3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)메타논;
- [0138] 3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0139] 2-(3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산;
- [0140] 2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산;
- [0141] 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0142] 나트륨 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0143] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤즈아미드;
- [0144] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-5-메틸벤조산;
- [0145] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메틸벤조산;
- [0146] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-메톡시벤조산;
- [0147] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
- [0148] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트;
- [0149] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-메틸벤조산;
- [0150] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메톡시벤조산;
- [0151] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산;

- [0152] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산;
- [0153] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,5-디메톡시벤조산;
- [0154] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-시아노벤조산;
- [0155] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,3-디플루오로벤조산;
- [0156] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,5-디플루오로벤조산;
- [0157] 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로벤조산;
- [0158] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-메톡시벤조산;
- [0159] 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;
- [0160] 3-플루오로-4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0161] 4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0162] 3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0163] 2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)페닐)아세트산;
- [0164] (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메탄올;
- [0165] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-메틸벤조산;
- [0166] 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0167] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-플루오로벤조산;
- [0168] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시벤조산;
- [0169] 2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로벤조산;
- [0170] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2,5-디플루오로벤조산;
- [0171] 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-히드록시벤조산;
- [0172] 4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0173] 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0174] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0175] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산;
- [0176] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트;
- [0177] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0178] 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0179] 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0180] 나트륨 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0181] 4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0182] 3-플루오로-4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0183] 4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0184] 4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0185] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-메톡시-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0186] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산;

- [0187] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0188] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0189] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0190] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0191] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0192] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0193] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(메톡시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0194] 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-1H-인다졸-6-카르복실산;
- [0195] 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0196] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0197] 나트륨
4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0198] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0199] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0200] 나트륨
4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트;
- [0201] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0202] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트;
- [0203] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
- [0204] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0205] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산;
- [0206] 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0207] 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0208] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0209] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0210] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-메톡시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0211] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0212] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(4-히드록시부틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0213] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0214] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0215] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-메톡시에틸)(메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;

- [0216] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0217] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0218] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0219] 4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0220] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;
- [0221] 2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0222] 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조에이트;
- [0223] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-6-히드록시벤조산;
- [0224] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-히드록시벤조산;
- [0225] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-히드록시벤조산;
- [0226] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,6-디플루오로-2-히드록시벤조산;
- [0227] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-히드록시벤조산;
- [0228] 2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산;
- [0229] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산;
- [0230] 4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산;
- [0231] 4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0232] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(디플루오로 메틸)벤조산; 및
- [0233] 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-시아노-1H-인다졸-3-일)벤조산.
- [0234] 본원에 사용된 용어는 그의 통상적인 의미를 가지며, 이러한 용어의 의미는 그의 각각의 경우에서 독립적이다. 그럼에도 불구하고, 달리 명시된 경우를 제외하고는, 하기 정의는 명세서 및 특허청구범위 전체에 걸쳐 적용된다. 화학 명칭, 일반 명칭 및 화학 구조는 상호교환가능하게 사용되어 동일한 구조를 기재할 수 있다. 화학적 화합물이 화학 구조 및 화학 명칭을 둘 다 사용하여 지칭되고 구조와 명칭 사이에 모호성이 존재하면, 구조가 우세하다. 달리 나타내지 않는 한, 이들 정의는 용어가 그 자체로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는지의 여부와 관계없이 적용된다. 따라서, "알킬"의 정의는 "알킬" 뿐만 아니라 "히드록시알킬", "플루오로알킬", "알콕시" 등의 "알킬" 부분에 적용된다.
- [0235] 본원 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 하기 용어는, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:
- [0236] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 다양한 실시양태에서, 알킬 기는 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1 - C_6 알킬) 또는 1 내지 3개의 탄소 원자 (C_1 - C_3 알킬)를 함유한다. 알킬 기의 비제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 네오펜틸을 포함한다. 한 실시양태에서, 알킬 기는 선형이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬 기는 분지형이다.
- [0237] 달리 명시되지 않는 한, "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는, 모든 이성질체를 비롯한 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하고; 예를 들어, " C_{1-6} 알킬" (또는 " C_1 - C_6 알킬")은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. "알킬렌"은, 명시된 개수의 탄소를 갖고 두 말단 끝쇄 부착을 갖는, 모든 이성질체를 비롯한 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하고; 예를 들어, 용어 "A- C_4 알킬렌-B"는, 예를 들어 A- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -B, A- CH_2 - CH_2 -CH(CH₃)- CH_2 -B, A- CH_2 -CH(CH₂CH₃)-B, A- CH_2 -C(CH₃)(CH₃)-B 등을 나타낸다. "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 명시된 개수의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 기를 나타내고; 예를 들어 " C_1 - C_6 알콕시"는 -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₅CH₃ 등을 포함한다.

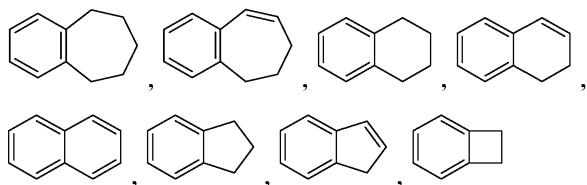
[0238] 단지 "비치환된" 또는 단지 "치환된"으로 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 비치환되거나, 또는 각각의 탄소 원자 상에서 1 내지 3개의 치환기로, 할로, C_1-C_{20} 알킬, CF_3 , NH_2 , $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, NO_2 , 옥소, CN , N_3 , $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})S(O)_{0-2}-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})S(O)_{0-2}(C_0-C_6 \text{ 알킬})-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})C(O)NH-$, $H_2N-C(NH)-$, $H_2N-C(O)(NH)-$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})CF_3$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})C(O)-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})OC(O)-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})O(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})C(O)_{1-2}(C_0-C_6 \text{ 알킬})-$, $(C_0-C_6 \text{ 알킬})OC(O)NH-$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $NHC(O)OC_1-C_6 \text{ 알킬}$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬})NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클릴알킬, 할로-아릴, 할로-아르알킬, 할로-헤테로사이클, 할로-헤테로시클릴알킬, 시아노-아릴, 시아노-아르알킬, 시아노-헤테로사이클 및 시아노-헤테로시클릴알킬로 치환된다.

[0239] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄소 쇄를 의미한다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,4-헥사디에닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0240] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄소 쇄를 의미한다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로파르길, 1-프로피닐, 2-부티닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0241] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클" (및 그의 변형, 예컨대 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릴")은, 달리 나타내지 않는 한, (i) C_3 내지 C_8 모노시클릭, 포화 또는 불포화 고리, 또는 (ii) C_7 내지 C_{12} 비시클릭 포화 또는 불포화 고리계를 지칭한다. (ii)의 각각의 고리는 결합을 통해 부착되거나, 또는 다른 고리에 융합 (스피로융합 포함)되고, 각각의 고리는 포화 또는 불포화된 것이다. 카르보사이클은 임의의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다.

[0242] 포화 카르보시클릭은 전체 고리계 (모노- 또는 폴리시클릭)가 포화된 것인 카르보사이클의 하위세트를 형성한다. 포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리는 또한 시클로알킬 고리, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸 등으로 지칭된다. 융합된 비시클릭 카르보사이클은, 각각의 고리가 포화 또는 불포화된 것이고 2개의 인접한 탄소 원자 (또는 스피로융합의 경우에, 1개의 탄소 원자)가 고리계 내의 각각의 고리에 의해 공유된 것인 C_7 내지 C_{10} 비시클릭 고리계인 카르보사이클의 추가 하위세트이다. 포화 비시클릭 카르보사이클은 고리 둘 다가 포화인 것이다. 불포화 비시클릭 카르보사이클은, 1개의 고리가 불포화된 것이고, 다른 것이 불포화 또는 포화된 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 카르보사이클은 비치환되거나, 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, 할로젠, NH_2 또는 OH 로 치환된다. 융합된 비시클릭 불포화 카르보사이클의 하위세트는 1개의 고리가 벤젠 고리이고 다른 고리가 포화 또는 불포화된 것인 그러한 비시클릭 카르보사이클이며, 임의의 탄소 원자를 통해 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. 이 하위세트의 대표적인 예는 다음을 포함한다.



[0243]

[0244] 방향족 카르보사이클은 카르보사이클의 또 다른 하위세트를 형성한다. 용어 "아릴"은 방향족 모노- 및 폴리-카르보시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 폴리고리계 내의 개별 카르보시클릭 고리는 융합되거나 또는 단일 결합을 통해 서로에 부착된다. 적합한 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 비페닐을 포함한다.

[0245] 용어 "시클로알킬"은 규정된 전체 고리 탄소 원자를 갖는 알칸의 시클릭 고리; 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 의미한다.

[0246] 용어 "헤테로사이클" (및 그의 변형, 예컨대 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴")은 광범위하게 (i) 안정한 4- 내지 8-원의 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리, 또는 (ii) 안정한 7- 내지 12-원 비시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 (ii)의 각각의 고리는 다른 고리에 결합을 통해 부착되거나 또는 그에 융합되며 (스피로융합 포함), 각각의 고리는 포화 또는 불포화된 것이고, 모노시클릭 고리 또는 비시클릭 고리계는 N, O 및 S로부터 선택된 1개


이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 1 내지 4개의 헤테로원자) 및 나머지 탄소 원자를 함유하고 (모노시클릭 고리는 전형적으로 1개 이상의 탄소 원자를 함유하며, 고리계는 전형적으로 2개 이상의 탄소 원자를 함유함); 여기서 임의의 1개 이상의 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화되고, 임의의 1개 이상의 질소 헤테로원자는 임의로 4급화된다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있으며, 단, 부착으로 인해 안정한 구조가 생성된다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릭 고리가 치환기를 갖는 경우에, 치환기는 고리 내의 임의의 원자 (헤테로원자 또는 탄소 원자든지)에 부착될 수 있으며, 단, 안정한 화학 구조가 생성되어야 한다는 것으로 이해된다.

[0247]

포화 헤테로시클릭은 헤테로사이클의 하위세트를 형성하고; 즉, 용어 "포화 헤테로시클릭"은 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭하고, 여기서 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭이든지)는 포화된 것이다. 용어 "포화 헤테로시클릭 고리"는 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진, 4- 내지 8-원 포화 모노시클릭 고리 또는 안정한 7- 내지 12-원 비시클릭 고리계를 지칭한다. 대표적인 예는 피페리딘, 피페라지닌, 아제파닌, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴리딘, 티오모르폴리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 1,4-디옥사닌, 1,4-티옥사닌, 테트라히드로피라닌, 테트라히드로푸릴 (또는 테트라히드로푸라닌), 테트라히드로티에닐 및 테트라히드로티오피라닌을 포함한다.



[0248]


헤테로방향족은 헤테로사이클의 또 다른 하위세트를 형성하고; 즉, 용어 "헤테로방향족" (대안적으로 "헤테로아릴")은 일반적으로 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭이든지)가 방향족 고리계인 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭한다. 용어 "헤테로방향족 고리"는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리 또는 7- 내지 12-원 비시클릭 방향족 고리를 지칭하고, 이는 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 피리딘)의 경우에, 이러한 치환은 N-옥시드 형성을 유발하는 것들일 수 있다. 모노시클릭 헤테로방향족 고리의 대표적인 예는 피리딘, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐 (또는 티오펜), 티아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 비시클릭 헤테로방향족 고리의 예는 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 벤조사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀

리닐, 나프티리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 이미다조[2,1-b](1,3)티아졸, (즉, , 6-(1-피롤릴)-3-피리딘, 4-(1-피롤릴)페닐, 4-(피리드-3-일)페닐 및 4-(피리드-4-일)페닐을 포함한다.

[0249]

헤테로사이클의 또 다른 하위세트는 고리 중 1개 또는 둘 다가 불포화된 것 (단, 전체 고리계는 방향족이 아님)인 불포화 헤테로사이클이다. 불포화 헤테로사이클의 대표적인 예는 디히드로푸라닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로이미다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로나프티리디닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1,4-벤조사지닐, 1,3-벤조사졸리

닐, 2,3-디히드로벤조-1,4-디옥시닐 (즉, ) 및 벤조-1,3-디옥솔릴 (즉, )을 포함한다. 본원의 특정

문맥에서,  은 대안적으로 2개의 인접한 탄소 원자에 부착된 치환기 메틸렌디옥시를 갖는 페닐로서 지칭된다. 또한, 크로몬 및 쿠마린과 같은 기가 포함된다.

[0250]

단지 비치환 또는 단지 치환된 것으로 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬, 아릴 (페닐 포함) 및 헤테로아릴 기는 비치환 또는 치환된다 (또한 "임의로 치환된다"로도 언급됨). 치환기가 구체적으로 제공되지 않는 한, 치환된 또는 임의로 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 (페닐 포함, 고립된 치환기로서, 또는 아릴옥시 및 아르알킬에서와 같은 치환기의 일부로서), 헤테로아릴 (고립된 치환기로서, 또는 헤테로아릴옥시 및 헤테로아르알킬에서와 같은 치환기의 일부로서)에 대한 치환기는 할로젠 (또는 할로), 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, NH₂, N(C₁-C₆ 알킬)₂, NO₂, 옥소, CN, N₃, -OH, 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 -O(C₁-C₆ 알킬), C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, (C₀-C₆ 알킬)S(O)₀₋₂-, 아릴-S(O)₀₋₂-, (C₀-C₆ 알킬)S(O)₀₋₂(C₀-C₆ 알킬렌)-, (C₀-C₆ 알킬)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, (C₀-C₆ 알킬)C(O)-, (C₀-C₆ 알킬)OC(O)-, (C₀-C₆알킬)O(C₁-C₆ 알킬렌)-, (C₀-C₆ 알킬)C(O)₁₋₂(C₀-C₆ 알킬렌)-, (C₀-C₆ 알킬)₂NC(O)-, (C₀-C₆ 알킬)OC(O)NH-, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 할로-아릴, 할로-아르알킬, 할로-헤테로아릴, 할로-헤테로아르알킬, 시아노-아릴, 시아노-아르알킬, 시아노-헤테로아릴 및 시아노-헤테로아

르알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기이다.

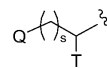
[0251] 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다 (대안적으로 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)로서 지칭됨).

[0252] 용어 "할로알킬"은 1개 내지 모든 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다.

[0253] 용어 "아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 C_1 내지 C_4 알킬렌을 통해 분자의 나머지에 연결된 아릴/헤테로아릴을 지칭한다.

[0254] " C_{0-6} 알킬렌"과 같은 표현에서 사용된 용어 " C_0 "은 직접 공유 결합을 의미하거나; 또는 " C_{0-6} 알킬"과 같은 표현에서 사용되는 경우에는 수소를 의미한다. 유사하게, 기 내에서 특정 개수의 원자의 존재를 정의하는 정수가 0

인 경우에, 이는 이에 인접한 원자가 결합에 의해 직접 연결됨을 의미하고; 예를 들어, 구조

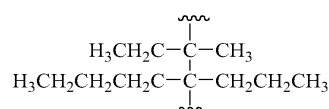


(여기서, s는 0, 1 또는 2의 정수임)에서, s가 0인 경우에 구조는 이거나; 또는 이는 지정된 원자가 부재함을 의미하며; 예를 들어 $-S(O)_0-$ 은 $-S-$ 를 의미한다.

[0255] 명백하게 달리 언급되지 않는 한, "불포화" 고리는 부분 또는 완전 불포화 고리이다. 예를 들어, "불포화 모노시클릭 C_6 카르보사이클"은 시클로헥센, 시클로헥사디엔 및 벤젠을 의미한다.

[0256] 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 언급된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로사이클은 헤테로사이클이 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다.

[0257] 임의의 가변기가 본 발명의 화합물을 도시하고 기재하는 임의의 구성성분 또는 임의의 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각각의 경우에 대한 그의 정의는 매번 다른 경우에서의 그의 정의와 무관하다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 반복 용어를 갖는 용어를 함유한 가변기 정의, 예를 들어, $(CRiRj)_r$ (여기서, r은 정수 2이고, Ri는 정의된 변수이고, Rj는 정의된 변수임)에 대하여, Ri의 값은 이것이 발생한 각각의 경우에 상이할 수 있고, Rj의 값은 이것이 발생한 각각의 경우에 상이할 수 있다. 예를 들어, Ri 및 Rj가 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우에, $(CRiRj)_2$ 는



[0258]

일 수 있다.

[0259]

[0260] 상기 본원에 사용된 용어 (C_{1-6}) 알킬은 1-6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 의미한다. (C_{1-4}) 알킬이 바람직하다.

[0261] 용어 (C_{1-5}) 알킬은 1-5개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸 및 n-펜틸을 의미한다.

[0262] 본원에 사용된 용어 (C_{1-4}) 알킬은 1-4개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 기를 의미하고, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이다.

[0263] 용어 (C_{1-3}) 알콕시는 1-3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 의미하고, 알킬 모이어티는 분지형 또는 비분지형이다.

[0264] 용어 (C_{1-3}) 알콕시카르보닐은 알콕시 모이어티에서 1-3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 기를 의미하고, 알콕시 모이어티는 상기 정의된 바와 같은 동일한 의미를 갖는다.

- [0265] 용어 (디)(C₁₋₆)알킬아미노카르보닐은 알킬아미노카르보닐 기를 의미하며, 그의 아미노 기는, 1-6개의 탄소 원자를 함유하고 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는 알킬 기로 일치환 또는 독립적으로 이치환된다. 바람직한 알킬 기는 (C₁₋₄)알킬이다.
- [0266] 용어 (C₃₋₇)시클로알킬은 3-7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 의미한다. 5-6개의 탄소 원자가 바람직하다.
- [0267] 용어 (C₃₋₅)헤테로시클로알킬은, 가능하면 질소를 통해 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는, N, O 및/또는 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 비롯하여 3-5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 기를 의미한다. 헤테로원자의 바람직한 개수는 1 또는 2개이다. 가장 바람직한 개수는 1개이다. 바람직한 헤테로원자는 N 또는 O이다. 가장 바람직한 것은 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐 및 피롤리디닐이다.
- [0268] 용어 (C₂₋₉)헤테로아릴은 2-9개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 방향족 기, 예컨대 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티오펜릴 또는 푸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 퀴놀릴을 의미한다. 헤테로원자의 바람직한 개수는 1 또는 2개이다. 바람직한 헤테로아릴 기는 피라졸릴, 티오펜릴, 이속사졸릴, 피리디닐 및 퀴놀릴이다. (C₂₋₅)헤테로아릴 기는 탄소 원자 또는 가능하면 질소를 통해 부착될 수 있다.
- [0269] 용어 (C₆₋₁₄)아릴은 6-14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인데닐, 안트라실을 의미하고, (C₆₋₁₀)아릴 기가 보다 바람직하다. 가장 바람직한 방향족 탄화수소 기는 페닐이다.
- [0270] 본원에 사용된 용어 "X_a-X_b"는 용어 "X_{a-b}"와 동일한 의미를 가질 것이며, 여기서 X는 임의의 원자이고, a 및 b는 임의의 정수이다. 예를 들어, "C₁-C₄"는 "C₁₋₄"와 동일한 의미를 가질 것이다. 추가로, 일반적으로 관능기에 대해 언급하는 경우에, "A^x"는 "AX"와 동일한 의미를 갖고 교환가능할 것이며, 여기서 "A"는 임의의 원자이고, "x" 또는 "X"는 임의의 정수이다. 예를 들어, "R¹"은 "R1"과 동일한 의미를 가지며 교환가능할 것이다.
- [0271] 상기 정의에서, 다관능성 기를 갖는 부착 지점은 마지막 기에 있다.
- [0272] 용어 "치환된"은, 지정된 원자/원자들 상의 1개 이상의 수소가 표시된 기로부터의 선택으로 대체된 것을 의미하며, 단, 기존의 환경 하에 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하지 않으며, 치환이 안정한 화합물을 생성한다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터의 유용한 순도 등급으로의 단리 및 효능있는 치료제로의 제제화에서 견디기에 충분히 견고한 화합물 또는 구조로서 정의된다.
- [0273] 치환기의 정의에서 상기 치환기의 "모든 알킬 기"가 임의로 치환되는 것으로 명시된 경우에, 이것은 또한 알콕시 기의 알킬 모이어티를 포함한다.
- [0274] 용어 "임의로 치환된"은 명시된 기, 라디칼 또는 모이어티로의 임의적 치환을 의미한다.
- [0275] 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.
- [0276] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, ROR감마T-매개 질환 또는 장애를 앓는 대상체에게 투여되는 경우에 목적하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 생성하기에 효과적인, 화학식 I의 화합물 및/또는 추가의 치료제 또는 그의 조성물의 양을 지칭한다. 본 발명의 조합 요법에서, 유효량은 각각의 개별 작용제, 또는 전체로서의 조합물에 대해 언급될 수 있으며, 여기서 투여되는 모든 작용제의 양은 함께 유효하지만, 조합물의 성분 작용제는 개별적으로 유효량으로 존재하지 않을 수 있다.
- [0277] "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 침팬지이다.
- [0278] 또한, 본원의 문맥, 반응식, 실시예 및 표에서 비충족된 원자가를 갖는 임의의 탄소 뿐만 아니라 헤테로원자는

원자가를 충족시키기에 충분한 개수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 간주된다는 것을 유념해야 한다.

[0279] 본 발명의 화합물은 화합물의 전구약물, 수화물 또는 용매화물을 포함한다.

[0280] 광학 이성질체 - 부분입체이성질체 - 기하 이성질체 - 호변이성질체

[0281] 화학식 I의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우에, 시스-형태 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포괄된다.

[0282] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 2개 이상의 비대칭 중심을 보유하는 경우에, 이들은 추가로 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 실질적으로 순수한 분할된 거울상이성질체와 같은 이러한 모든 가능한 입체이성질체, 그의 라세미 혼합물 뿐만 아니라 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 상기 화학식 I은 특정 위치에서의 확정적인 입체화학 없이 나타낸 것이다. 본 발명은 화학식 I의 모든 입체이성질체 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 거울상이성질체의 부분입체이성질체 쌍은 예를 들어 적합한 용매로부터 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 이에 따라 수득된 거울상이성질체의 쌍은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 분할체로서의 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 또는 키랄 HPLC 칼럼 상에서 개별 입체이성질체로 분리될 수 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 배치의 시약을 사용하여 입체특이적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0283] 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합을 함유하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 이중 결합은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0284] 본원에 기재된 일부 화합물은 다양한 수소 부착 지점을 갖도록 존재할 수 있고, 이는 호변이성질체로서 지칭된다. 예를 들어, 카르보닐 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 기를 포함하는 화합물 (케토 형태)은 히드록실 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ 기 (에놀 형태)를 형성하는 호변이성질현상을 경험할 수 있다. 개별적으로 케토 및 에놀 형태 둘 다 뿐만 아니라 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0285] 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그의 물리적 화학적 차이에 기반하여 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는, 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키는 것, 부분입체이성질체를 분리하는 것, 및 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수 거울상이성질체로 전환시키는 것 (예를 들어, 가수분해하는 것)에 의해 분리될 수 있다. 또한, 화학식 I의 일부 화합물은 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로서 고려된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼을 이용하여 분리될 수 있다.

[0286] 화학식 I의 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태가 본 발명의 범주 내에 포함되는 것이 또한 가능하다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.

[0287] 본 발명의 화합물 (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등), 예컨대 거울상 이성질체 형태 (비대칭 탄소의 부재에도 존재할 수 있음), 회전 이성질체 형태, 회전장애 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태를 비롯한, 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 입체이성질체가 위치 이성질체와 같이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 또는 모든 다른 입체이성질체 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 가질 수 있다.

[0288] 염

[0289] 용어 "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되는 비-독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우에, 그의 상응하는 염은 편리하게는 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 제약상 허용되는

비-독성 염기로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리 (제2 및 제1), 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망가니즈 (제2 및 제1), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 바람직하다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 제조된 염은 자연 발생 및 합성 공급원 둘 다로부터 유래된 1급, 2급 및 3급 아민의 염을 포함한다. 염을 형성할 수 있는 다른 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기는, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 디시클로헥실아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0290] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우에, 그의 상응하는 염은 편리하게는 제약상 허용되는 비-독성 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 예를 들어 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브로민화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 바람직하다.

[0291] 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 화학식 I의 화합물의 언급은, 달리 명시되지 않는 한, 그의 염의 언급을 포함하는 것으로 이해된다.

[0292] 용어 제약상 허용되는 염은, 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직에 대한 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적 이익/위험 비에 부합하는 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 이들은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 자유 염기 관능기를 적합한 무기 산, 예컨대 염산, 인산 또는 황산과, 또는 유기 산, 예컨대 예를 들어 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 글리콜산, 숙신산, 프로피온산, 아세트산, 메탄술폰산 등과 반응시켜 별도로 수득할 수 있다. 산 관능기는 유기 또는 무기 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼슘, 암모늄 (예를 들어 디에틸아민) 또는 수산화리튬과 반응시킬 수 있다.

[0293] 용매화물

[0294] 본 발명은 그의 범주 내에서 화학식 I의 화합물의 용매화물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용질 (즉, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 착물을 지칭한다. 용매의 예는 물, 에탄올 및 아세트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매가 물인 경우에, 용매화물은 수화물로서 공지되어 있고; 수화물은 반수화물, 1수화물, 1.5수화물, 2수화물 및 3수화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0295] 본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물을 형성할 수 있다. 하진된 화합물이 물로 동결건조되는 경우에는 수화된 종을 형성하거나, 또는 적절한 유기 용매를 갖는 용액으로 농축되는 경우에는 용매화된 종을 형성한다는 것이 당업자에게 공지되어 있다. 본 발명의 하나 이상의 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라, 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명이 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. "용매화물"은 또한 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합물을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정 격자의 결정 격자에 혼입되는 경우에 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 용매화물 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 적합한 용매화물의 비제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 H₂O인 용매화물이다.

[0296] 전구약물

[0297] 본 발명은 그의 범주 내에서 본 발명의 화합물의 전구약물의 용도를 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체내에서 요구되는 화합물로 용이하게 전환가능한 본 발명의 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물이 아닐 수 있지만 환자에게 투여 후 생체내에서 화학식 I의 화합물로 전환되는 화합물을 사용하는, 기재된 다양한 상태의 치료를 포괄할 것이다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상의 절차는 예를 들어 문헌 ["Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0298] 전구약물에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of

the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 수득하는 화합물 (예를 들어, 약물 전구체)을 의미한다. 상기 변환은 다양한 메카니즘에 의해 (예를 들어, 대사 또는 화학 과정에 의해), 예컨대 예를 들어 혈액 내 가수분해 등을 통해 발생할 수 있다. 전구약물의 사용에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다.

[0299] 동위원소

[0300] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 1개 이상의 원자는, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 (^1H) 및 중수소 (^2H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정의 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물질로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I 내의 동위원소-농축 화합물은, 적절한 동위원소-농축 시약 및/또는 중간체를 사용하여 당업자에게 널리 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0301] 유용성

[0302] 본 발명의 화합물은 레티노산 수용체-관련 고아 수용체 감마 t (ROR감마T)의 억제제이고, 이와 같이 ROR감마T의 억제가 바람직한 질환 및 상태, 예컨대 자가면역 및 염증성 질환 및 장애의 치료에 유용하다.

[0303] 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태는 대상체에서 ROR감마T에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기에 효과적인 양의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ROR감마T에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0304] 본 발명에 따른 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0305] 본 발명의 추가 측면은 ROR감마T-매개 질환 또는 ROR감마T 매개 상태의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 있다.

[0306] 본 발명의 또 다른 측면은 자가면역 질환, 특히 Th17 특징 시토카인을 발현하는 Th17 세포 및 비-Th17 세포가 중요한 역할을 수행하는 그러한 질환의 치료를 위한 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 있다. 이들은 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 크론병 및 다발성 경화증의 치료를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0307] 또 다른 측면에서, 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Th17 특징 시토카인을 발현하는 Th17 세포 및/또는 비-Th17 세포가 중요한 역할을 수행하는 염증성 질환, 예컨대 비제한적으로 호흡기 질환, 골관절염 및 천식의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 Th17 특징 시토카인을 발현하는 Th17 세포 및/또는 비-Th17 세포가 중요한 역할을 수행하는 감염성 질환, 예컨대 비제한적으로 점막 리슈마니아증의 치료에 사용될 수 있다.

[0308] 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 Th17 특징 시토카인을 발현하는 Th17 세포 및/또는 비-Th17 세포가 중요한 역할을 수행하는 다른 질환, 예컨대 비제한적으로 가와사키병 및 하시모토 갑상선염의 치료에 사용될 수 있다.

[0309] 한 측면에서 질환 또는 상태는 자가면역 질환 또는 염증성 질환이다. 질환 또는 상태는 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 크론병, 건선, 류마티스 관절염, 천식, 골관절염, 가와사키병, 하시모토 갑상선염 또는 점막 리슈마니아증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0310] 또 다른 측면에서, 본 발명에 따른 화합물은 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 크론병, 건선, 류마티스 관절염, 천식, 골관절염, 가와사키병, 하시모토 갑상선염 및 점막 리슈마니아증을 치료 또는 예방하기 위한 요법에서 사

용될 수 있다.

- [0311] 또 다른 측면에서 본 발명에 따른 화합물은 건선을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0312] 또 다른 측면에서 본 발명에 따른 화합물은 염증성 장 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0313] 본 발명의 이러한 측면은 추가로 ROR γ T에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 포함한다.
- [0314] 투여 경로/투여량
- [0315] 본 발명의 화합물은 활성 성분 화합물을 온혈 동물의 신체 내 작용 부위와 접촉시키는 임의의 수단에 의해 본 발명에 따른 고통, 질환 및 질병의 치료 또는 예방을 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경구, 국소, 예컨대 경피, 안구, 협측, 비강내, 흡입, 질내, 직장, 수조내 및 비경구일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내 주사 또는 주입, 흉골내 및 복강내를 포함하는 투여 방식을 지칭한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 온혈 동물은 항상성 메카니즘을 보유한 동물계의 구성원이고, 포유동물 및 조류를 포함한다.
- [0316] 화합물은 개별 치료제로서 또는 치료제의 조합으로, 약품과 함께 사용하는데 이용가능한 임의의 통상적 수단에 의해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기초로 하여 선택된 제약 담체와 함께 투여된다.
- [0317] 투여된 투여량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 질환의 범위, 임의의 경우에 공동 치료의 종류, 치료 빈도 및 목적하는 효과의 성질에 따라 의존적일 것이다. 통상적으로, 활성 성분 화합물의 1일 투여량은 하루에 약 1.0-2000 밀리그램일 것이다. 통상, 하나 이상의 적용으로 1일당 10 내지 500 밀리그램이 목적하는 결과를 수득하기에 효과적이다. 이러한 투여량은 상기 기재된 고통, 질환 및 질병, 예를 들어, 자가면역 및 염증성 질환 및 장애의 치료 및 예방을 위한 유효량이다.
- [0318] 조성물은, 예를 들어 경구, 설하, 피하, 정맥내, 근육내, 비강, 국부 또는 직장 투여 등에 적합하고, 모두 투여 용 단위 투여 형태인 것을 포함한다.
- [0319] 경구 투여를 위해, 활성 성분은 이산 단위, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립, 용액, 현탁액 등으로서 존재할 수 있다.
- [0320] 비경구 투여를 위해, 본 발명의 제약 조성물은 단일-용량 또는 다중-용량 용기에, 예를 들어 밀봉된 바이알 및 앰플 중 예를 들어 예정된 양의 주사액으로 존재할 수 있고, 또한 사용 전에, 멸균 액체 담체, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다.
- [0321] 예를 들어, 표준 참조 문헌 [Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing]에 기재된 바와 같이 이러한 제약상 허용되는 보조제와 혼합하여, 활성제는 고체 투여량 단위, 예컨대 환제, 정제로 압착되거나, 또는 캡슐 또는 좌제로 가공될 수 있다. 제약상 허용되는 액체에 의해, 활성제는 유체 조성물로서, 예를 들어 주사 제제로서 용액, 현탁액, 에멀전의 형태로, 또는 스프레이, 예를 들어 비강 스프레이로서 적용될 수 있다.
- [0322] 고체 투여량 단위를 제조하기 위해, 통상의 첨가제, 예컨대 충전제, 착색제, 중합 결합제 등을 사용하는 것이 고려된다. 일반적으로, 활성 화합물의 기능을 방해하지 않는 임의의 제약상 허용되는 첨가제가 사용될 수 있다. 본 발명의 활성제가 고체 조성물로서 투여될 수 있는 적합한 담체는 적합한 양으로 사용되는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체 등, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 제약상 허용되는 분산제 및/또는 습윤제, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 함유하는 수성 현탁액, 등장성 염수 용액 및 멸균 주사 가능한 용액을 사용할 수 있다.
- [0323] 제약 조성물
- [0324] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 용어 "부형제" 및 "담체"는 교환가능하게 사용될 수 있다. 제약 조성물에서와 같이 용어 "조성물"은 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 임의의 2종 이상의 성분의 조합, 착화 또는 응집으로부터,

또는 하나 이상의 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물, 추가의 활성 성분(들) 및 제약상 허용되는 부형제를 혼합하여 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.

- [0325] 본 발명의 제약 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염), 제약상 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분 또는 아주반트를 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로가 특정한 숙주, 및 활성 성분이 투여되는 상태의 성질 및 중증도에 의존적일 것이지만, 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 제약 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제시되고, 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0326] 활성 성분은 고체 투여 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 트로키, 당의정, 과립 및 분말로, 또는 액체 투여 형태, 예컨대 엘릭시르, 시럽, 에멀전, 분산액 및 현탁액으로 경구로 투여될 수 있다. 활성 성분은 또한 멸균 액체 투여 형태, 예컨대 분산액, 현탁액 또는 용액으로 비경구로 투여될 수 있다. 다른 투여 형태는 또한 활성 성분을 국소 투여를 위한 연고, 크림, 적하제, 경피 패치 또는 분말로서, 안구 투여를 위한 안과용 용액 또는 현탁액 형태, 즉 점안제로서, 흡입 또는 비강내 투여를 위한 에어로졸 스프레이 또는 분말 조성물로서, 또는 직장 또는 질 투여를 위한 크림, 연고, 스프레이 또는 좌제로서 투여하기 위해 사용될 수 있다.
- [0327] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 회석제를 사용하여 압축된 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐 둘 다를 지속 방출 제형으로서 제조하여, 소정 기간에 걸친 의약의 계속적인 방출을 제공할 수 있다. 압축된 정제는, 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅되거나, 또는 위장관에서의 선택적인 분해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0328] 경구 투여용 액체 투여 형태는 환자 순응도를 증가시키기 위해 착색제 또는 향미제를 함유할 수 있다.
- [0329] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요한 경우, 완충 물질을 함유한다. 항산화제, 예컨대 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산이 단독으로 또는 조합으로 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- [0330] 적합한 제약 담체는 이 분야의 표준 참고 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]에 기재되어 있다.
- [0331] 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 가압된 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제시의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 화합물은 또한 제제화될 수 있는 분말로서 전달될 수 있고, 분말 조성물은 취입 분말 흡입기 장치에 의해 흡입될 수 있다. 흡입을 위한 바람직한 전달 시스템은 적합한 추진제, 예컨대 플루오로카본 또는 탄화수소에서 화학식 I의 화합물의 현탁액 또는 용액으로서 제제화될 수 있는 계량된 용량 흡입 (MDI) 에어로졸이다.
- [0332] 안구 투여를 위해, 안과용 제제는 적절한 안과용 비히클 중에서 화학식 I의 화합물의 적절한 중량% 용액 또는 현탁액으로 제제화될 수 있어서, 화합물은 화합물이 눈의 각막 및 내부 영역을 침입하도록 하기에 충분한 시간 기간 동안 안구 표면과 접촉되어 유지된다.
- [0333] 본 발명의 화합물의 투여에 유용한 제약 투여-형태는 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 정제, 비경구 주사제 및 경구 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0334] 다수의 단위 캡슐은 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐을 각각 분말화된 활성 성분 100 밀리그램, 락토스 150 밀리그램, 셀룰로스 50 밀리그램 및 스테아르산마그네슘 6 밀리그램으로 충전시킴으로써 제조된다.
- [0335] 소화가능한 오일, 예컨대 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프에 의해 젤라틴 내에 주입하여 100 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 제조할 수 있다. 캡슐을 세척하고 건조시킨다.
- [0336] 수많은 정제는 투여량 단위가 활성 성분 100 밀리그램, 콜로이드성 이산화규소 0.2 밀리그램, 스테아르산마그네슘 5 밀리그램, 미세결정질 셀룰로스 275 밀리그램, 전분 11 밀리그램 및 락토스 98.8 밀리그램이도록 통상의

절차에 따라 제조된다. 적절한 코팅을 적용하여 기호성을 증가시키거나 또는 흡수를 지연시킬 수 있다.

- [0337] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 활성 성분 1.5 중량%를 프로필렌 글리콜 10 부피% 중에 교반함으로써 제조된다. 용액은 주사용수로 부피까지 제조하고, 멸균시킨다.
- [0338] 수성 현탁액은 각각 5 밀리리터가 미분된 활성 성분 100 밀리그램, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 100 밀리그램, 벤조산나트륨 5 밀리그램, 소르비톨 용액, U.S.P. 1.0 그램 및 바닐린 0.025 밀리리터를 함유하도록 하여 경구 투여를 위해 제조된다.
- [0339] 본 발명의 화합물이 단계적으로 또는 또 다른 치료제와 함께 투여되는 경우에, 동일한 투여 형태가 일반적으로 사용될 수 있다. 약물이 물리적 조합으로 투여되는 경우에, 투여 형태 및 투여 경로는 조합된 약물의 호환성에 따라 선택될 것이다. 따라서, 용어 공투여는 2종의 작용제를 동시에 또는 순차적으로, 또는 대안적으로 2종의 활성 성분의 고정 용량 조합물로서의 투여를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0340] 본 발명은 또한 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 보조제 및 임의로 다른 치료 작용제와 혼합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 보조제는 조성물의 다른 성분과 호환성이고 그의 수용자에게 유해하지 않다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다.
- [0341] 본 발명은 추가로 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 상기 조성물에 적합한 포장 재료와 함께 포함하고, 상기 포장 재료는 상기 기재된 바와 같은 사용을 위해 조성물의 사용 지침서를 포함한다.
- [0342] 활성 성분, 또는 그의 제약 조성물의 투여에 대한 정확한 용량 및 요법은 특정한 화합물, 투여 경로, 및 의약이 투여되는 개별 대상체의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0343] 일반적으로, 비경구 투여는 흡수에 더욱 의존적인 다른 투여 방법보다 더 낮은 투여량을 필요로 한다. 그러나, 인간에 대한 투여량은 바람직하게는 체중 kg당 0.0001-100 mg을 함유한다. 바람직한 용량은 1회 용량으로서, 또는 하루 내내 적절한 간격으로 투여되는 다중 하위용량으로서 제공될 수 있다. 투여량 뿐만 아니라 투여 요법이 여성 및 남성 수용자 간에 상이할 수 있다.
- [0344] 조합 요법
- [0345] 본 발명의 화합물 및 그의 염 및 용매화물, 및 그의 생리학상 기능적 유도체는 부적절한 IL-17 활성과 연관된 질환 및 상태의 치료를 위해 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 생리학상 기능적 유도체의 투여, 및 하나 이상의 다른 제약 활성제의 사용을 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성제(들)는 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여되는 경우에 이는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성제(들)의 양 및 상대적 투여 시점은 목적하는 조합 치료 효과가 달성되도록 선택될 것이다. 염증성 및 자가면역 질환, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, SLE, 포도막염, 아토피성 피부염, COPD, 천식 및 알레르기성 비염의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 다른 활성제, 예컨대: (1) TNF- α 억제제; (2) 비-선택적 COX-I/COX-2 억제제; (3) COX-2 억제제; (4) 염증성 및 자가면역 질환의 치료를 위한 다른 작용제, 예컨대 글루코코르티코이드, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 술폰살라진, 아자티오프린, 시클로스포린, 타크롤리무스, 페니실라민, 부실라민, 아크타리트, 미조리빈, 로벤자리트, 시클레소니드, 히드록시클로로퀸, d-페니실라민, 오로티오말레이트, 아우라노핀 또는 비경구 또는 경구 금, 시클로포스파미드, 림포스타트-B, BAFF/APRIL 억제제 및 CTLA-4-Ig 또는 그의 모방체; (5) 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제; (6) LTD4 수용체 길항제; (7) PDE4 억제제; (8) 항히스타민제 HI 수용체 길항제; (9) α_1 - 및 α_2 -아드레날린수용체 효능제; (10) 항콜린제; (11) β -아드레날린수용체 효능제; (12) 인슐린-유사 성장 인자 유형 I (IGF-1) 모방체; (13) 글루코코르티코스테로이드; (14) 키나제 억제제, 예컨대 야누스 키나제 (JAK 1 및/또는 JAK2 및/또는 JAK 3 및/또는 TYK2), p38 MAPK 및 IKK2의 억제제; (15) B-세포 표적화 생물제, 예컨대 리툽시맙; (16) 선택적 공동자극 조절제, 예컨대 아바타셉트; (17) 인터류킨 억제제, 예컨대 IL-1 억제제 아나킨라, IL-6 억제제 토실리주맙 및 IL12/IL-23 억제제 우스테키누맙과 조합될 수 있다. 그것은 또한 염증성 및 자가면역 질환의 치료를 위한 상가적/상승작용적 반응을 수득하기 위해 항-IL17 항체와 조합될 수 있다.
- [0346] 적절한 경우에 다른 치료 성분(들)이 염의 형태로, 예를 들어 알칼리 금속 또는 아민 염으로서, 또는 산 부가염 또는 전구약물로서, 또는 에스테르, 예를 들어 저급 알킬 에스테르로서, 또는 용매화물, 예를 들어 수화물로서 사용되어, 치료 성분의 활성 및/또는 안정성 및/또는 물리적 특성, 예컨대 용해도를 최적화할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 또한 적절한 경우에 치료 성분이 광학적으로 순수한 형태로 사용될 수 있음이 명백할 것

이다.

[0347] 상기 언급된 조합물은 편리하게는 제약 조성물의 형태로 사용하기 위해 제시될 수 있으며, 따라서 상기 정의된 바와 같은 조합물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 본 발명의 추가 측면을 나타낸다. 이러한 조합물은 호흡기 질환에서 특히 주목되며, 편리하게는 흡입 또는 비강내 전달에 적합하다.

[0348] 이러한 조합물의 개별 화합물은 별도의 또는 조합된 제약 조성물로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 개별 화합물은 조합된 제약 조성물로 동시에 투여될 것이다. 공지된 치료제의 적절한 용량은 당업자에 의해 용이하게 인지될 것이다.









[0349] 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 또한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie의 화합물 뿐만 아니라, 하나 이상의 추가 치료 활성제를 포함하는 것들을 포함한다.

[0350] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 약물(들)과 조합하여 포함한다.

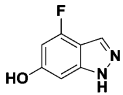
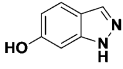
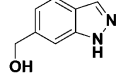
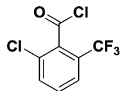
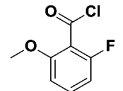
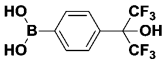
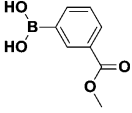
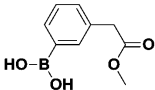
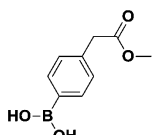
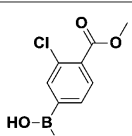
[0351] 합성

[0352] 하기 표 1은 본 발명의 중간체 및 실시예의 합성에 사용된 화학 물질에 대한 상업적 공급원 및 상기 개시된 합성 경로를 열거한다. 이 목록은 완전하거나 독점적이거나 임의의 방법으로 제한하는 것을 의도하지는 않는다.

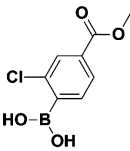
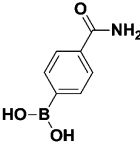
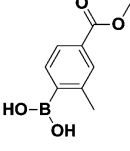
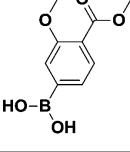
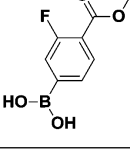
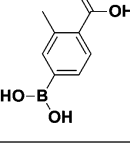
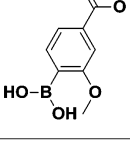
[0353] <표 1>

구조	공급원
	오크우드(Oakwood)
	알드리치(Aldrich)
	프론티어(Frontier)
	오크우드
	시노바(Sinova)
	시노바
	알드리치
	시노바

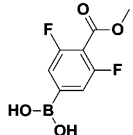
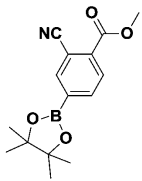
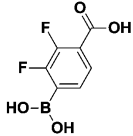
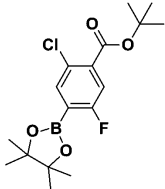
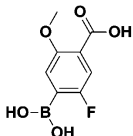
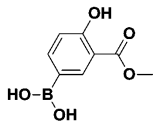
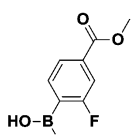
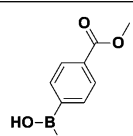
[0354]

	시노바
	알드리치
	시노바
	알파(Alfa)
	알파
	문헌 [<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2006, 695-700]
	아크로스(Acros)
	콤비-블록스(Combi-blocks)
	콤비-블록스
	알파

[0355]

	콤비-블록스
	알파
	콤비-블록스
	콤비-블록스
	알파
	콤비-블록스
	아니캠(Anichem)

[0356]

	에이오비캠(Aobchem)
	캠메이커(Chemmaker)
	콤비-블록스
	콤비-블록스
	아니신(Anisyn)
	아니신
	알파
	알드리치

[0357]

[0358]

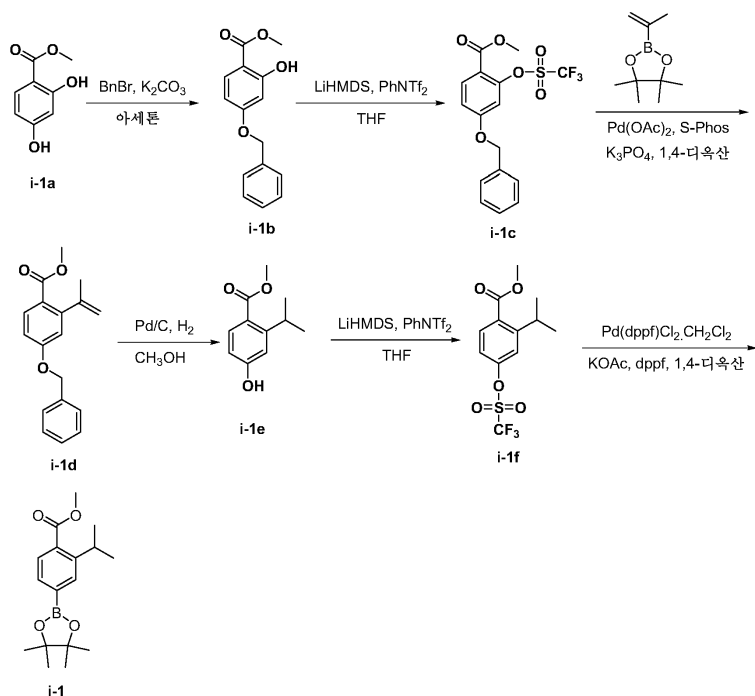
본원에 사용된 약어는 다음과 같다: Boc: tert-부톡시카르보닐; CDCl_3 : 클로로포름-d; DiPEA: N,N-디이소프로필 에틸아민; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMF: N,N-디메틸포름아미드; Et_3N 또는 TEA: 트리에틸 아민; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; TFA: 트리플루오로아세트산; MS: 질량 스펙트럼; $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$: 테트라키스-(트리페닐-포스핀)-팔라듐(0); THF: 테트라히드로푸란; TLC: 박층 크로마토그래피; SiO_2 : 실리카-겔; DME: 디메톡시 에탄; m: 물; t-BuOK; 칼륨 tert-부톡시드; APCI-MS: 대기압 화학물질 이온화 질량 분광측정법; ESI-MS: 전자분무 이온화-질량 분광분석법; EtOAc: 에틸 아세테이트; PE: 석유 에테르; EA: 에틸 아세테이트; DCM: 디클로로 메탄; Dppf: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; AcOH: 아세트산; DMAC: N,N-디메틸아세트아미드; PYAOP: 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 중 (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리드; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II); BnBr: 벤질 브로마이드; DAST: (디에틸아미노)황 트리플루오라이드; Ac_2O : 아세트산 무수물; LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; PhNTf_2 : N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드);

S-Phos: 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐; X-Phos: 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐; CPME: 시클로펜틸 메틸 에테르.

[0359] 중간체

[0360] 실시예 i-1: 메틸 2-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-1)의 제조

[0361] <반응식 i-1>



[0362]

[0363] i) 메틸 4-(벤질옥시)-2-히드록시벤조에이트 (i-1b)의 제조. 아세톤 (30 mL) 중 메틸 2,4-디히드록시벤조에이트 (i-1a) (1.68 g, 10 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 BnBr (1.88 g, 11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0364] LCMS (ESI) 계산치- $C_{15}H_{14}O_4$ $[M+H]^+$: 259.1, 실측치: 259.1.

[0365] ii) 메틸 4-(벤질옥시)-2-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트 (i-1c)의 제조. -78°C에서 THF (20 mL) 중 메틸 4-(벤질옥시)-2-히드록시벤조에이트 (i-1b) (1.1 g, 4.26 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1M, 5.1 mL, 5.1 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -40°C까지 가온하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. PhNTf₂ (1.52 g, 4.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0366] LCMS (ESI) 계산치- $C_{16}H_{13}F_3O_6S$ $[M+H]^+$: 391, 실측치: 391.

[0367] iii) 메틸 4-(벤질옥시)-2-(프로프-1-엔-2-일)벤조에이트 (i-1d)의 제조. 메틸 4-(벤질옥시)-2-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트 (i-1c) (6.8 g, 17.4 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (2.9 g, 17.4 mmol), Pd(OAc)₂ (195 mg, 0.87 mmol), S-Phos (71 mg, 0.174 mmol) 및 K₃PO₄ (11 g, 52 mmol)를 THF (70 mL) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 75°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0368] LCMS (ESI) 계산치- $C_{18}H_{18}O_3$ $[M+H]^+$: 391, 실측치: 391.

[0369] iv) 메틸 4-히드록시-2-이소프로필벤조에이트 (i-1e)의 제조. 메탄올 (100mL) 중 메틸 4-(벤질옥시)-2-(프로프

-1-엔-2-일)벤조에이트 (i-1d) (4.6 g, 16.3 mmol)의 용액에 Pd/C (0.46 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0370]

LCMS (ESI) 계산치-C₁₁H₁₄O₃ [M+H]⁺: 195.1, 실측치: 195.1.

[0371]

v) 메틸 2-이소프로필-4-(트리플루오로메틸술폰닐옥시)벤조에이트 (i-1f)의 제조. -78℃에서 THF (100 ml) 중 메틸 4-히드록시-2-이소프로필벤조에이트 (i-1e) (2.45 g, 12.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1M, 15 ml, 15 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -40℃까지 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. PhNTf₂ (4.5 g, 12.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=8:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0372]

LCMS (ESI) 계산치-C₁₂H₁₃F₃O₃S [M+H]⁺: 327, 실측치: 327.

[0373]

vi) 메틸 2-이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-1)의 제조. 메틸 2-이소프로필-4-(트리플루오로메틸술폰닐옥시)벤조에이트 (i-1f) (1.5 g, 4.6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.75 g, 6.9 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (188 mg, 0.23 mmol), dppf (102 mg, 0.184 mmol) 및 KOAc (1.13 g, 11.5 mmol)를 1,4-디옥산 (35 ml) 중에 혼합하였다. 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0374]

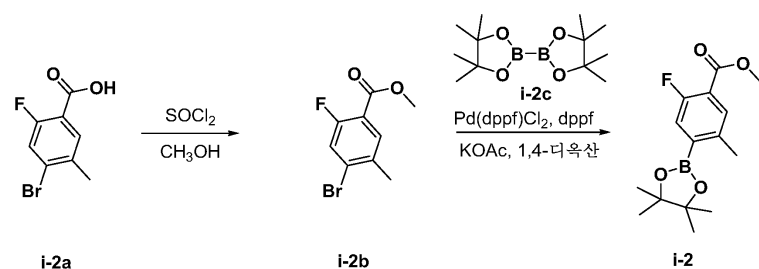
LCMS (ESI) 계산치-C₁₇H₂₅BO₄ [M+H]⁺: 305.2, 실측치: 305.2.

[0375]

실시에 i-2: 메틸 2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-2)의 제조

[0376]

<반응식 i-2>



[0377]

[0378]

i) 메틸 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조에이트 (i-2b)의 제조. 0℃에서 CH₃OH (50 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조산 (i-2a) (1.87 g, 8 mmol)의 용액에 SOCl₂ (6 mL, 80 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 고체를 PE로 세척하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0379]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (1H, d), 7.37 (1H, d), 3.92 (3H, s), 2.39 (3H, s).

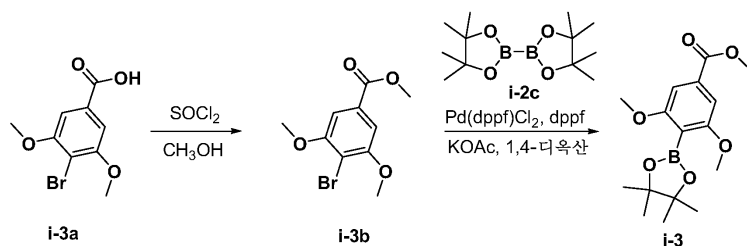
[0380]

ii) 메틸 2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-2)의 제조. 플라스크에 화합물 (i-2b) (830 mg, 3.3 mmol), 화합물 (i-2c) (915 mg, 3.6 mmol), dppf (25 mg, 0.132 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (134 mg, 0.165 mmol) 및 1,4-디옥산 (20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (펜탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0381] LCMS (ESI) 계산치- $C_{15}H_{20}BFO_4$ $[M+H]^+$: 295.1, 실측치: 295.1.

[0382] 실시예 i-3: 메틸 3,5-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-3)의 제조

[0383] <반응식 i-3>



[0384]

[0385] i) 메틸 4-브로모-3,5-디메톡시벤조에이트 (i-3b)의 제조.

[0386] 화합물 i-2b와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0387] LCMS (ESI) 계산치- $C_{10}H_{11}BrO_4$ $[M+H]^+$: 275.1, 실측치: 275.1.

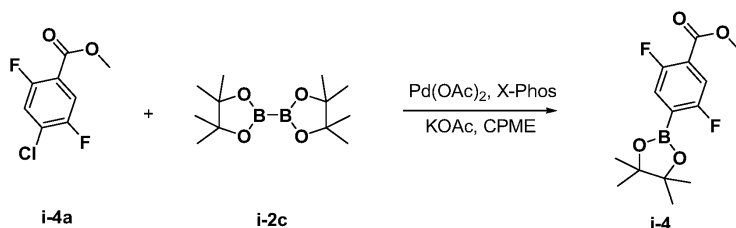
[0388] ii) 메틸 3,5-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-3)의 제조

[0389] 화합물 i-2와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0390] LCMS (ESI) 계산치- $C_{16}H_{23}BO_6$ $[M+H]^+$: 323.2, 실측치: 323.2.

[0391] 실시예 i-4: 메틸 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-4)의 제조

[0392] <반응식 i-4>



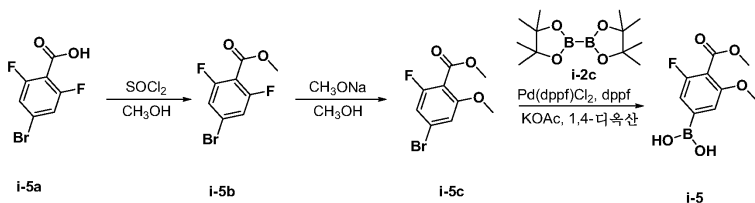
[0393]

[0394] i) 메틸 2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-4)의 제조. 플라스크에 화합물 (i-4a) (412 mg, 2.0 mmol), 화합물 (i-2c) (1.52 g, 6 mmol), X-Phos (95 mg, 0.2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (44 mg, 0.2 mmol) 및 CPME (20 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, H_2O 로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 Et_2O 로 추출하였다. 합한 유기부를 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0395] LCMS (ESI) 계산치- $C_{14}H_{17}BF_2O_4$ $[M+H]^+$: 299.1, 실측치: 299.1.

[0396] 실시예 i-5: 3-플루오로-5-메톡시-4-(메톡시카르보닐)페닐 보론산 (i-5)의 제조

[0397] <반응식 i-5>



[0398]

[0399] i) 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로벤조에이트 (i-5b)의 제조

[0400] 화합물 i-2b와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0401] LCMS (ESI) 계산치- $C_8H_5BrF_2O_2$ $[M+H]^+$: 250.9, 실측치: 250.9.

[0402] ii) 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시벤조에이트 (i-5c)의 제조.

[0403] 0℃에서 DMF (20 mL) 중 화합물 (i-5b) (827 mg, 3.3 mmol)의 용액에 나트륨 메톡시드의 용액 (MeOH 중 25%, 0.75 mL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 되돌리고, EtOAc 및 1M HCl로 키텔하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (펜탄/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0404] LCMS (ESI) 계산치- $C_9H_8BrFO_3$ $[M+H]^+$: 263.0, 실측치: 263.0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (1H, t), 6.91 (1H, q), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s).

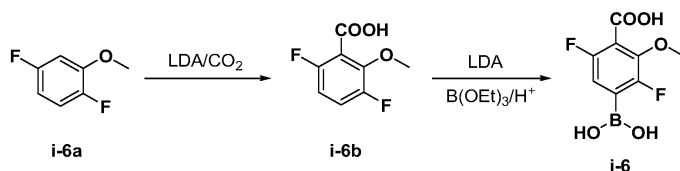
[0405] ii) 3-플루오로-5-메톡시-4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (i-5)의 제조

[0406] 화합물 i-2와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0407] LCMS (ESI) 계산치- $C_9H_{10}BFO_5$ $[M+H]^+$: 229.1, 실측치: 229.1.

[0408] 실시예 i-6: 4-보로노-3,6-디플루오로-2-메톡시벤조산 (i-6)의 제조

[0409] <반응식 i-6>



[0410]

[0411] i) 3,6-디플루오로-2-메톡시벤조산 (i-6b)의 제조.

[0412] THF (5 mL) 중 1,4-디플루오로-2-메톡시벤젠 (i-6a) (2.88 g, 20 mmol)의 용액에 THF (20 mL) 중 n-BuLi로부터 새로 제조된 LDA (헥산 중 10M 용액, 2.2 mL, 22 mmol) 및 디이소프로필아민 (2.28 g, 22.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 디에틸 에테르 중 CO₂의 새로 제조된 용액 (20 mL)을 신속하게 첨가하였다. 이어서, 수성 H₂SO₄를 첨가하고, 생성된 침전물을 수집하고, H₂O로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (i-6b)를 백색 결정으로서 수득하였다.

[0413] LCMS (ESI) 계산치- $C_8H_6F_2O_3$ $[M+H]^+$: 189, 실측치: 189.

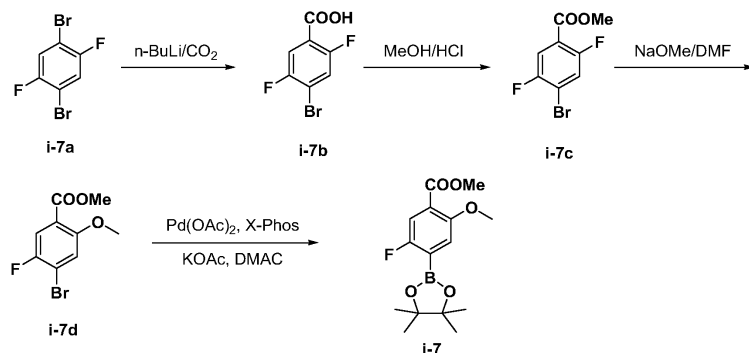
[0414] ii) 4-보로노-3,6-디플루오로-2-메톡시벤조산 (i-6)의 제조.

[0415] -70℃에서 THF (5 mL) 중 3,6-디플루오로-2-메톡시벤조산 (i-6b) (0.94 g, 5 mmol)의 용액에 THF (15 mL) 중 LDA [디이소프로필아민으로부터 새로 제조됨] (1.51 g, 15 mmol) 및 n-BuLi (헥산 중 10M 용액, 1.5 mL, 15mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 15분 동안 교반한 다음, B(OEt)₃ (1.46 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 묽은 수성 H₂SO₄로 가수분해하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 층을 Et₂O로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 잔류물 고체를 H₂O 및 헥산으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다.

[0416] LCMS (ESI) 계산치- $C_8H_7BF_2O_5$ $[M+H]^+$: 233, 실측치: 233.

[0417] 실시예 i-7: 메틸 5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-7)

[0418] <반응식 i-7>



[0419]

[0420] i) 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산 (i-7b)의 제조

[0421] -78°C 에서 Et_2O (10 mL) 중 1,4-디브로모-2,5-디플루오로벤젠 (i-7a) (1.1 g, 4 mmol)의 용액에 $n\text{-BuLi}$ (헥산 중 2.5M, 1.6 mL, 4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 과량의 새로 분쇄된 드라이 아이스로 켄칭하였다. 15분 후, 혼합물을 실온이 되도록 하고, H_2O 로 희석하였다. 수성 층을 분리하고, 유기 층을 10% 수성 Na_2CO_3 으로 추출하였다. 합한 수성 층을 1M HCl 을 사용하여 산성화시키고, EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0422] LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237, 실측치: 237.

[0423] ii) 메틸 4-브로모-2,5-디플루오로벤조에이트 (i-7c)의 제조

[0424] 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산의 혼합물 (i-7b) (0.48 g, 2 mmol) 및 메탄올 (10 mL, 기체상 HCl 로 포화됨)을 65°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켰다. 이어서, MeOH 를 첨가하고, 혼합물을 다시 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (펜탄/ EtOAc =4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0425] LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrF}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251, 실측치: 251.

[0426] iii) 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시벤조에이트 (i-7d)의 제조

[0427] 0°C 에서 DMF (5 mL) 중 메틸 4-브로모-2,5-디플루오로벤조에이트 (i-7c) (0.5 g, 2 mmol)의 용액에 NaOMe (MeOH 중 25%, 0.45 mL, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0°C 로 되돌리고, EtOAc 및 1M HCl 로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc 로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (펜탄/ EtOAc =9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0428] LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263, 실측치: 263

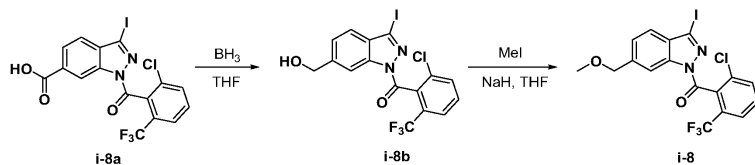
[0429] iv) 메틸5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (i-7)의 제조

[0430] DMAC (20 mL) 중 비스(피나콜레이토)디보론 (0.72 g, 2.86 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50mg), X-Phos (100 mg), 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시벤조에이트 (i-7d) (0.5 g, 1.9 mmol) 및 KOAc (100 mg)의 혼합물을 80°C 에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 추출하였다. 유기부를 합하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (펜탄/ EtOAc =10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0431] LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BFO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311, 실측치: 311

[0432] 실시예 i-8: (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(3-아이오도-6-(메톡시메틸)-1H-인다졸-1-일)메탄올 (i-8)의 제조

[0433] <반응식 i-8>



[0434]

[0435] i) (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(6-(히드록시메틸)-3-아이오도-1H-인다졸-1-일)메탄 (i-8b)의 제조. THF (20 mL) 중 화합물 (i-8a) (반응식 D의 절차에 따라 제조됨) (175 mg, 0.35 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.75 mL, 1.75 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각시키고, 과량의 MeOH로 킨칭하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0436]

LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.9, 실측치: 480.9.

[0437]

ii) (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(3-아이오도-6-(메톡시메틸)-1H-인다졸-1-일)메탄 (i-8)의 제조. THF (5 mL) 중 (i-8b) (0.2 g, 0.416 mmol)의 혼합물에 NaH (25 mg, 0.62 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도메탄 (0.1 mL, 0.83 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 산화화암모늄 (5 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 수성 NH_4Cl 로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (PE:EA 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0438]

LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495, 실측치: 495.

[0439]

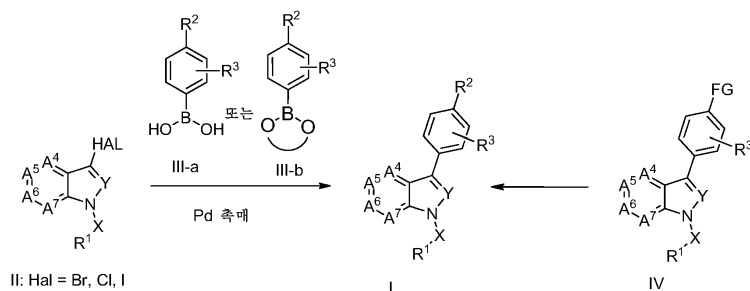
본 발명의 화합물의 제조 방법

[0440]

본 발명의 화합물의 제조 방법은 하기 반응식에서 예시된다. 다른 합성 프로토콜은 당업자들에게 용이하게 명백할 것이다. 실시예는 화학식 I의 화합물의 제조를 예시하고, 이와 같이 그에 첨부된 특허청구범위에 기재된 본 발명을 제한하는 것으로 여겨지지는 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 변수는 상기 정의된 바와 같다.

[0441]

<반응식 1>

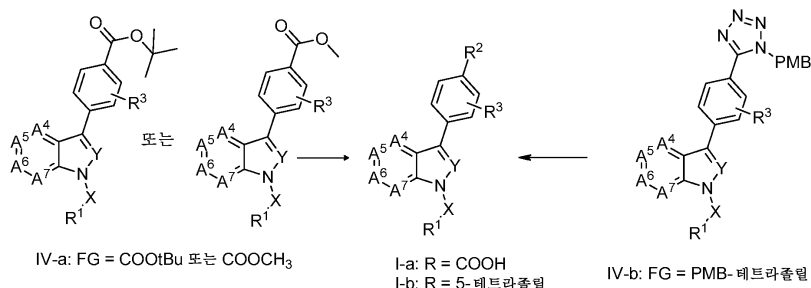


[0442]

II: Hal = Br, Cl, I

[0443]

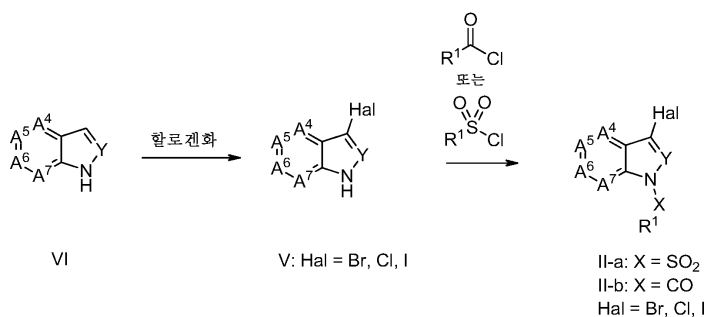
A^4 내지 A^7 , R^1 , R^2 , R^3 , X 및 Y가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 헤테로시클릭 유도체는 화합물 II로부터 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 페닐보론산 III-a (또한 상응하는 보론산 에스테르 III-b가 사용될 수도 있음)를 사용하여 화합물 II를 팔라듐 촉매화 스즈키-미야우라(Suzuki-Miyaura) 아실화시켜 목적 화합물 I을 직접 수득한다. 전형적인 절차에서, 적합한 용매, 예컨대 디옥산 또는 톨루엔/EtOH 중 화합물 II, 팔라듐 촉매 (예를 들어, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), 염기 (예를 들어, 수성 NaOH, K_2CO_3 등) 및 화학식 III-a의 아릴 보론산 또는 화학식 III-b의 아릴 보론산 에스테르의 혼합물을 질소 분위기 하에 마이크로웨이브 조사 하에 또는 통상의 가열을 이용하여 가열한다.



[0444]

[0445]

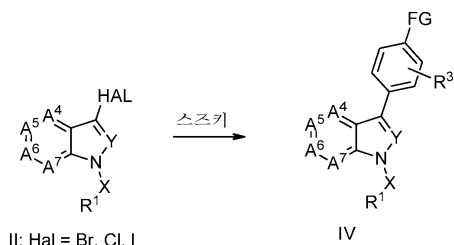
대안적으로, 화합물 I은, FG가 R²에 대해 정의된 기로 쉽게 전환될 수 있는 관능기 (예를 들어, 에스테르, 시아노, 보호된 테트라졸)인 화학식 IV의 화합물로부터 수득될 수 있다. 화학식 IV에서 적합한 관능기의 비제한적인 예는 산 불안정성 기, 예컨대 파라-메톡시 벤질 보호기를 함유하는 tert-부틸 에스테르 또는 메틸 에스테르이고, 이들을 산 또는 염기로 처리하여 R²가 각각 카르복실 또는 5-테트라졸릴인 화학식 I-a 또는 I-b의 화합물을 수득할 수 있다.



[0446]

[0447]

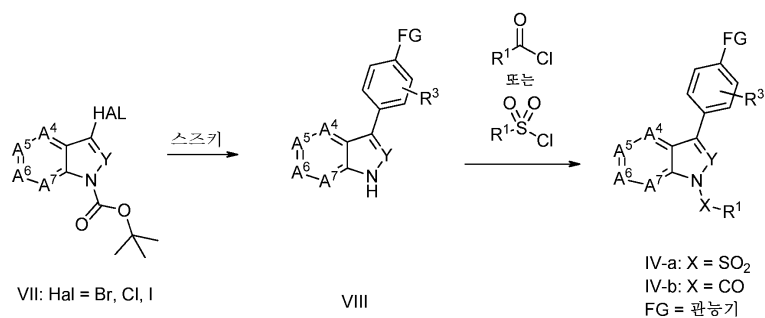
화합물 II는 화합물 V의 간단한 아실화 또는 술폰화에 의해 제조된다. 예를 들어, 화학식 V를 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 THF 중 강염기 (예컨대 칼륨 tert-부톡사이드 또는 NaH) 및 적절하게 치환된 술폰일 클로라이드로 처리하여 X = SO₂인 화합물 II-a를 수득할 것이다. 대안적으로, V를 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 술폰일 클로라이드 및 3급 아민 염기 (예를 들어 DiPEA 또는 트리에틸아민)로 처리하여 화합물 II-a를 또한 수득할 수 있다. V를 피리딘 또는 Et₃N 중 아실 클로라이드로 처리하여 X = CO인 화합물 II-b를 수득할 것이다. 산 클로라이드가 입수가능하지 않은 경우에, 이들은 공지된 방법을 이용하여 상응하는 카르복실산으로부터 쉽게 제조될 수 있다 (예를 들어 SOCl₂ 또는 유사한 시약으로의 처리). 화합물 V는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 화합물 VI의 할로젠화에 의해 제조된다. 화합물 VI는 또한 상업적으로 입수가능하거나, 또는 표준 유기 합성 기술에 의해 쉽게 제조된다.



[0448]

[0449]

화합물 IV는 화학식 II의 화합물 및 적절하게 치환된 아릴보론산 또는 에스테르 사이의 스즈키-미야우라 반응에 의해 화합물 I과 동일한 방법으로 제조될 수 있다.



[0450]

[0451]

대안적으로, 화합물 VII (화합물 V의 Boc-보호에 의해 수득됨)에 대한 스즈키 반응으로 화합물 VIII (별도의 탈 보호가 필요할 수도 있지만, 대부분의 경우에 Boc-기는 반응 조건 하에 절단됨)을 수득할 것이다. 여기서, V에서 II로의 전환에 대해 기재된 바와 같은 아실화 또는 술폰화 화합물 IV를 수득한다. 관능기 (화학식 IV에서 FG)는 tert-부틸 에스테르, 또는 파라-메톡시 벤질 보호된 테트라졸릴 수 있고, 이들은 트리플루오로 아세트산으로의 처리 후에 화합물 I에 대해 요구되는 바와 같이 각각 카르복실레이트 또는 5-테트라졸릴을 제공할 것이다. 최종적으로, 비보호된 화합물 V에 대한 스즈키 반응은 또한 화합물 VIII를 직접 유도할 수 있다.

[0452]

본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

[0453]

일반사항

[0454]

하기 절차는 실시예 1-23에 대해 사용하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 듀테로클로로포름을 용매로서 사용하여 브루커(Bruker) 분광계 (400 MHz)상에서 기록하였다. 화학적 이동은 내부 표준으로서의 테트라메틸실란에 대한 δ 값 (백만분율)으로서 보고한다.

[0455]

MS: 전기 분무 스펙트럼은 흐름 주입을 이용하여 교류 양이온 및 음이온 모드에서 어플라이드 시스템즈(Applied Biosystems) API-165 단일 사중극자 MS 상에서 기록하였다. 질량 범위는 120-2000 Da였고, 0.2 Da의 스텝 속도로 스캐닝하였으며, 모세관 전압은 5000 V로 설정하였다. N₂-기체는 연무화를 위해 사용하였다.

[0456]

LC-MS 분광계 (워터스(Waters)) 검출기: PDA (200-320 nm), 질량 검출기: ZQ

[0457]

용리액: A: 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴, B: 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴 / 물 = 1/9 (v/v)

[0458]

칼럼 1: 크로모리스 퍼포먼스(Chromolith Performance), RP-18e, 4.6x100 mm,

[0459]

구매 방법: 유량: 4 mL/min

시간 (min)	A (%)	B (%)
0.0	100	0
3.60	0	100
4.00	0	100
4.05	100	0
6.00	100	0

[0460]

칼럼 2: 엑스브릿지(XBridge) C18, 3.5 μm, 4.6x20mm

[0462]

구매 방법: 유량: 4 mL/min

시간 (min.)	A (%)	B (%)
0.0	100	0
1.60	0	100
3.10	0	100
3.20	100	0
5.00	100	0

[0463]

UPLC: 워터 액유티(Water acquity) UPLC 시스템; 칼럼: BEH C18 1.7 μm, 2.1 x 100 mm, 검출기: PDA (200-320 nm), 질량 검출기: SQD

[0464]

[0465] 용리액: A: 0.035% 트리플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴, B: 0.035% 트리플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴 / 물 = 1/9 (v/v)

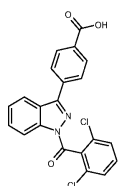
시간 (min)	방법 60_100		방법 40_80		방법 0_60	
	유량: 0.75 mL/min		유량: 0.65 mL/min		유량: 0.60 mL/min	
	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)
0.0	40	60	60	40	100	0
3.00	0	100	20	80	40	60
3.20	0	100	0	100	0	100
3.69	0	100	0	100	0	100
3.70	40	60	60	40	100	0

[0466]

[0467] 모든 목적 화합물을 ^1H NMR, MS 및 분석용 HPLC에 의해 적어도 >95% 순도로서 특징규명하고 측정하였다.

[0468] 실시예

[0469] 실시예 1



[0470]

[0471] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

[0472] i) 피리딘 4 ml 중 3-브로모-4-아자인돌 (100 mg, 0.508 mmol) 및 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (159 mg, 0.761 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기 내 150℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 상 분리 필터 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 10% 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 (3-브로모-1H-인다졸-1-일)(2,6-디클로로페닐)메탄은 (140 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0473] ii) 마이크로웨이브 반응 바이알에 2 ml 디옥산 중 이전 단계에서 수득된 생성물 (53 mg, 0.143 mmol), 4-(tert-부톡시카르보닐)페닐보론산 (47.7 mg, 0.215 mmol) 및 탄산나트륨의 2M 수용액 (0.286 ml, 0.573 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 약 5분 동안 퍼징한 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.28 mg, 7.16 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다.

[0474] 여과 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 목적 생성물, tert-부틸 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다 (90 mg). 생성물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0475] iii) 20 ml CH_2Cl_2 중 이전 단계에서 수득된 생성물 (90 mg, 0.22 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (5 ml, 67.3 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 10% 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 표제 화합물 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산을 백색 고체로서 수득하였다 (50 mg).

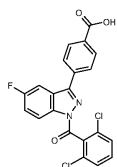
[0476] ESI MS = m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0477] 실시예 2

[0478] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-5-플루오로-1H-인다졸로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0479] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-5-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산

[0480] ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺

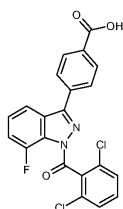


[0481]

[0482] 실시예 3

[0483] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-7-플루오로-1H-인다졸로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0484] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-7-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산

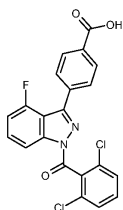


[0485] ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺

[0486] 실시예 4

[0487] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-4-플루오로-1H-인다졸로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0488] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산



[0489] ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺

[0490] 실시예 5

[0491] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-6-플루오로-1H-인다졸로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0492] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산

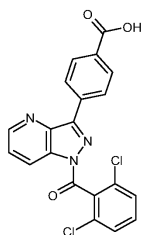
[0493] ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺

[0494] 실시예 6

[0495] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘으로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0496] 6A: 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산

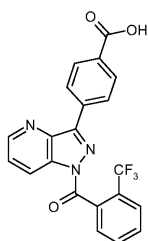
ESI MS = m/z 412 [M+H]⁺



[0497]

[0498] 6B: 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산

ESI MS = m/z 412 [M+H]⁺



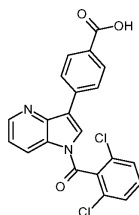
[0499]

[0500] 실시예 7

[0501] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-1H-피롤로[3,2-b]피리딘으로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

[0502] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)벤조산

[0503] ESI MS = m/z 412 [M+H]⁺



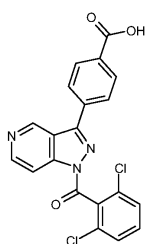
[0504]

[0505] 실시예 8

[0506] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘으로부터 출발하여, 하기 화합물을 제조하였다.

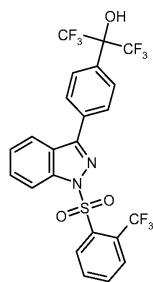
[0507] 4-(1-(2,6-디클로로벤조일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산

ESI MS = m/z 412 [M+H]⁺



[0508]

[0509] 실시예 9



[0510]

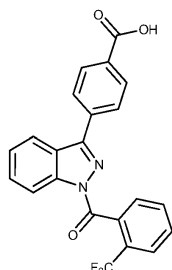
[0511] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)페닐)프로판-2-올

[0512] i) 8 ml CH_2Cl_2 중 3-브로모인다졸 (500 mg, 2.54 mmol)의 현탁액에 실온에서 트리에틸 아민 (1.06 ml, 7.61 mmol)을 첨가하였다. 이 황색 용액에 2-(트리플루오로메틸)벤젠술포닐 클로라이드 (0.392 ml, 2.54 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 5%에서 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 3-브로모-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸 (894 mg)을 수득하였다.

[0513] ii) 실시예 1, 단계 ii에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올을 보론산 에스테르로서 사용하여, 표제 화합물 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)페닐)프로판-2-올을 제조하였다 (9 mg).

[0514] ESI MS = m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0515] 실시예 10



[0516]

[0517] 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

[0518] i) 디옥산 30 ml 및 물 30 ml 중 tert-부틸 3-브로모-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (5 g, 16.83 mmol) 및 4-(tert-부톡시카르보닐)페닐보론산 (4.52 g, 20.36 mmol)의 혼합물에 탄산나트륨 (50.5 mmol, 5.35 g)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 퍼징하고, 후속적으로 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.486 g, 0.421 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C 로 밤새 가열하였다.

[0519] 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 0%에서 25 % 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-(1H-인다졸-3-일)벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다.

[0520] ii) 피리딘 1 ml 중 tert-부틸 4-(1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (40 mg, 0.136 mmol)의 용액에 2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (356 mg, 1.699 mmol)를 첨가하였다.

[0521] 반응 혼합물을 1시간 동안 150°C 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 교반하였다.

[0522] 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트 내로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 3%에서 20% 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다

줄-3-일)벤조에이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0523] iii) 2 ml CH_2Cl_2 중 이전 단계에서 수득된 화합물 (19.4 mg, 0.042 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.5 ml, 6.73 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[0524] 반응을 완결한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다줄-3-일)벤조산을 담황색 고체로서 수득하였다.

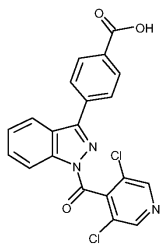
[0525] ESI MS = m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0526] 실시예 11

[0527] 실시예 10에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

[0528] 11A: 4-(1-(3,5-디클로로이소니코티노일)-1H-인다줄-3-일)벤조산

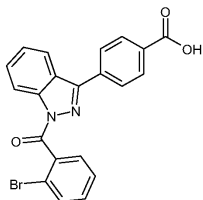
ESI MS = m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0529]

[0530] 11B: 4-(1-(2-브로모벤조일)-1H-인다줄-3-일)벤조산

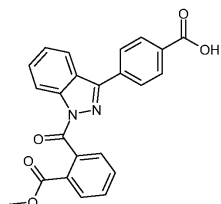
ESI MS = m/z 421/423 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0531]

[0532] 11C: 4-(1-(2-(메톡시카르보닐)벤조일)-1H-인다줄-3-일)벤조산

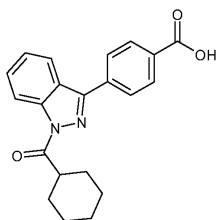
ESI MS = m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0533]

[0534] 11D: 4-(1-(시클로헥산카르보닐)-1H-인다줄-3-일)벤조산

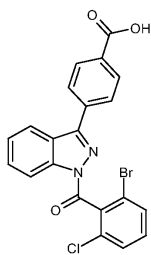
ESI MS = m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0535]

[0536] 11E: 4-(1-(2-브로모-6-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

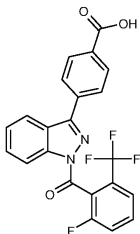
ESI MS = m/z 457 [M+H]⁺



[0537]

[0538] 11F: 4-(1-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

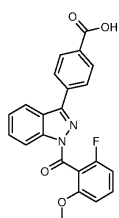
ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺



[0539]

[0540] 11G: 4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

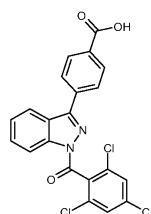
ESI MS = m/z 391 [M+H]⁺



[0541]

[0542] 11H: 4-(1-(2,4,6-트리클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

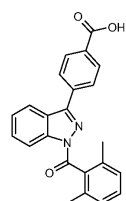
ESI MS = m/z 445 / 447 [M+H]⁺



[0543]

[0544] 11I: 4-(1-(2,6-디메틸벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

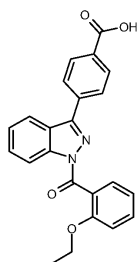
ESI MS = m/z 371 [M+H]⁺



[0545]

[0546] 11J: 4-(1-(2-에톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

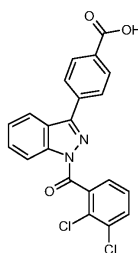
ESI MS = m/z 387 [M+H]⁺



[0547]

[0548] 11K: 4-(1-(2,3-디클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

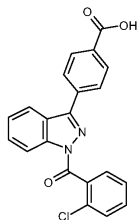
ESI MS = m/z 411 [M+H]⁺



[0549]

[0550] 11L: 4-(1-(2-클로로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

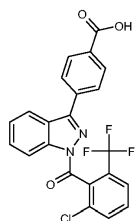
ESI MS = m/z 377 [M+H]⁺



[0551]

[0552] 11M: 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

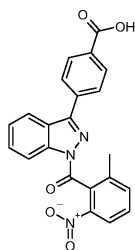
ESI MS = m/z 445 [M+H]⁺



[0553]

[0554] 11N: 4-(1-(2-메틸-6-니트로벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

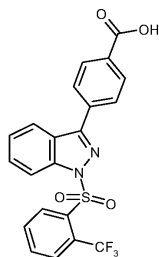
ESI MS = m/z 402 [M+H]⁺



[0555]

[0556] 실시예 12

[0557] 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산



[0558]

[0559] i) 2 ml CH_2Cl_2 중 tert-부틸 4-(1H-인다졸-3-일)벤조에이트, 실시예 10, 단계 i, (58 mg, 0.197 mmol)의 용액에 트리에틸 아민 (60 mg, 0.592 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)벤젠술포닐 클로라이드 (48 mg, 0.197 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO_2 상에서 헵탄 중 0%에서 50% 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 직접 정제하여 tert-부틸 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (102 mg)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0560] ii) 실시예 10, 단계 iii에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 표제 화합물, 4-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산을 제조하였다 (28 mg).

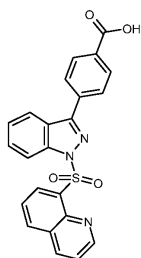
[0561] ESI MS = m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0562] 실시예 13

[0563] 실시예 11에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

[0564] 13A: 4-(1-(퀴놀린-8-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

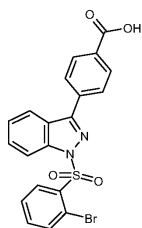
ESI MS = m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0565]

[0566] 13B: 4-(1-(2-브로모페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

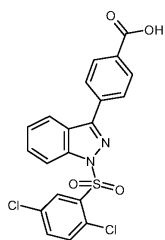
ESI MS = m/z 457/459 $[\text{M}+\text{H}]^+$



[0567]

[0568] 13C: 4-(1-(2,5-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

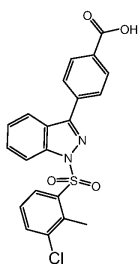
ESI MS = m/z 447 [M+H]⁺



[0569]

[0570] 13D: 4-(1-(3-클로로-2-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

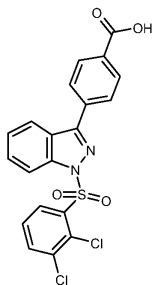
ESI MS = m/z 427 [M+H]⁺



[0571]

[0572] 13E: 4-(1-(2,3-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

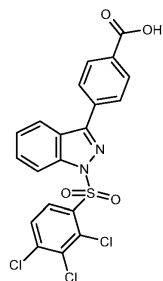
ESI MS = m/z 447 [M+H]⁺



[0573]

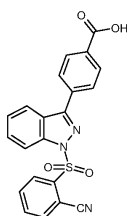
[0574] 13F: 4-(1-(2,3,4-트리클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

ESI MS = m/z 481/483 [M+H]⁺



[0575]

[0576] 실시예 14



[0577]

[0578] 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

[0579] i) 2 ml CH₂Cl₂ 중 3-브로모-1H-인다졸 (200 mg, 1.02 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (308 mg, 3.05 mmol) 및 2-시아노벤젠-1-술포닐 클로라이드 (205 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성물을 SiO₂ 상에서 헵탄 중 0%에서 50% 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (360 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0580] ii) 마이크로웨이브 반응 바이알에 2 ml 톨루엔 및 0.5 ml 에탄올 중 이전 단계에서 수득된 생성물 (50 mg, 0.138 mmol), 4-(tert-부톡시카르보닐)페닐보론산 (50 mg, 0.166 mmol) 및 탄산칼륨의 2M 수용액 (0.345 ml, 0.690 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 약 5분 동안 퍼징한 후, Pd(PPh₃)₄ (3.99 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트 내로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다.

[0581] 여과 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성물을 SiO₂ 상에서 헵탄 중 0%에서 50% 에틸아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 목적 생성물, tert-부틸 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (12 mg)를 수득하였다.

[0582] iii) 실시예 10, 단계 iii에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 표제 화합물, 4-(1-(2-시아노페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산을 제조하였다 (13 mg).

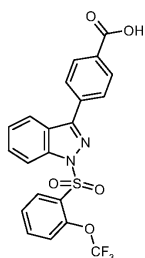
[0583] ESI MS = m/z 404 [M+H]⁺

[0584] 실시예 15

[0585] 실시예 14에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

[0586] 15A: 4-(1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

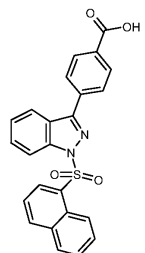
ESI MS = m/z 463 [M+H]⁺



[0587]

[0588] 15B: 4-(1-(나프탈렌-1-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

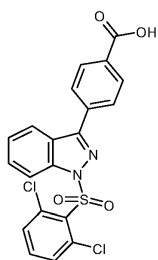
ESI MS = m/z 429 [M+H]⁺



[0589]

[0590] 15C: 4-(1-(2,6-디클로로페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

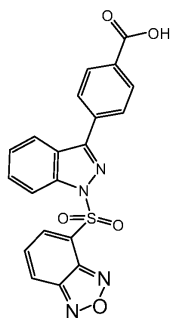
ESI MS = m/z 447 [M+H]⁺



[0591]

[0592] 15D: 4-(1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

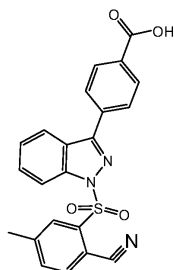
ESI MS = m/z 421 [M+H]⁺



[0593]

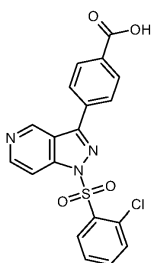
[0594] 15E: 4-(1-(2-시아노-5-메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산

ESI MS = m/z 418 [M+H]⁺



[0595]

[0596] 실시예 16



[0597]

[0598] 4-(1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산

[0599] i) 10 ml THF 중 3-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (198 mg, 1.0 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (101 mg, 4 mmol, 95%)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 완결 후, 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (495 mg, 2.347 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 첨가에 의해 킨칭하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시켜 3-브로모-1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

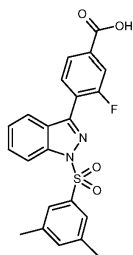
[0600] ii) 마이크로웨이브 반응 바이알에 3 ml DME 중 이전 단계에서 수득된 생성물 (67 mg, 0.135 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (49.2 mg, 0.162 mmol) 및 탄산나트륨의 2M 수용액 0.472 ml (0.944 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 약 5분 동안 퍼징한 후, Pd(PPh₃)₄ (31.2 mg, 0.027 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 100℃에서 40분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다.

[0601] 여과 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성물을 정제용 HPLC 상에서 물 중 20%에서 100% CH₃CN을 용리액으로 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-(1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다 (16 mg).

[0602] iii) 실시예 10, 단계 iii에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 표제 화합물, 4-(1-(2-클로로페닐술포닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤조산을 제조하였다 (7 mg).

[0603] ESI MS = m/z 측정되지 않음 [M+H]⁺

[0604] 실시예 17



[0605]

[0606] 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산

[0607] i) 3-브로모-1H-인다졸 (3 그램; 15 mmol)을 30 ml DMF 중에 용해시킨 다음, 나트륨히드라이드 (850 mg, 21 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 3,5-디메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (4.4 그램, 21 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가에 의해 퀀칭하고, 형성된 고체를 여과하고, 소량의 메탄올로 세척하였다. 고체를 건조시켜 3-브로모-1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸 (2.1 그램)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0608] ii) 이전 단계에서 수득된 생성물 (100 mg, 0.27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (63 mg, 0.05 mmol) 및 4-브로노-3-플루오로벤조산 (101 mg, 0.55 mmol)을 6.5 ml DME 중에서 교반하고, NaHCO₃의 수용액 3.5 ml (69 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 코튼 상에 여과하고, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (제미니(Gemini) NX 칼럼 (100 * 30 mm, 5μm); 40 mL/min; 용리액 A: 20 mmol/L NH₄HCO₃ (수성) 및 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-7분 70%A 및 30% B; 7-7.1분 50%A 및 50% B; 7.1-8.5분 100% B)에 의해 정제하여 표제 화합물 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산 (25 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

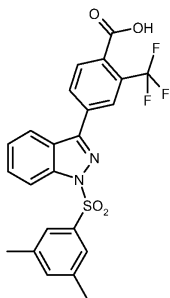
[0609] ESI MS m/z 425 [M+H]⁺

[0610] 실시예 18

[0611] 실시예 17에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

[0612] 4-(1-(3,5-디메틸페닐술포닐)-1H-인다졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조산

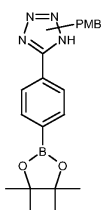
ESI MS m/z 475 $[M+H]^+$



[0613]

[0614] 실시예 19

[0615] 5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-테트라졸



[0616]

[0617] i) 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (8.0 g, 34.8 mmol), 트리메틸실릴 아지드 (8.04 g, 69.8 mmol) 및 디부틸-스탄나논 (868 mg, 3.5 mmol, 0.1 당량)을 1,2-디메톡시 에탄 (110 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 2부분으로 나누고, 2개의 마이크로웨이브 용기에 옮긴 다음, 마이크로웨이브 반응기 내 동시에 150℃에서 10분 동안 조사시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 트리메틸실릴 아지드 (4.02 g, 35 mmol) 및 디부틸-스탄나논 (434 mg, 1.75 mmol)을 각각의 마이크로웨이브 용기에 첨가하고, 혼합물을 150℃에서 10분 동안 다시 조사시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 합하고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 플로리실 (200 g) 상에서 정제하였다. 이것을 헥산 중 20% 디클로로메탄으로 제1 용리시켜 불순물을 제거하고, 이어서 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 생성물을 용리시켰다. 1-(4-메톡시벤질)-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-테트라졸 2를 백색 분말로서 단리시켰다 (8.01 g).

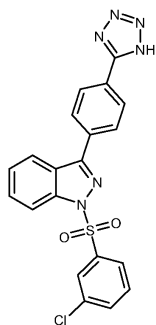
[0618] APCI MS m/z 273 $[M+H]^+$.

[0619] ii) 이전 단계에서 수득된 생성물 (8.40 g, 30.9 mmol)을 아세트니트릴 (150 ml) 중에 용해시켰다. 먼저 탄산 칼륨 분말 (5.12 g, 37.0 mmol, 1.2 당량)에 이어서 4-메톡시벤질 클로라이드 (6.3 mL, 46.3 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸-아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 물 (2 x 100 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중에 현탁시키고, 형성된 결정을 여과하였다. 표제 화합물 1-(4-메톡시벤질)-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-테트라졸을 백색 분말로서 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다 (9.67 g).

[0620] APCI MS m/z 393 $[M+H]^+$.

[0621] 실시예 20

[0622] 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-클로로페닐술포닐)-1H-인다졸



[0623]

[0624] i) Tert-부틸 3-브로모-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (5.0 g, 16.8 mmol) 및 1-(4-메톡시벤질)-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-테트라졸의 위치이성질체의 혼합물 (실시예 19, 단계 ii) (7.92 g, 20.2 mmol)을 질소 분위기 하에 1,4-디옥산 및 물의 1 대 1 혼합물 100 ml 중에 용해시켰다. 탄산나트륨 (5.35 g, 50.5 mmol)을 첨가하고, 시스템을 질소로 퍼징하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (486 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 SiO₂ 상에서 헥산 중 20에서 30% 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 정제하여 3-(4-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸을 2 대 1 비의 2종의 위치이성질체의 혼합물로서 백색 고체로서 수득하였다 (2.8 g).

[0625] 백색 분말로서의 주요 위치이성질체 (1.91 g, 30%).

[0626] APCI MS m/z 383 [M + H]⁺

[0627] ii) 2ml 무수 THF 중 이전 단계에서 수득된 생성물 (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 t-BuOK (32 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 3-클로로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (41 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 증발시키고, 잔류물을 감압 하에 건조시켜 1-(3-클로로페닐술포닐)-3-(4-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸 (146 mg, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0628] ESI MS m/z 557 [M + H]⁺

[0629] iii) 이전 단계에서 수득된 생성물 (81 mg)을 1 ml 트리플루오로아세트산 중에 용해시키고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 용리액 시스템 1에 이어서 용리액 시스템 2를 사용하여 정제하여 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-클로로페닐술포닐)-1H-인다졸 (26 mg)을 백색 분말로서 수득하였다:

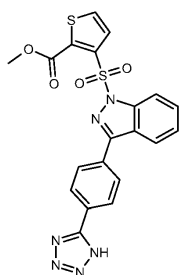
[0630] ESI MS m/z 437 [M + H]⁺

[0631] 실시예 21

[0632] 실시예 20에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

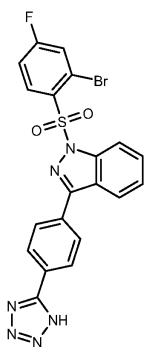
[0633] 21A: 메틸 3-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)티오펜-2-카르복실레이트

ESI MS = m/z 467 [M+H]⁺



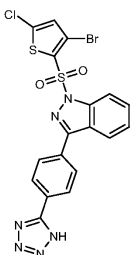
[0634]

[0635] 21B: 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(2-브로모-4-플루오로페닐술포닐)-1H-인다졸



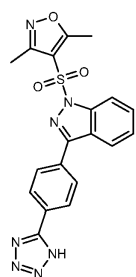
[0636] ESI MS = m/z 499/501[M+H]⁺

[0637] 21C: 3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1-(3-브로모-5-클로로티오펜-2-일술포닐)-1H-인다졸



[0638] ESI MS = m/z 523 [M+H]⁺

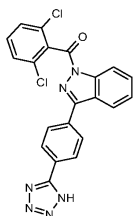
[0639] 21D: 4-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일술포닐)-3,5-디메틸이소キサ졸



[0640] ESI MS = m/z 422 [M+H]⁺

[0641] 실시예 22

[0642] (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,6-디클로로페닐)메탄논



[0643]

[0644] i) 3-(4-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸의 위치이성질체의 혼합물 (실시예 20, 단계 i) (50 mg, 0.13 mmol)의 용액을 무수 THF (1 ml) 중에 용해시켰다. t-BuOK (16 mg, 0.14 mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 후속적으로, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (21 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 물, 5% K₂CO₃의 수용액 및 물로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켰다.

[0645] 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (2,6-디클로로페닐)(3-(4-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)메탄논을 98 대 2 비의 2종의 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다 (59 mg, 74%).

[0646] ESI MS m/z 555 [M + H]⁺.

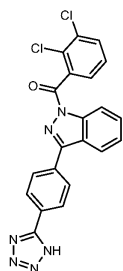
[0647] ii) 실시예 20, 단계 iii)에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 이전 단계에서 수득된 생성물을 표제 화합물 (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,6-디클로로페닐)메탄논 (16 mg)으로 전환시켰다.

[0648] ESI MS m/z 435 [M + H]⁺.

[0649] 실시예 23

[0650] 실시예 22에 기재된 바와 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다.

[0651] Org 356723-0



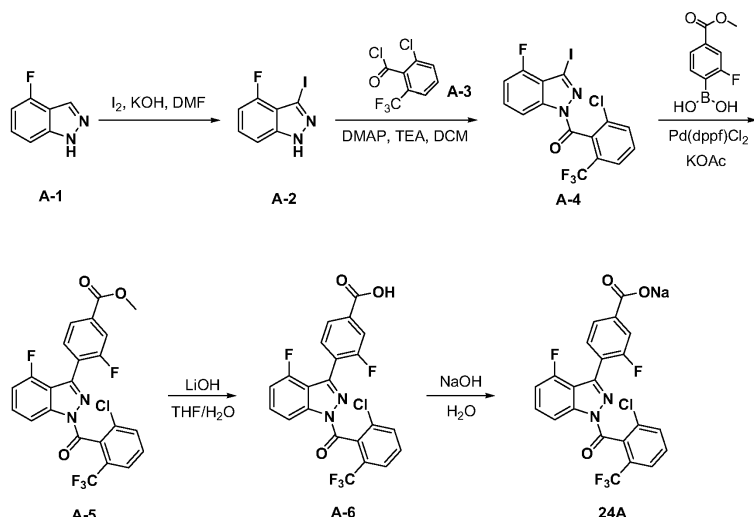
[0652]

[0653] (3-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)(2,3-디클로로페닐)메탄논

[0654] ESI MS = m/z [M+H]⁺

[0655] 실시예 24A: 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트 (24A)의 제조

[0656] <반응식 A>



[0657]

[0658] i) 4-플루오로-3-아이오도-1H-인다졸 (A-2)의 제조. DMF (80 mL) 중 4-플루오로인다졸 A-1 (5.00 g, 36.7 mmol)의 용액에 실온에서 I₂ (18.6 g, 73.5 mmol) 및 KOH (7.73 g, 134 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 수성 10% NaHSO₃ (200 mL)에 붓고, EtOAc (200 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 고체를 PE로 세척하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0659] LCMS (ESI) 계산치- C₇H₅FIN₂ [M+H]⁺: 262.9, 실측치: 262.9.

[0660] ii) (2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(4-플루오로-3-아이오도-1H-인다졸-1-일)메탄 (A-4)의 제조. 플라스크에 화합물 A-2 (5.24 g, 20 mmol), 화합물 A-3 (4.86 g, 20 mmol), DMAP (2.44 g, 20 mmol) 및 DCM (30 mL)을 첨가한 다음, TEA (5.8 mL, 40 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0661] LCMS (ESI) 계산치- C₁₅H₇ClF₄IN₂O [M+H]⁺: 468.9, 실측치: 468.9.

[0662] iii) 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트 (A-5)의 제조. A-4 (300 mg, 0.64 mmol), 2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (190 mg, 0.96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol) 및 KOAc (190 mg, 1.92 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 마이크로웨이브 하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0663] LCMS (ESI) 계산치- C₂₃H₁₃ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺, 495, 실측치: 495.

[0664] iv) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산 (A-6)의 제조. THF (5mL) 및 H₂O (5mL) 중 A-5 (180 mg, 0.36 mmol)의 용액에 LiOH (350 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl을 사용하여 PH = 3~4로 중화시켰다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 여과하고, H₂O로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI): 계산치- C₂₂H₁₁ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺: 481, 실측치: 481;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.47 (1H, d), 7.88-7.95 (2H, m), 7.66-7.71 (3H, m), 7.58-

7.64 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m).

[0665]

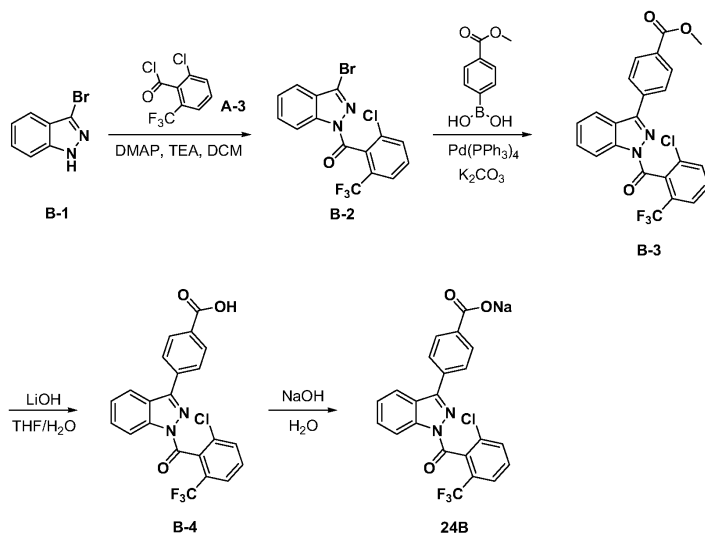
[0666] v) 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트 (24A)의 제조. H₂O (10 mL) 중 화합물 A-6 (160 mg, 0.33 mmol)의 현탁액에 0.1M NaOH (3.3 mL, 0.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하면서 유지하였다. 반응 혼합물을 동결건조 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치-C₂₂H₁₁ClF₅N₂O₃ [M-Na+2H]⁺: 481, 실측치: 481;
¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36-8.38 (1H, d), 7.96-8.03 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 7.65(1H, s), 7.40-7.45(2H, m).

[0667]

[0668] 실시예 24B: 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (24B)의 제조

[0669] <반응식 B>



[0670]

[0671] i) (3-브로모-1H-인다졸-1-일)(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (B-2)의 제조. 0℃에서 CH₂Cl₂ (20 mL) 중 3-브로모-1H-인다졸 (2 g, 0.75mmol), DMAP (1 g, 8.5 mmol) 및 Et₃N (1.85 mL, 12.7 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 화합물 A-3 (4 g, 20.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂로 희석하고, 1M HCl로 세척하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0672] LCMS (ESI) 계산치-C₁₅H₈BrClF₃N₂O [M+H]⁺: 404.9, 실측치: 404.9.

[0673] ii) 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (B-3)의 제조. 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 화합물 B-2 (3.0 g, 7.4 mmol), 4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (1.6 g, 8.9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.43g, 0.37 mmol) 및 K₂CO₃ (2.04 g, 10.8 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ 및 H₂O로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0674] LCMS (ESI) 계산치-C₂₃H₁₅ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺: 459, 실측치: 459.

[0675] iii) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (B-4)의 제조. THF (5 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 화합물 B-3 (1.3 g, 2.8 mmol) 및 LiOH (0.35 g, 8.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 AcOH를 사용하여 PH < 7로 중화시키고, CH₂Cl₂ 및 H₂O로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- $C_{22}H_{13}ClF_3N_2O_3$ $[M+H]^+$:

445, 실측치: 445; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68-8.71 (1H, d), 8.19-8.21 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, d), 7.94-7.96 (2H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 7.26-7.63 (2H, m).

[0676]

[0677]

iv) 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (24B)의 제조. 0℃에서 H_2O (10 mL) 중 화합물 B-4 (0.87g, 2.0 mmol)의 현탁액에 0.1 M NaOH (2.0 mL, 2.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하면서 유지하였다. 혼합물을 동결건조 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.54-8.56 (1H, d), 8.22-8.24 (1H, d), 8.03-8.05 (1H, d), 7.98-8.00 (3H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, t).

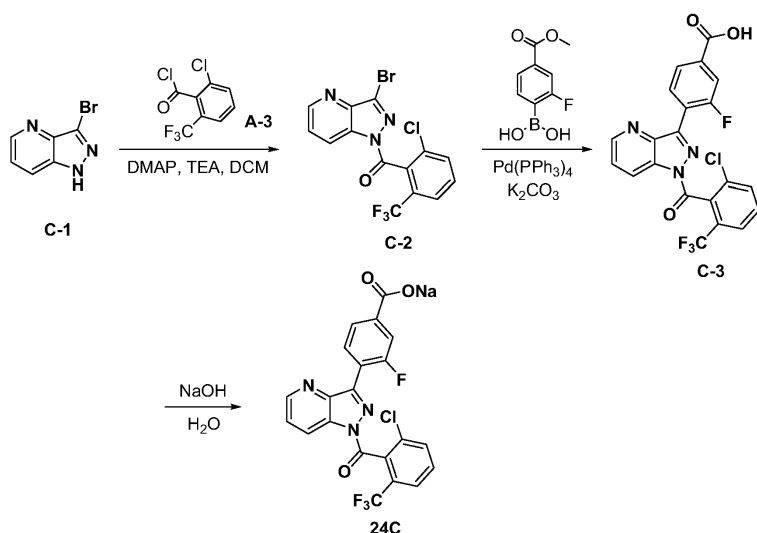
[0678]

[0679]

실시예 24C: 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이트 (24C)의 제조

[0680]

<반응식 C>



[0681]

[0682]

i) (3-브로모-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)메탄 (C-2)의 제조. CH_2Cl_2 (20 mL) 중 화합물 A-3 (1.2 g, 5.0 mmol), 화합물 C-1 (1.0 g, 5.0 mmol) 및 DMAP (0.61 g, 5.0 mmol)의 혼합물에 TEA (0.55 g, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, H_2O 로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기부를 H_2O , 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 표제 고체를 수득하였다.

[0683]

LCMS (ESI) 계산치- $C_{14}H_7BrClF_3N_3O$ $[M+H]^+$: 405.9, 실측치: 405.9.

[0684]

ii) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조산 (C-3)의 제조. 디옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.6 mL) 중 C-2 (120 mg, 0.3 mmol), 2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (89 mg, 0.45 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.015 mmol) 및 K_2CO_3 (128 mg, 0.75 mmol)의 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브 하에 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 및 H_2O 로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA=1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- $C_{22}H_{13}ClF_4N_3O_3$ $[M+H]^+$: 464, 실측치: 464; 1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 13.51 (1H, s), 8.98-8.91 (2H, m), 8.42-8.38 (2H, t), 8.06-7.95 (3H, m), 7.90-7.87 (2H, m), 7.87-7.80 (1H, m).

[0685]

[0686]

iii) 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-플루오로벤조에이

트 (24C)의 제조. H₂O (20 mL) 중 화합물 C-3 (135 mg, 0.29 mmol)의 현탁액에 0℃에서 0.1 M NaOH (2.9 mL, 0.29 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하면서 유지하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- C₂₁H₁₁ClF₄N₃O₃ [M-Na+2H]⁺: 464, 실측치: 464,

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.95-8.93 (1H, m), 8.89-8.87 (1H, m), 8.13-8.09 (1H, t), 7.90-7.87 (3H, m), 7.81-7.75 (3H, m).

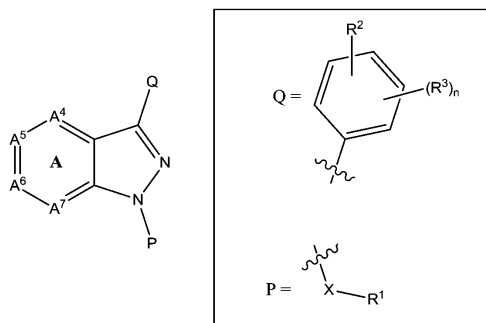
[0687]

[0688]

표 2에 나타난 하기 실시예를 반응식 A-C에서의 실시예 #24A, B, C에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였고, 이는 당업자들에 의해 달성될 수 있다.

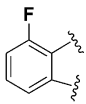
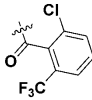
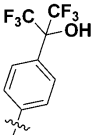
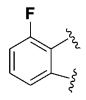

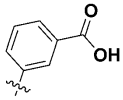

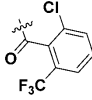
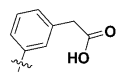
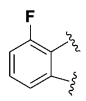
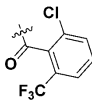
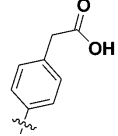
[0689]

<표 2>


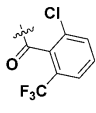
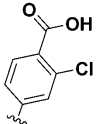

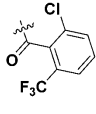
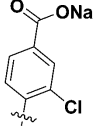

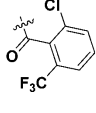
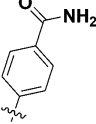

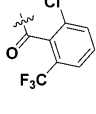
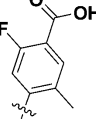


실시 예	IUPAC 명칭	A 고리	P	Q	NMR 또는 LCMS [M+H] ⁺ (실측치)
---------	----------	------	---	---	--

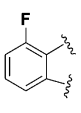
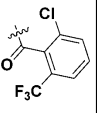
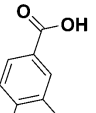
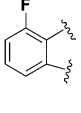
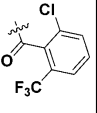
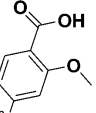
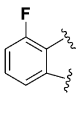
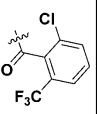
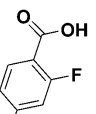
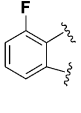
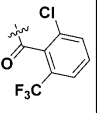
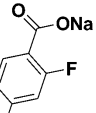
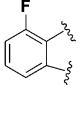
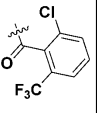
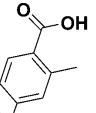
[0690]

24D	(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(4-플루오로-3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-인다졸-1-일)메탄올				585
24E	3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산				463
24F	2-(3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산				477
24G	2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트산				477

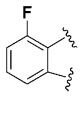
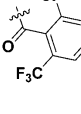
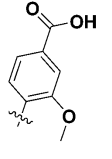
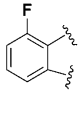
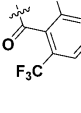
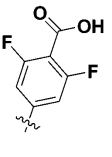
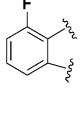
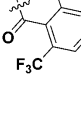
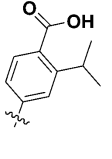
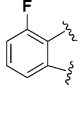
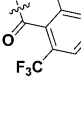
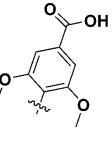
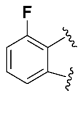
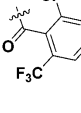
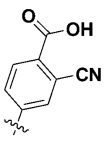
[0691]

24H	2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산				497
24I	나트륨 3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조에이트				497
24J	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤즈아미드				462
24K	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-5-메틸벤조산				495


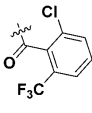
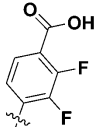

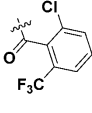
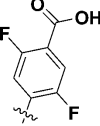

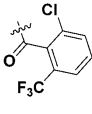
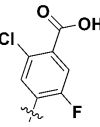

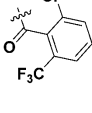
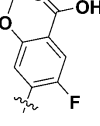

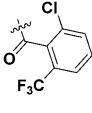
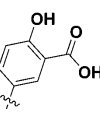
[0692]

24L	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메틸벤조산				477
24M	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-메톡시벤조산				494
24N	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산				481
24O	나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트				481 [M-Na+2H] ⁺
24P	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-				483


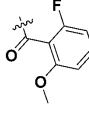
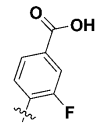

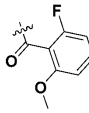
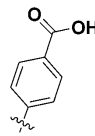

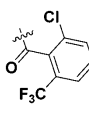


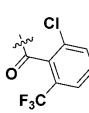
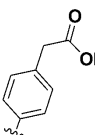

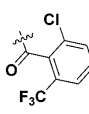
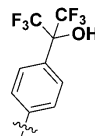
[0693]

	메틸벤조산				
24Q	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-메톡시벤조산				493
24R	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산				499
24S	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산				505
24T	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,5-디메톡시벤조산				523
24U	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-시아노 벤조산				488


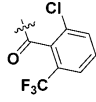
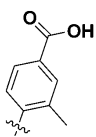

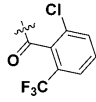
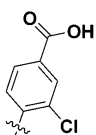

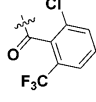
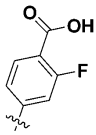

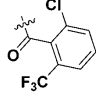
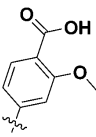
[0694]

24V	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,3-디플루오로벤조산				499
24W	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2,5-디플루오로벤조산				499
24X	2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로벤조산				515
24Y	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-메톡시벤조산				511
24Z	5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산				479


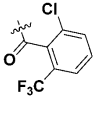
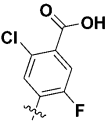

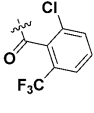
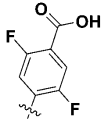

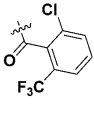
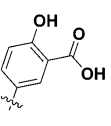

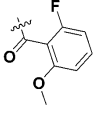
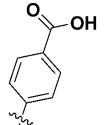

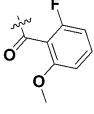
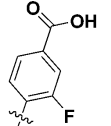
[0695]

	히드록시벤조산				
24AA	3-플루오로-4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				427
24AB	4-(4-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				409
24AC	3-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산				446
24AD	2-(4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)페닐)아세트산				460
24AE	(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)(3-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)-1H-				568

[0696]

	피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메타논				
24AF	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-3-메틸벤조산				460
24AG	3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산				480
24AH	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-플루오로벤조산				464
24AI	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-메톡시벤조산				476


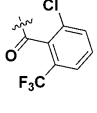
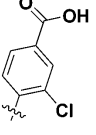

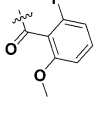
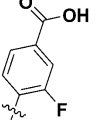

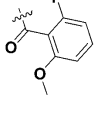
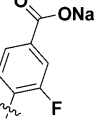

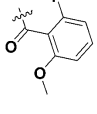
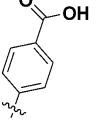

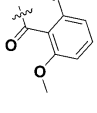
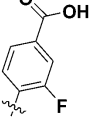

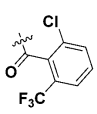
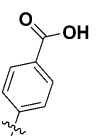
[0697]

24AJ	2-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로벤조산				498
24AK	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2,5-디플루오로벤조산				482
24AL	5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)-2-히드록시벤조산				462
24A M	4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산				392
24AN	3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-일)벤조산				410

[0698]

24AO	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산				513
24AP	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-이소프로필벤조산				487
24AQ	나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조에이트				463 [M- Na+2H] ⁺
24AR	나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에이트				463 [M- Na+2H] ⁺

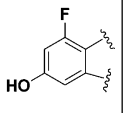
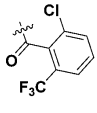
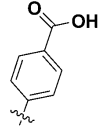
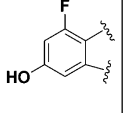
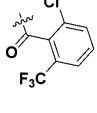
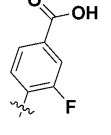
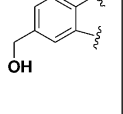
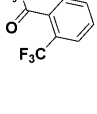
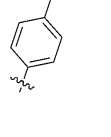
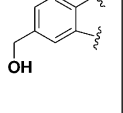
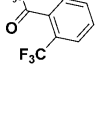
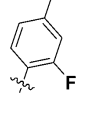
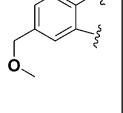
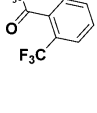
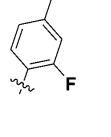
[0699]

24AS	3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				480
24AT	3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				409
24AU	나트륨 3-플루오로-4-(1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트				409 [M- Na+2H] ⁺
24AV	4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				409
24AW	3-플루오로-4-(7-플루오로-1-(2-플루오로-6-메톡시벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				427
24AX	4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				543

[0700]

24AY	4-(6-브로모-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.01-8.11 (4H, m), 7.86-7.96 (4H, m)
24AZ	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-메톡시-1H-인다졸-3-일) 벤조산				493
24BA	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산				461
24BB	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				479

[0701]

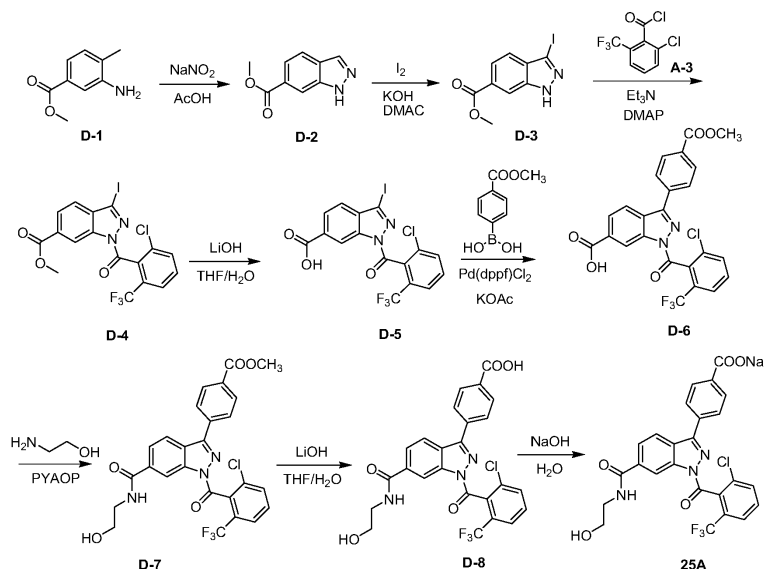
24BC	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)벤조산				479
24BD	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-6-히드록시-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				497
24BE	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산				475
24BF	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(히드록시메틸)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				493
24BG	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(메톡시메틸)-1H-인다졸-3-일)벤조산				489

[0702]

[0703]

실시예 25A: 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (25A)의 제조

[0704] <반응식 D>



[0705]

[0706] i) 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트 (D-2)의 제조.

[0707] 0℃에서 AcOH (140 mL) 중 메틸 3-아미노-4-메틸벤조에이트 D-1 (5.0 g, 30 mmol)의 용액에 H₂O (3.5 mL) 중 아질산나트륨 (2.1 g, 30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매의 절반을 감압 하에 제거하고, 생성된 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O 및 염수로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0708] LCMS (ESI) 계산치- C₉H₉N₂O₂ [M+H]⁺: 177, 실측치 177.

[0709] ii) 메틸 3-아이오도-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (D-3)의 제조.

[0710] 0℃에서 DMAC (50 mL) 중 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트 D-2 (5.0 g, 28 mmol)의 용액에 아이오딘 (14.4 g, 56.7 mmol) 및 수산화칼륨 (6.3 g, 114 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 유지하고, 이어서 수성 Na₂S₂O₃으로 키텅하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 헥산으로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0711] LCMS (ESI) 계산치- C₉H₈IN₂O₂ [M+H]⁺: 302.9, 실측치: 302.9.

[0712] iii): 메틸 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-아이오도-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (D-4)의 제조.

[0713] CH₂Cl₂ (30 mL) 중 메틸 3-아이오도-1H-인다졸-6-카르복실레이트 D-3 (11.7 g, 38.7 mmol), DMAP (4.72 g, 38.7 mmol)의 용액에 Et₃N (11.2 mL, 77 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, H₂O로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE /EtOAc 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

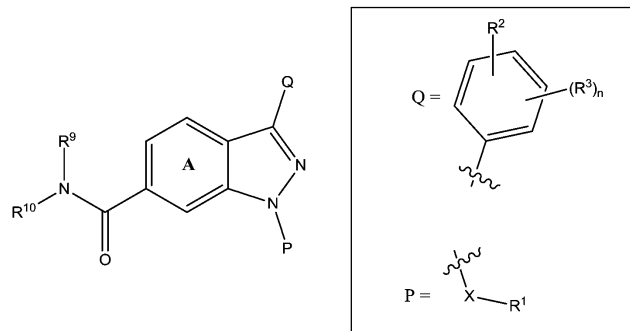
[0714] LCMS (ESI) 계산치- C₁₇H₁₀ClF₃IN₂O₃ [M+H]⁺: 508.9, 실측치: 508.9.

[0715] iv): 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-아이오도-1H-인다졸-6-카르복실산 (D-5)의 제조.

[0716] THF (10 mL) 및 H₂O (50 mL) 중 D-4 (16.5 g, 32.5 mmol)의 용액에 LiOH (3.40 g, 162 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 H₂O에 녹이고, 5% 수성 HCl을 사용하여 PH = 4~5로 중화시켰다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, H₂O 및 헥산으로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.






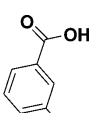


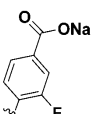
- [0717] LCMS (ESI) 계산치- $C_{16}H_8ClF_3IN_2O_3$ $[M+H]^+$: 494.9, 실측치: 494.9.
- [0718] v) 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-1H-인다졸-6-카르복실산 (D-6)의 제조.
- [0719] 디옥산 (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 D-5 (300 mg, 0.61 mmol), 4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (165 mg, 0.92 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0.061 mmol) 및 KOAc (181 mg, 1.83 mmol)의 혼합물을 95°C에서 마이크로웨이브 하에 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 H_2O 로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc =20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0720] LCMS (ESI) 계산치- $C_{24}H_{15}ClF_3N_2O_5$ $[M+H]^+$: 503.1, 실측치: 503.1.
- [0721] vi) 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (D-7)의 제조.
- [0722] CH_2Cl_2 (15 mL) 중 화합물 D-6 (180 mg, 0.36 mmol)의 용액에 PYAOP (374 mg, 0.72 mmol)의 첨가에 이어서 Et_3N (0.16 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0723] LCMS (ESI) 계산치- $C_{26}H_{20}ClF_3N_3O_5$ $[M+H]^+$: 546.1, 실측치: 546.1.
- [0724] vii) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (D-8)의 제조.
- [0725] THF (10 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 D-7 (191 mg, 0.35 mmol) 및 LiOH (42 mg, 1.75 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 H_2O 중에 용해시키고, 수성 5% HCl을 사용하여 pH = 4~5로 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, H_2O 및 헥산으로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.
- LCMS (ESI) 계산치- $C_{25}H_{18}ClF_3N_3O_5$ $[M+H]^+$: 532.1, 실측치: 532.1; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.109 (1H, s), 8.29-8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17-8.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 7.97-8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88-7.99 (2H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m).
- [0726]
- [0727] viii) 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (25A)의 제조
- [0728] H_2O (10 mL) 중 화합물 D-8 (185 mg, 0.35 mmol)의 현탁액에 0°C에서 0.1M NaOH (3.5 mL, 0.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하면서 유지하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- LCMS (ESI) 계산치- $C_{25}H_{18}ClF_3N_3O_5$ $[M-Na+2H]^+$: 532, 실측치: 532; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.09 (1H, s), 8.28-8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05-8.09 (3H, m), 7.86-7.91 (4H, m), 7.77-7.86 (1H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.60-3.63 (2H, m).
- [0729]
- [0730] 표 3에 나타난 하기 실시예를 반응식 D에서의 실시예 #25A에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였고, 이는 당업자들에 의해 달성될 수 있다.

[0731] <표 3>

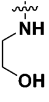
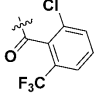
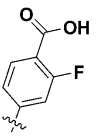
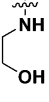
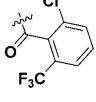
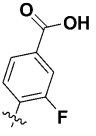

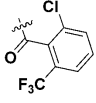
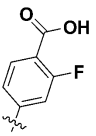


실시 예	IUPAC 명칭		P	Q	LCMS [M+H] ⁺ (실측치)
25B	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				516
25C	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카)				532


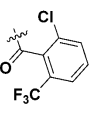
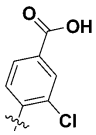

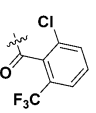
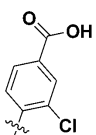
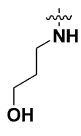
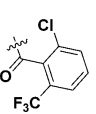
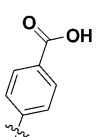
[0732]

	르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				
25D	나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트				554
25E	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				534
25F	나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조에				556

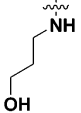
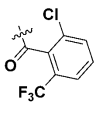
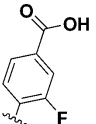
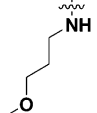
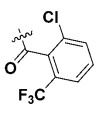
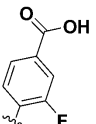

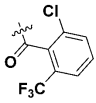
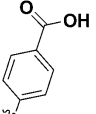
[0733]

	이트				
25G	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산				550
25H	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				550
25I	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로벤조산				534

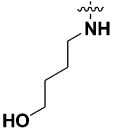
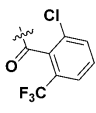
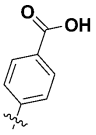
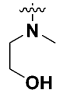
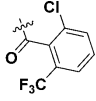
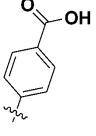
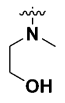
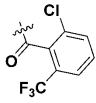
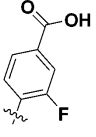
[0734]

25J	3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(디메틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				550
25K	3-클로로-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시에틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				566
25L	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				546

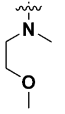
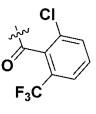
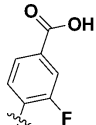

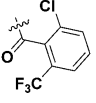
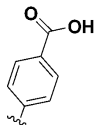

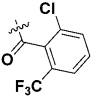
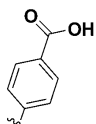
[0735]

25M	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				564
25N	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-메톡시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				580
25O	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(2-히드록시프로필카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				546


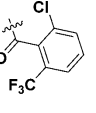
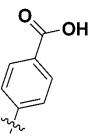

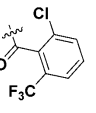
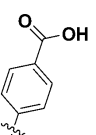
[0736]

25P	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-히드록시부틸카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				560
25Q	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				546
25R	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-히드록시에틸)메틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				564

[0737]

25S	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-((2-메톡시에틸)카르바모일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				578
25T	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산				546
25U	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산				564

[0738]

25V	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-(피롤리딘-1-카르보닐)-1H-인다졸-3-일)벤조산				542
25W	4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산				528

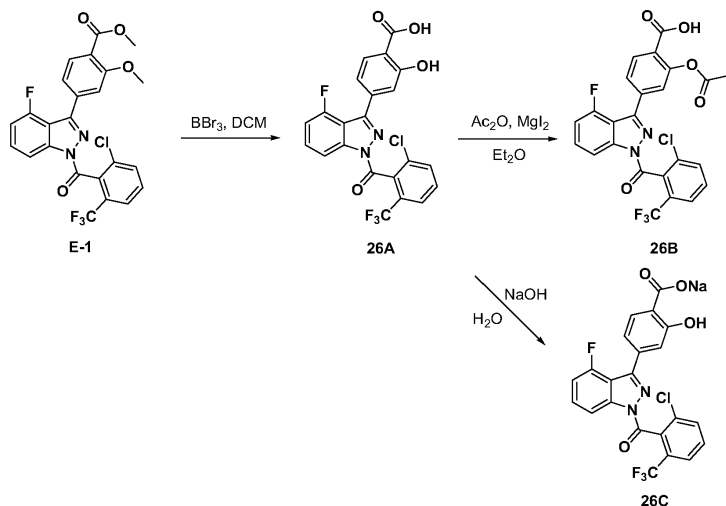
[0739]

[0740]

실시예 26: 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산 (26A),

2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산 (26B) 및 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조에이트 (26C)의 제조

<반응식 E>



i) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조산 (26A)의 제조

DCM (10 mL) 중 화합물 E-1 (반응식 A에서와 유사한 절차에 따라 제조됨) (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 실온에서 BBr₃ (1M, 0.37 mL, 0.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 48시간 동안 교반하면서 유지하였다. 이어서, MeOH (~10 mL)를 첨가하여 과량의 BBr₃을 킨칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- C₂₂H₁₂ClF₄N₂O₄

[M+H]⁺: 479, 질량치: 479; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.95-7.76 (5H, m), 7.35-7.29 (3H, m).

ii) 2-아세톡시-4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)벤조산 (26B)의 제조

무수 에틸 에테르 (3 mL) 중 화합물 26A (48 mg, 0.1 mmol), Ac₂O (0.8 mL) 및 MgI₂ (28 mg, 0.1 mmol)의 현탁액을 40℃에서 0.5시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 킨칭하고, 에테르로 추출하고, 농축시켰다. 조 생성물을 THF (10 mL) /H₂O (10 mL) 중에 용해시키고, 80℃에서 1시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 PE/EA (5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI): 계산치- C₂₂H₁₂ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺: 521, 질량치:

521, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90-7.76 (5H, m), 7.53 (1H, t, J=1.6 Hz), 3.34 (1H, q, J=8.0 Hz), 2.31 (3H, s).

iii) 나트륨 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-히드록시벤조에이트 (26C)의 제조

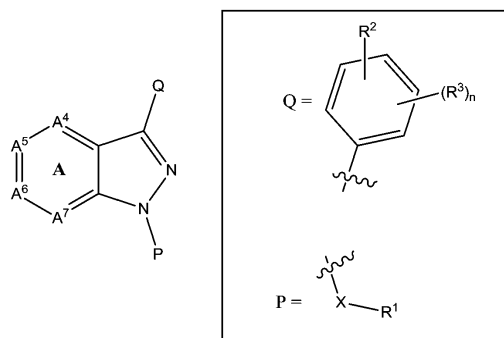
H₂O (20 mL) 중 화합물 26A (48 mg, 0.1 mmol)의 현탁액에 0.1 M NaOH (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 ~10분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- C₂₂H₁₁ClF₄N₂NaO₄ [M+H]⁺:

501, 질량치: 501; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (1H, d, J=8.0), 7.91-7.76 (5H, m), 7.31 (1H, q, J=8.0 Hz), 7.20-7.17 (2H, m).



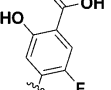


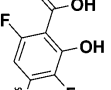


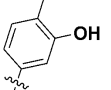
표 4에 나타낸 하기 실시예를 반응식 E에서의 실시예 #26A, B, C에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였고, 이는 당업자들에 의해 달성될 수 있다.

[0753] <표 4>



	IUPAC 명칭	A 고리	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ (실측치)
26D	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-6-히드록시벤조산				497
26E	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-2-플루오로-6-히드록시벤조산				479

[0754]

	플루오로-1H-인다졸-3-일)-3-히드록시벤조산				
26F	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-5-플루오로-2-히드록시벤조산				497
26G	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-3,6-디플루오로-2-히드록시벤조산				515
26H	4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피라졸로[4,3-				462

[0755]

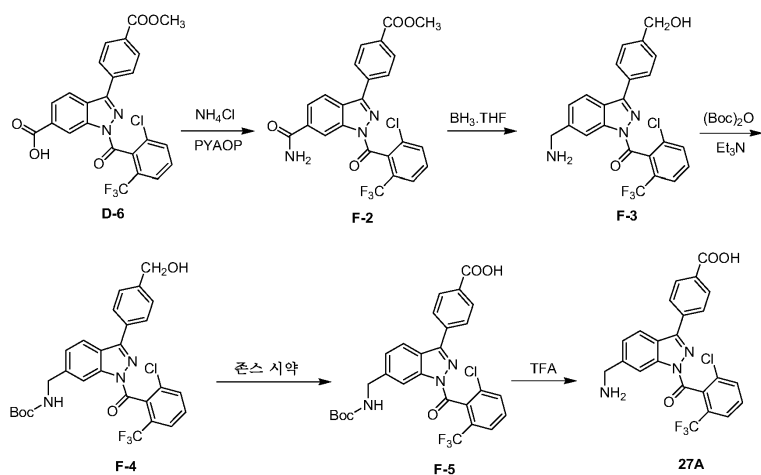
	b]피리딘-3-일)- 2- 히드록시벤조 산				
26I	2-아세톡시-4- (1-(2-클로로-6- (트리플루오로 메틸)벤조일)- 1H- 피라졸로[4,3- b]피리딘-3- 일)벤조산				504
26J	4-(1-(2-클로로- 6- (트리플루오로 메틸)벤조일)-6- (디메틸카르바 모일)-1H- 인다졸-3-일)-2- 히드록시벤조 산				532

[0756]

[0757]

[0758]

실시예 27A: 4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (27A)의 제조
<반응식 F>



[0759]

[0760]

[0761]

i) 메틸 4-(6-카르바모일-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (F-2)의 제조
DCM (15 mL) 중 화합물 D-6 (180 mg, 0.36 mmol)의 용액에 PYAOP (374 mg, 0.72mmol)의 첨가에 이어서 TEA (0.16 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0762]

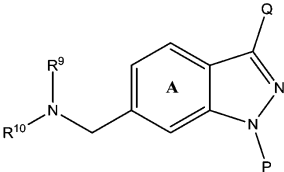
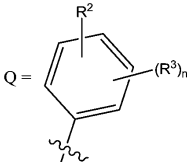
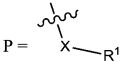



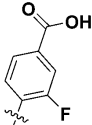
LCMS (ESI) 계산치-C₂₄H₁₆ClF₃N₃O₄ [M+H]⁺: 502, 실측치: 502.1.

[0763]

ii) (6-(아미노메틸)-3-(4-(히드록시메틸)페닐)-1H-인다졸- 1-일)(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)메탄론 (F-3)의 제조

- [0764] THF (20 mL) 중 화합물 F-2 (175 mg, 0.35 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.75 mL, 1.75 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 이어서, MeOH를 첨가하여 과량의 BH_3 을 킬링하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0765] LCMS (ESI): 계산치- $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.1, 실측치: 460.1.
- [0766] iii) tert-부틸 (1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(4-(히드록시메틸)페닐)-1H-인다졸-6-일)메틸카르바메이트 (F-4)의 제조
- [0767] CH_2Cl_2 (20 mL) 중 화합물 F-3 (138 mg, 0.30 mmol)의 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (138 mg, 0.30 mmol)의 첨가에 이어서 과량을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O 로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 H_2O , 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- [0768] LCMS (ESI) 계산치- $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.1, 실측치: 560.1.
- [0769] iv) 4-(6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (F-5)의 제조
- [0770] 아세톤 (10 mL) 중 화합물 F-4 (162 mg, 0.29 mmol)의 용액에 존스(Jones) 시약 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하면서 유지하였다. MeOH (20 mL)를 첨가하여 과량의 존스 시약을 킬링하고, 혼합물을 여과하고, EtOAc로 행구었다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- [0771] LCMS (ESI): 계산치- $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 574.1, 실측치: 574.1.
- [0772] v) 4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (27A)의 제조
- [0773] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 F-5 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 과량의 TFA를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O 로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 H_2O , 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- [0774] LCMS (ESI): 계산치- $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474.1, 실측치: 474.1; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (1H, s), 8.23-8.25 (1H, m), 8.04-8.06 (2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.88-7.91 (2H, m), 7.77-7.85 (3H, m), 7.66-7.68 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.35 (2H, s).
- [0775] 표 5에 나타난 하기 실시예를 반응식 F에서의 실시예 #27A에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였고, 이는 당업자들에 의해 달성될 수 있다.

[0776] <표 5>

					
					
실시예	IUPAC 명칭		P	Q	LCMS [M+H] ⁺ (실측치)
27B	4-(6-(아미노메틸)-1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-3-플루오로벤조산				492

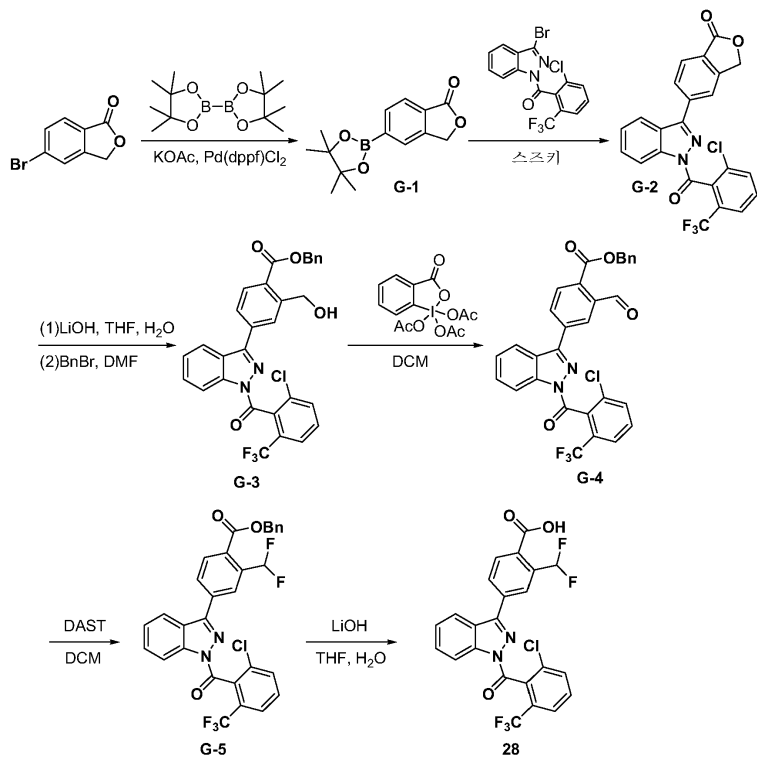
[0777]

[0778]

[0779]

실시예 28: 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(디플루오로메틸)벤조산의 제조

<반응식 G>



[0780]

[0781]

i) 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소벤조푸란-1(3H)-온 (G-1)의 제조

- [0782] 디옥산 (30mL) 중 5-브로모이소벤조푸란-1(3H)-온 (1.5 g, 7.0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.1 g, 8.5 mmol), KOAc (2.1 g, 21 mmol), dppf (0.16 g, 0.28 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.26 g, 0.35 mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0783] LCMS (ESI): 계산치 - C₁₄H₁₈BO₄ [M+H]⁺: 261, 실측치: 261.
- [0784] ii) 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)이소벤조 푸란-1 (3H)-온 (G-2)
- [0785] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소벤조푸란-1(3H)-온 (G-1) (0.97 g, 2.48 mmol), (3-브로모-1H-인다졸-1-일)(2-클로로-6-(트리플루오로 메틸)페닐)메탄올 (1.0 g, 2.48 mmol), K₂CO₃ (1.03 g, 7.44 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.143 g, 0.12 mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산 (15 mL) 및 H₂O (3 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA = 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다.
- [0786] LCMS (ESI) 계산치 - C₂₃H₁₃ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺: 457, 실측치: 457.
- [0787] iii) 벤질 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(히드록시메틸)벤조에이트 (G-3)의 제조
- [0788] THF (6 mL) 및 H₂O (3mL) 중 5-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)이소벤조푸란-1(3H)-온 (G-2) (0.6 g, 1.32 mmol) 및 LiOH (0.16 g, 6.58 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 이어서 BnBr (0.78 mL, 6.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O, 및 EtOAc로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA = 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0789] LCMS (ESI) 계산치 - C₃₀H₁₉ClF₃N₂O₃ for [M+H]⁺: 585, 실측치: 585.
- [0790] iv) 벤질 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-포르틸벤조에이트 (G-4)의 제조
- [0791] DCM (10 mL) 중 벤질 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(히드록시메틸)벤조에이트 (G-3) (0.4 g, 0.71 mmol)의 혼합물에 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아यो디난 (0.45 g, 1.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 오일을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0792] LCMS (ESI) 계산치 - C₃₀H₁₉ClF₃N₂O₄ [M+H]⁺: 563, 실측치: 563.
- [0793] v) 벤질 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(디플루오로메틸)벤조에이트 (G-5)의 제조
- [0794] 0℃에서 DCM (6 mL) 중 화합물 (G-4) (0.35 g, 0.62 mmol)의 용액에 DCM (4 mL) 중 DAST (0.42 mL, 3.1mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0795] LCMS (ESI) 계산치 - C₃₀H₁₉ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺: 585, 실측치: 585.
- [0796] vi) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-인다졸-3-일)-2-(디플루오로메틸)벤조산 (28)

[0797] THF (6 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 화합물 (G-5) (0.17 mg, 0.30 mmol) 및 LiOH (63 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2M HCl을 사용하여 PH = ~3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- C₂₃H₁₃ClF₅N₂O₃ [M+H]⁺: 495, 실측치: 495;

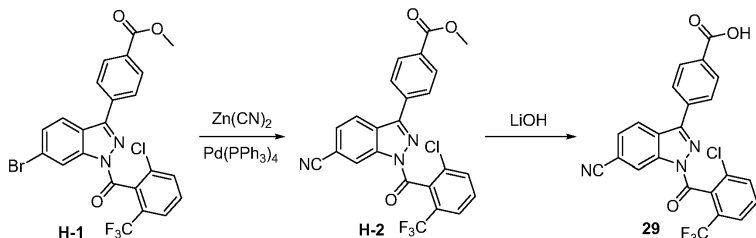
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (1H, d, J = 8 Hz), 8.35 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8Hz),

8.02-8.05 (2H, m), 7.71-7.77 (3H, m), 7.49-7.64 (3H, m).

[0798]

[0799] 실시예 29: 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-시아노-1H-인다졸-3-일)벤조산의 제조

[0800] <반응식 H>



[0801]

[0802] i) 메틸 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-시아노-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (H-2)의 제조

[0803] DMF (2 mL) 중 화합물 H-1 (100 mg, 0.186 mmol) (반응식 A에서의 유사한 절차에 따라 제조됨)의 용액에 Zn(CN)₂ (44 mg, 0.37 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 퍼징한 다음, 마이크로파 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 고체를 정제용 TLC (20*20cm)(PE/EA=3/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0804] LCMS (ESI) 계산치- C₂₄H₁₄F₃N₃O₃Cl [M+H]⁺: 484, 실측치: 484.

[0805] ii) 4-(1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-시아노-1H-인다졸-3-일)벤조산 (29)의 제조

[0806] 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 화합물 H-2 (49 mg, 0.10 mmol) 및 LiOH (37 mg, 0.88 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 AcOH를 사용하여 PH = ~4로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치- C₂₃H₁₂F₄N₃O₃Cl [M+H]⁺: 470, 실측치:

470; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.03-

8.12 (5H, m), 7.89-7.98 (3H, m).

[0807]

[0808] 생물학적 검증

[0809] 본 발명의 화합물은 ROR감마T 활성을 억제한다. ROR감마T 활성의 활성화는 예를 들어 생화학적 TR-FRET 검정을 이용하여 측정될 수 있다. 이러한 검증에서, 보조인자-유래 펩티드와 인간 ROR감마T-리간드 결합 도메인 (LBD)과의 상호작용이 측정될 수 있다. TR-FRET 기술은 보조인자 유래 펩티드의 존재 하에 리간드와 LBD와의 상호작용에 관한 정보를 제공할 민감한 생화학적 근접 검증이다 (문헌 [Zhou et al., Methods 25:54-61, 2001]).

[0810] ROR감마T의 신규 길항제를 확인하기 위해, ROR감마T와 그의 공-활성화제 펩티드 SRC1_2와의 상호작용을 이용하는 검증이 개발되었다. 이 펩티드는 LXXLL (예를 들어 NR 박스) 모티프와의 상호작용을 통해 ROR감마T에 공-활성화제를 동원하는 것을 모방하였다 (문헌 [Xie et al., J. Immunol. 175: 3800-09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315: 919-27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24:923-29, 2010]). 검증은 3가지 다소 상이한 프로토콜, 즉, 하기 기재된 프로토콜 A, 프로토콜 B 및 프로토콜 C에 따라 구동되었다. 프로토콜 A에 따른 TR-FRET 검증이 하기에 기재되어 있고, 그 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

[0811] TR-FRET 검정 (프로토콜 A)

[0812] 현재 세팅에서, 스테로이드 수용체 보조인자 1 박스 2 (SRC1_2)로부터의 펩티드는 아미노말단 비오틴화되고 (비오틴-CPSSSSLTERHKILHRLQLQEGSPS, 네오엠페스(NEOMPS), 프랑스), 적용된 ROR감마-LBD는 6-His 및 GST 태그를 함유한다. 6His(GST)ROR감마-LBD를 바쿨로바이러스 감염된 Sf-21 곤충 세포 (Bac-to-BAC, 인비트로젠 (Invitrogen))로부터 발현시키고 정제하고, 글루타티온 세파로스 크로마토그래피 (지이 헬스케어(GE healthcare))를 이용하여 정제하였다. 비오틴 및 His는 각각 스트렙타비딘-알로피코시아닌 (Strep-APC, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), C₁₃₀₋₁₀₀) 및 항-His-유로폼 크립테이트 (퍼킨 엘머, AD0111)에 대한 앵커링 지점으로 작용한다. 스트렙타비딘 및 His-커플링된 표지 APC 및 유로폼 크립테이트 사이에 에너지 전달은 이들 표지가 매우 근접하여 존재하는 경우에만 발생할 수 있기 때문에, 비오틴화 펩티드, His-GR-LBD, 스트렙타비딘-APC 및 항-His-유로폼 크립테이트의 혼합물 중에서의 에너지 전달의 측정은 ROR γ -LBD/펩티드 결합을 나타낼 것이다. 50 μ l의 최종 검정 조건은 다음과 같다: TR-FRET 완충제 [50 mM KCl, 50 mM 트리스, 1 mM Na-EDTA, 0.1 mM DTT, (pH 7.0)]; 6His(GST)ROR감마-LBD 10 nM, 항-6His-Eu 1.25 nM, SRC1_2 펩티드 0.1 μ M, Strep-APC 8 nM. 마찬가지로, 반응 혼합물 (DMSO 농도 0.1%)에 첨가된 화합물의 용량-곡선에 의해 야기되는 펩티드 결합의 변화를 모니터링할 수 있다. 665 nm에서의 형광 방출 (여기 파장 340 nm)은 4°C에서 밤새 인큐베이션 후에 시간 분해 모드 (퍼킨 엘머)에서 엔비전 형광 판독기를 이용하여 384 웰 플레이트 (퍼킨 엘머, 60007299)의 각 웰에서 판독하였다. 용량-반응 데이터를 곡선-적합화하고 (IBDS 소프트웨어, 액티비티베이스(ActivityBase)), pEC50 값을 계산하였다. 프로토콜 A를 이용하는 실시예 1-23에 대한 pEC50 값은 하기 표 6에 제공된다. 본 발명의 모든 화합물은 4 이상의 pEC50을 갖는다. 5 초과 pEC50을 갖는 화합물이 바람직하다.

[0813] <표 6>

실시예	pEC50
1	7.97
2	6.61
3	7.73
4	8.08
5	6.76
6A	7.87
6B	6.65
7	7.85
8	5.31
9	5.03
10	7.64
11A	6.47
11B	7.35
11C	6.29
11D	6.28
11E	7.57

[0814]

11F	7.4
11G	7.22
11H	7.15
11I	7.14
11J	5.72
11K	7.67
11L	7.58
11M	7.98
11N	7.59
12	7.17
13A	6.81
13B	7.1
13C	7.12
13D	7.28
13E	7.58
13F	6.78
14	5.71
15A	6.56
15B	6.74
15C	7.85
15D	5.35
15E	6.29
17	5.91
18	5.48

[0815]

16	6.02
20	5.45
21A	6.41
21B	6.24
21C	6.21
21D	6.13
22	5.3
23	5.99

[0816]

[0817]

TR-FRET 검정 (프로토콜 B)

[0818]

HIS-태그부착된 ROR γ -LBD는 바쿨로바이러스 발현 시스템을 이용하여 SF9 세포에서 재조합적으로 발현시켰다. 단백질은 정제하지 않았다. 세포를 용해시키고, 검정을 위해 용해물을 ROR γ -LBD용 공급원으로서 사용하였다. 검정 완충제 (25 mM HEPES pH 7.0, 100 mM NaCl, 0.01% 트윈, 0.1% BSA) 중 ROR γ -LBD 용해물의 1:80 희석물을 제조하고, 5 μ L를 각 웰에 첨가하였다 (ROR γ -LBD 최종 농도 ~10 nM). 대조군 웰은 ROR γ -LBD를 발현하지 않

는 SF9 세포로부터의 용해물을 제공받았다.

- [0819] 시험하려는 화합물을 DMSO 중에 100x 최종 시험 농도로 희석하고, 검정 완충제를 사용하여 4x 최종 시험 농도로 추가로 희석하여 시험 화합물 혼합물을 제공하였다. 시험 화합물 혼합물의 분취액 (5 μ L)을 각 웰에 첨가하였다.
- [0820] SRC1-2로부터의 비오틴닐화-LXXLL 펩티드 (비오틴-CPSSHSSLTERHKILHRLLEGGSPS)의 4x 원액을 검정 완충제 중에 제조하고, 5 μ L 분취액을 각 웰에 첨가하였다 (450 nM 최종 농도). 유로폼 태그부착된 항-HIS 항체 (2 nM 최종 농도) 및 APC 접합 스트렙타비딘 (60 nM 최종 농도)의 4x 용액을 제조하고, 5 μ L 분취액을 각 웰에 첨가하였다.
- [0821] 최종 검정 혼합물을 밤새 4시간 동안 인큐베이션하고, 형광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 상에서 측정하였다: (여기 필터 = 340 nm; APC 방출 = 665 nm; 유로폼 방출 = 615 nm; 이색성 거울 = D400/D630; 지연 시간 = 100 μ s, 통합 시간 = 200 μ s).
- [0822] 시험 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 이용하여 665 nm에서의 형광 신호를 615 nm에서의 형광 신호에 의해 나눈 몫으로부터 계산하였다.
- [0823] TR-FRET 검정 (프로토콜 C)
- [0824] HIS-태그부착된 ROR γ -LBD 단백질을 바큇로바이러스 발현 시스템을 사용하는 SF9 세포에서 발현시켰다. ROR γ -LBD 단백질을 글루타티온 세파로스 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 별도로, 임의의 재조합 단백질을 발현하지 않는 SF9 세포를 용해시키고, 용해물을 정제된 ROR γ -LBD에 (10,000개의 SF9 세포로부터) 0.25 μ l 용해물/정제된 단백질 nM로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 검정 완충제 (50 mM 트리스 pH 7.0, 50 mM KCl, 1 mM EDTA, 0.1 mM DTT) 중에 희석하여, 384-웰 검정 플레이트에서의 ROR γ -LBD 최종 농도 3 nM를 획득하였다.
- [0825] 시험하려는 화합물을 에코(Echo) 550 액체 취급기 (랩사이트(Labcyte), 캘리포니아주)에 의해 어쿠스틱 드롭렛 이젝션(Acoustic Droplet Ejection) 기술을 이용하여 검정 플레이트에 주입하였다.
- [0826] 보조활성인자 SRC1로부터의 비오틴닐화-LXXLL 펩티드 (비오틴-CPSSHSSLTERHKILHRLLEGGSPS)의 원액을 검정 완충제 중에 제조하고, 각 웰에 첨가하였다 (100 nM 최종 농도). 유로폼 태그부착된 항-HIS 항체 (1.25 nM 최종 농도) 및 APC 접합 스트렙타비딘 (8 nM 최종 농도)의 용액을 또한 각 웰에 첨가하였다.
- [0827] 최종 검정 혼합물을 4°C에서 밤새 인큐베이션하고, 형광 신호는 엔비전 플레이트 판독기 상에서 측정하였다: (여기 필터 = 340 nm; APC 방출 = 665 nm; 유로폼 방출 = 615 nm; 이색성 거울 = D400/D630; 지연 시간 = 100 μ s, 통합 시간 = 200 μ s). 시험 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 665 nm에서의 형광 신호를 615 nm에서의 형광 신호에 의해 나눈 몫으로부터 계산하였다.
- [0828] 하기 표 7은 하기 기술된 주석에 따른 범위로서 보고된 FRET IC₅₀ 값의 범위로서 실시예 24A-29에 대해 개시된 생물학적 데이터를 표로 만들었다:
- [0829] * IC₅₀ <50 nM
- [0830] ** IC₅₀ >50 및 <500 nM
- [0831] *** IC₅₀ >500 및 <10000 nM
- [0832] **** IC₅₀ >10000 nM

[0833] <표 7>

실시예	Fret IC ₅₀	검정 프로토콜
24A	*	B
24B	*	B
24C	*	B
24D	***	B
24E	***	B
24F	***	B
24G	***	B
24H	*	B
24I	*	B
24J	**	B
24K	*	B
24L	*	B
24M	*	B
24N	*	B
24O	*	B
24P	*	B
24Q	**	B
24R	*	B
24S	***	B
24T	****	B

[0834]

24U	*	B
24V	*	B
24W	*	B
24X	**	B
24Y	*	B
24Z	****	B
24AA	*	B
24AB	*	B
24AC	***	B
24AD	***	B
24AE	***	B
24AF	*	B
24AG	*	B
24AH	*	B
24AI	**	B
24AJ	**	B
24AK	*	B
24AL	****	C
24AM	*	B
24AN	*	B
24AO	*	B
24AP	***	B
24AQ	*	B
24AR	*	B

[0835]

24AS	*	C
24AT	*	B
24AU	*	C
24AV	**	C
24AW	**	C
24AX	*	B
24AY	**	B
24AZ	**	B
24BA	*	B
24BB	*	B
24BC	***	B
24BD	***	B
24BE	*	B
24BF	*	B
24BG	**	C
25A	*	B
25B	*	B
25C	*	B
25D	*	B
25E	*	B
25F	*	B
25G	**	B
25H	*	B
25I	**	B

[0836]

25J	*	B
25K	*	B
25L	*	B
25M	*	B
25N	*	C
25O	*	B
25P	*	B
25Q	*	B
25R	*	B
25S	*	C
25T	*	C
25U	*	C
25V	*	C
25W	*	C
26A	*	B
26B	*	B
26C	*	B
26D	*	B
26E	*	B
26F	*	C
26G	*	C
26H	*	B
26I	*	B
26J	*	B

[0837]

27A	*	B
27B	*	B
28	*	B
29	**	B

[0838]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Barr, Kenneth Jay

Beresis, Richard Thomas

Cals, Jos M.G.B.

Duan, Xiaobang

Karstens, Willem Frederik Johan

van der Stelt, Mario

Azevedo, Rita Corte Real Goncalves

Zhang, Dongshan

<120> RORgammaT Inhibitors

<130> 2011.180

<150> EP11154188.4

<151> 2011-02-11

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SRC1_2 peptide

<400> 1

Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser

20 25

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SCR1_2 peptide

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 2

Leu Xaa Xaa Leu Leu

1 5