



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월05일
(11) 등록번호 10-0850591
(24) 등록일자 2008년07월30일

(51) Int. Cl.
C07D 403/04 (2006.01) C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7008311
(22) 출원일자 2006년04월28일
심사청구일자 2006년04월28일
번역문제출일자 2006년04월28일
(65) 공개번호 10-2006-0073974
(43) 공개일자 2006년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/035927
국제출원일자 2004년10월29일
(87) 국제공개번호 WO 2005/044816
국제공개일자 2005년05월19일
(30) 우선권주장
60/516,238 2003년10월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP0529854 A2
전체 청구항 수 : 총 30 항

(73) 특허권자
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드
라이브 6166
머크 앤드 캄파니 인코포레이티드
미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴
126
(72) 발명자
샘플, 그램
미국 92127 캘리포니아주 산 디에고 카미노 코도
르니즈 15920
슈레이더, 토마스
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 빌라 라 호야
드라이브 넘버147 8526
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

심사관 : 김범수

(54) 테트라졸 유도체 및 이를 사용한 대사 관련 장애의 치료방법

(57) 요약

본 발명은 예를 들어 RUP25에 대한 작용제로서, 유용한 약리학적 성질을 나타내는, 화학식 I의 특정 테트라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 2형 당뇨병, X-중후군 등을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료에 있어서 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법이 또한 본 발명에 의해 제공된다. 부가적으로, 본 발명은 또한 α -글루코시다제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 저해제, 스쿠알렌 합성 저해제, 피브레이트, LDL 이화 증진제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제, 인슐린 분비 증진제 등의 부류에 속하는 것들과 같은 다른 활성제와 병용되는 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

스키너, 필립, 제이.

미국 92109 캘리포니아주 산 디에고 올리버 애비뉴 #2 1222

콜레티, 스티븐, 엘.

미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정션 보로스코 플레 이스 3

가르바오우이, 토피크

미국 92029 캘리포니아주 에스콘디도 로미카 플레 이스 2340

임브리글리오, 제이슨, 이.

미국 08854 뉴저지주 피스카타웨이 아파트먼트 69 비 리버 로드280

정, 재규

미국 92127 캘리포니아주 산 디에고 카멜라스 워크 16478

리앙, 루이

미국 08816 뉴저지주 이스트 브런스윙크 원들러 코 트 4

라가반, 수브하레크하

미국 07666 뉴저지주 티넥 페리 레인 900

슈미트, 다르비

미국 07066 뉴저지주 클라크 던 드라이브 25

타타, 제임스, 알.

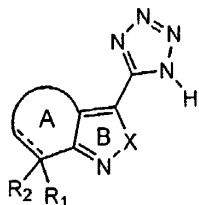
미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 포크너 드라이브 25

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 NH 또는 O이고;

R₁은 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₂는 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R₂는 존재하지 않고;

은 R₂가 존재할 경우에 단일 결합이거나, 은 R₂가 존재하지 않을 경우에 이중 결합이고;

환 A는 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환 또는 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X가 NH이고;

R₁이 H 또는 하이드록시이며;

R₂가 H이거나 존재하지 않고;

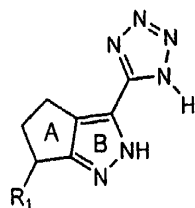
은 R₂가 H일 경우에 단일 결합이거나, 은 R₂가 존재하지 않을 경우에 이중 결합이며;

환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 5-원 카르보사이클릭 환 또는 5-원 헤테로사이클릭 환인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 If를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

<화학식 If>



상기 식에서,

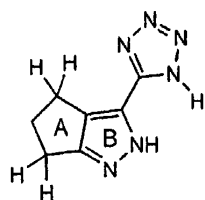
R₁은 H 또는 하이드록시이고;

환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 Ih를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

<화학식 Ih>



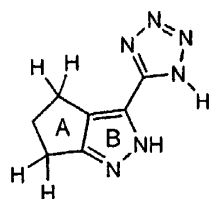
상기 식에서,

환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 Ih를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

<화학식 Ih>



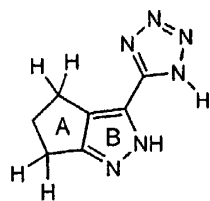
상기 식에서,

환 A는 비치환되거나 에틸로 치환된다.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 Ih를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

<화학식 Ih>



상기 식에서,

환 A는 할로젠, n-프로필, n-부틸, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환체로 치환된다.

청구항 7

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 6-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-4H-푸로[3,4-c]피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-4H-푸로[3,4-c]피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 5-에틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, 5-프로필-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 5-프로폭시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, 5-사이클로펜틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 5-플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, 5-이소부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, 5-부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-6-올 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, 5-메톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, 5,5-디플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, 5-에톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물.

청구항 27

삭제

청구항 28

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 대사 관련 장애 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 대사 관련 장애가 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 대사 관련 장애가 죽상동맥경화증인 제약 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 예를 들어 니코틴산 수용체인 RUP25에 대한 작용제로서, 유용한 약리학적 성질을 나타내는, 특정 테트라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 2형 당뇨병, X-증후군 등을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료에 있어서 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법이 또한 본 발명에 의해 제공된다. 부가

적으로, 본 발명은 또한 α -글루코시다제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 저해제, 스쿠알렌 합성 저해제, 피브레이트, LDL 이화 증진제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제, 인슐린 분비 증진제, 티아졸리딘온 등의 부류에 속하는 것들과 같은 다른 활성제와 병용되는 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

배경 기술

<2> 항지방분해제로서의 발명의 화합물

<3> 죽상동맥경화증과 줄증은 미국에서 남성과 여성 모두의 사망의 제1위와 제3위 원인이다. 2형 당뇨병은 심각하고, 널리 퍼지고 증가하고 있는 공중 의료 문제이다. 상승된 수준의 저밀도 지단백질 (LDL) 콜레스테롤 또는 낮은 수준의 고밀도 지단백질 (HDL) 콜레스테롤은, 독립적으로, 죽상동맥경화증과 관련된 심혈관계 병리상태의 위험 인자이다. 부가하여, 높은 수준의 혈장 유리 지방산은 인슐린 내성과 2형 당뇨병과 관련되어 있다. LDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키고, 혈장 유리 지방산을 감소시키기 위한 하나의 전략은 지방 조직에서 지방용해를 저해하는 것이다. 이 접근법은 지방용해에서 유효 효소인, 호르몬 민감성 리파제의 조절을 포함한다. 지방용해제는 지방세포 내에서 호르몬 민감성 리파제의 활성화에 이르게 하는, cAMP의 세포 수준을 증가시킨다. 반대로, 세포내 cAMP 수준을 감소시키는 물질은 항지방용해성일 것이다.

<4> cAMP의 세포 수준의 증가가 지방 세포로부터의 아디포넥틴의 분비를 하향-조절하는 것 또한 대단히 주목할 가치가 있다 (문헌 [Delporte, ML et al. *Biochem J* (2002) July]). 감소된 수준의 혈장 아디포넥틴은 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성 및 2형 당뇨병과 관련되어져 왔다 (문헌 [Matsuda, M et al. *J Biol Chem* (2002) July] 및 그 중에서 재검토됨)).

<5> 니코틴산 (니아신, 피리딘-3-카복실산)은 건강, 성장 및 생식을 위해 인체에 의해 요구되는 수용성 비타민; 비타민 B 복합체의 일부이다. 니코틴산은 또한 이상지혈증의 치료를 위해 가장 오래 사용된 약물 중 하나이다. 그것은 그것이 거의 모든 위에 수록된 지질 지수에 바람직하게 영향을 미치는 점에 있어서 가치있는 약물이다 (문헌 [Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, editors Harmon JG and Limbird LE, Chapter 36, Mahley RW and Bersot TP (2001) pages 971-1002]). 죽상경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 있어서 니코틴산의 혜택은 6가지의 주요 임상 시험에서 보고되어 있다 (문헌 [Guyton JR (1998) *Am J Cardiol* 82: 18U-23U]). 니코틴산과 아시피록스와 같은, 관련 유도체가 최근에 논의되어 있다 (문헌 [Lorenzen, A et al (2001) *Molecular Pharmacology* 59: 349-357]). 니코틴산의 부가적인 유사체나 유도체의 구조와 합성은 전체로 참조에 의해 여기에 도입되는, 문헌 [Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Tenth Edition (1983)] 전체에 걸쳐 논의되어 있다.

<6> 니코틴산은 아마 아데닐릴 사이클라제의 저해, 세포내 cAMP 수준의 감소, 및 호르몬 민감성 리파제 활성의 동시적 감소를 통해, 지방 조직으로부터 유리 지방산의 생산과 방출을 저해한다. 혈장 유리 지방산 수준의 감소에 이르게 하는 호르몬 민감성 리파제 활성을 하향-조절하는 물질은 치료적 가치를 가질 것 같다. 혈장 유리 지방산을 감소시키는 결과는 두배이다. 첫째, 그것은 궁극적으로 독립적 위험 인자인, LDL-콜레스테롤 수준을 감소시키고 HDL-콜레스테롤 수준을 상승시킴으로써, 죽종 형성에 잇따른 심혈관 발병으로 인한 사망 위험을 감소시킬 것이다. 두번째, 그것은 인슐린 내성이나 2형 당뇨병을 갖는 개체에서 인슐린 민감성의 증가를 제공할 것이다. 불행하게도, 치료제로서의 니코틴산의 사용은 수많은 관련된, 부정적인 부작용에 의해 부분적으로 제한된다. 이들은 홍조, 유리 지방산 반동, 및 간 독성을 포함한다.

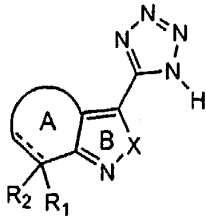
<7> 더 적은 부작용을 갖는 신규한, 니코틴산 수용체 작용제의 합리적 개발은 가치가 있을 것이나, 지금까지 이것은 니코틴산 수용체를 분자적으로 동정할 수 없었던 것에 의해 방해받아왔다. 더욱이, 동일한 부류의 다른 수용체가 지방세포의 표면 상에 존재할 수 있고 세포내 cAMP의 수준의 감소를 통하지만 홍조와 같은 부정적인 영향 없이 호르몬 민감성 리파제 활성을 유사하게 감소시켜, 전도유명한 신규한 치료 표적을 나타낼 수 있다. 최근 연구는 니코틴산이 아마도 특정 GPCR을 통해 작용함을 암시한다 (문헌 [Lorenzen A, et al. (2001) *Molecular Pharmacology* 59: 349-357] 및 그 중에 재검토됨). 추가 연구는 대식세포, 지라 및 아마도 지방세포에 대한 니코틴산의 효과가 이 특정 GPCR을 통해 매개됨을 암시하였다 (문헌 [Lorenzen A, et al. (2002) *Biochemical Pharmacology* 64: 645-648] 및 그 중에 재검토됨).

<8> 발명의 요약

<9> 본 발명의 일 측면은 화학식 I로 나타낸 테트라졸 유도체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화

물을 포함한다:

화학식 I



- <10>
- <11> 상기 식에서,
- <12> X는 NH 또는 O이고;
- <13> R₁은 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설포닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- <14> R₂는 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설포닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R₂는 존재하지 않고;
- <15> 은 R₂가 존재할 경우에 단일 결합이거나, 은 R₂가 존재하지 않을 경우에 이중 결합이고;
- <16> 환 A는 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설포닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환 또는 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환이다.
- <17> 본 발명의 일 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- <18> 일부 태양에서, 제약 조성물은 α-글루코시다제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 저해제, 스쿠알렌 합성 저해제, 피브레이트, LDL 이화 증진제, 안지오텐신 전환 효소 저해제, 인슐린 분비 증진제 및 티아졸리딘디온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 추가로 포함한다.
- <19> 본 발명의 일 측면은 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 제약 조성물을 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- <20> 본 발명의 일 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물과 수용체를 접촉시키는 것을 포함하는 RUP25 수용체의 조절 방법에 관한 것이다.
- <21> 본 발명의 일 측면은 본원에 기재된 바와 같은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물과 수용체를 접촉시키는 것을 포함하는 그러한 조절을 필요로 하는 개체에서 대사 관련 장애의 치료를 위한 RUP25 수용체의 조절 방법에 관한 것이다.
- <22> 본 발명의 일 측면은 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 개체에서 HDL을 상승시키는 방법에 관한 것이다.
- <23> 본 발명의 일 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- <24> 본 발명의 일 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <25> 본 발명의 일 측면은 대사 관련 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <26> 본 발명의 일부 태양에서, 대사 관련 장애는 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 비만, 손상된 글루코스 내성, 죽종성 질환, 고혈압, 졸증, X 증후군, 심장 질환 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군의 것이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성 및 2형 당뇨병이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 이상지혈증이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 죽상동맥경화증이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 관상동맥 심장 질환이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 인슐린 내성이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 2형 당뇨병이다.
- <27> 본 발명의 일 측면은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.
- <28> 본원에 개시된 발명의 이들 및 다른 측면은 특허 개시가 진행됨에 따라 더 상세히 나타내어질 것이다.

발명의 상세한 설명

- <29> 과학적 문헌은 일관성과 명확성을 위해, 수많은 용어를 채택하였고, 아래 정의가 본 특허 문서 전체에 걸쳐 사용될 것이다.
- <30> **작용제**는 RUP25 수용체와 같은, 수용체와 상호작용하고 활성화하고, 예를 들어, 부위가 수용체에 결합 시 세포 내 반응을 활성화하거나, 막에 대한 GTP 결합을 증진시킬 때, 그 수용체의 특징적인 생리적 또는 약리학적 반응을 개시시키는 부위를 의미한다.
- <31> 여기에 사용된 **아미노산 약어**는 표 1에 나타내어져 있다:

표 1

<32>

표 1		
알라닌	ALA	A
아르기닌	ARG	R
아스파라긴	ASN	N
아스파르트산	ASP	D
시스테인	CYS	C
글루탐산	GLU	E
글루타민	GLN	Q
글리신	GLY	G
히스티딘	HIS	H
이소류신	ILE	I
류신	LEU	L
리신	LYS	K
메티오닌	MET	M
페닐알라닌	PHE	F
프롤린	PRO	P
세린	SER	S
트레오닌	THR	T
트립토판	TRP	W
티로신	TYR	Y
발린	VAL	V

- <33> 용어 **길항제**는 작용제와 동일한 위치 (예를 들어, 내생적 리간드)에서 수용체와 경쟁적으로 결합하지만, 활성 형태의 수용체에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화하지 않고, 그로써 작용제나 부분적 작용제에 의한 세포내 반응을 저해할 수 있는 부위를 의미하고자 한다. 길항제는 작용제 또는 부분적 작용제 부재 시 기저선 세포내

반응을 감소시키지 않는다.

- <34> 죽상동맥경화증은 여기에서 평활근 세포와 지질 내의 맥관내막에서의 진행성 축적으로 귀결하는 큰 및 중간-크기 동맥의 장애를 포함하고자 한다.
- <35> **화학적 그룹, 부위 또는 라디칼:**
- <36> 용어 " C_{1-4} 아실"은 알킬의 정의가 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 카르보닐에 부착된 C_{1-4} 알킬 라디칼을 의미한다; 일부 예는 아세틸, 프로피오닐, n-부타노일, 이소-부타노일, sec-부타노일, t-부타노일 (즉, 피발로일), 펜탄올 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <37> 용어 " C_{1-4} 아실옥시"는 아실이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 산소 원자에 부착된 아실 라디칼을 의미한다; 일부 예는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 이소-부타노일옥시, sec-부타노일옥시, t-부타노일옥시 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <38> 용어 " C_{2-4} 알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 2 내지 4개 탄소를 함유하는 라디칼을 의미하고, 일부 태양은 2 내지 3개 탄소가고, 일부 태양은 2개 탄소를 갖는다. E 및 Z 이성체 모두 용어 "**알케닐**"에 의해 포함된다. 더욱이, 용어 "**알케닐**"은 디-엔을 포함한다. 따라서, 1개 초과와 이중 결합이 존재하면, 결합은 모두 E 또는 Z 또는 E와 Z의 혼합물일 수 있다. 알케닐의 예는 비닐, 프로페닐, 알릴, 이소프로페닐, 2-메틸-프로페닐, 1-메틸-프로페닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐 등을 포함한다.
- <39> 용어 " C_{1-4} 알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된, 본원에 기재된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시 등을 포함한다.
- <40> 용어 " C_{1-4} 알킬"은 예를 들어, 표시된 바와 같은 탄소 수를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼을 의미한다; 일부 태양에서, 알킬은 " C_{1-4} 알킬"이고 그룹은 1 내지 4개 탄소를 함유한다. 일부 태양에서 알킬은 1 내지 13개 탄소를 함유하고, 일부 태양은 1 내지 2개 탄소를 함유하며, 일부 태양은 1개 탄소를 함유한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, sec-부틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <41> 용어 " C_{1-4} 알킬설피닐"은 알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 화학식: $-S(O)-$ 의 설피록사이드 라디칼에 부착된 C_{1-4} 알킬 라디칼을 의미한다. 예는 메틸설피닐, 에틸설피닐, n-프로필설피닐, 이소-프로필설피닐, n-부틸설피닐, sec-부틸설피닐, 이소-부틸설피닐, t-부틸설피닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <42> 용어 " C_{1-4} 알킬설포닐"은 알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 화학식: $-S(O)_2-$ 의 설포 라디칼에 부착된 C_{1-4} 알킬 라디칼을 의미한다. 예는 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소-프로필설포닐, n-부틸설포닐, sec-부틸설포닐, 이소-부틸설포닐, t-부틸설포닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <43> 용어 " C_{1-4} 알킬티오"는 알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 화학식: $-S-$ 의 설파이드 그룹에 부착된 C_{1-4} 알킬 라디칼을 의미한다. 예는 메틸설파닐 (즉, CH_3S-), 에틸설파닐, n-프로필설파닐, 이소-프로필설파닐, n-부틸설파닐, sec-부틸설파닐, 이소-부틸설파닐, t-부틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- <44> 용어 " C_{2-4} 알키닐"은 2 내지 4개 탄소와 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 라디칼을 의미하고, 일부 태양은 2 내지 3개 탄소가며, 일부 태양은 2개 탄소를 갖는다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로프-1-이닐, 3-프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 1-메틸-프로프-2-이닐, 부타-1,3-디이닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "**알키닐**"은 디-인을 포함한다.
- <45> 용어 "**아미노**"는 그룹 $-NH_2$ 를 의미한다.
- <46> 용어 " C_{1-4} 알킬아미노"는 알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는 아미노 라디칼에 부착된 하나의 알킬 라디칼을 의미한다. 일부 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소-부틸아미노, t-부틸아미노 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 태양은 " C_{1-2} 알킬아미노"이다.

<47> 용어 "아릴"은 6 내지 10개 환 탄소를 함유하는 방향족 환 라디칼을 의미한다. 예는 페닐과 나프틸을 포함한다.

<48> 용어 "카르보-C₁₋₄-알콕시"는 알킬 그룹이 여기에 정의된 바와 같은, 카르복실산의 C₁₋₄ 알킬 에스테르를 의미한다. 예는 카르보메톡시, 카르보에톡시, 카르보프로폭시, 카르보가소프로폭시, 카르보부톡시, 카르보-sec-부톡시, 카르보-이소-부톡시, 카르보-t-부톡시 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

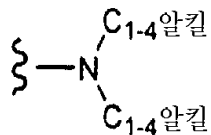
<49> 용어 "카르복사미드"는 그룹 -CONH₂를 말한다.

<50> 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 그룹 -CO₂H를 의미하고; 또한 카르복실산 그룹으로 언급된다.

<51> 용어 "시아노"는 그룹 -CN을 의미한다.

<52> 용어 "C₃₋₅ 사이클로알킬"은 3 내지 5개 탄소를 함유하는 포화 환 라디칼을 의미한다; 일부 태양은 3 내지 5개 탄소를 함유하고; 일부 태양은 3 내지 4개 탄소를 함유한다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실을 포함한다.

<53> 용어 "C₂₋₈ 디알킬아미노"는 알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 2개의 동일하거나 상이한 알킬 라디칼로 치환된 아미노를 의미한다. C₂₋₈ 디알킬아미노는 아래 그룹에 의해 나타내어질 수 있다:



<54>

<55> C₂₋₈ 디알킬아미노의 예는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸이소프로필아미노 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

<56> 용어 "C₁₋₄ 할로알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된, 여기에 정의된 바와 같은, 할로알킬을 의미한다. 예는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등을 포함한다.

<57> 용어 "C₁₋₄ 할로알킬"은 알킬이 일 내지 완전 치환된 범위의 할로젠으로 치환되고, 완전 치환된 할로알킬은 화학식 C_hL_{2h+1} (여기에서 L은 할로젠이고 "h"는 탄소 원자의 수를 나타낸다)에 의해 나타내어질 수 있는 알킬 그룹을 의미하고; 1개 초과 할로젠이 존재하면 할로젠은 동일하거나 상이할 수 있으며 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되며; 용어 "알킬"과 "할로젠"이 여기에서 발견되는 바와 동일한 의미를 가지는 것으로 이해된다. 일부 태양에서, 할로알킬은 "C₁₋₄ 할로알킬"이고 그룹은 1 내지 4개 탄소를 함유하고, 일부 태양은 1 내지 3개 탄소를 함유하며, 일부 태양은 1 내지 2개 탄소를 함유하고, 일부 태양은 1개 탄소를 함유한다. 할로알킬이 할로젠 원자로 완전 치환될 때, 이 그룹은 퍼플루오알킬로 여기에서 언급되고, 일례는, 불소 원자로 완전 치환된 알킬이고 "퍼플루오알킬"로 여기에서 언급된다. 일부 태양에서, 할로알킬의 예는 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로-에틸, 2,2-디플루오로-에틸, 2-플루오로-에틸, 1,2,2-트리플루오로-에틸, 1,2-디플루오로-에틸, 1,1-디플루오로-에틸, 1,1,2-트리플루오로-에틸, 3,3,3-트리플루오로-프로필, 2,2-디플루오로-프로필, 3,3-디플루오로-프로필, 3-플루오로-프로필, 2,3,3-트리플루오로-프로필, 2,3-디플루오로-프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로-프로필, 2,2,3-트리플루오로-프로필, 1,2,3,3-테트라플루오로-프로필, 1,2,3-트리플루오로-프로필, 3,3-디플루오로-프로필, 1,2,2,3-테트라플루오로-프로필, 4,4-디플루오로-부틸, 3,3-디플루오로-부틸, 4,4,4-트리플루오로-부틸, 3,3-디플루오로-부틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 태양에서, 퍼플루오알킬의 예는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

<58> 용어 "C₁₋₄ 할로알킬설퍼닐"은 할로알킬 라디칼이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 화학식: -S(O)-의 설퍼사이드 그룹에 부착된 할로알킬 라디칼을 의미한다.

<59> 용어 "C₁₋₄ 할로알킬설퍼닐"은 할로알킬이 여기에 기재된 바와 동일한 정의를 갖는 화학식: -S(O)₂-의 설퍼론 그룹에 부착된 할로알킬 라디칼을 의미한다.

- <60> 용어 " C_{1-4} 할로알킬티오"는 할로알킬이 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는 황 원자에 부착된 할로알킬 라디칼을 의미한다.
- <61> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 그룹을 의미한다.
- <62> 용어 "하이드록실"은 그룹 $-OH$ 를 의미한다.
- <63> 용어 "니트로"는 그룹 $-NO_2$ 를 의미한다.
- <64> 용어 "티옥시"는 그룹 $-SH$ 를 의미한다.
- <65> 약성어 DMF는 디메틸포름아미드를 의미한다.
- <66> 약성어 DMSO는 디메틸설폭사이드를 의미한다.
- <67> 약성어 THF는 테트라하이드로푸란을 의미한다.
- <68> 약성어 DCM은 디클로로메탄을 의미한다.
- <69> 약성어 Hex는 헥산을 의미한다.
- <70> 약성어 TBDMS는 tert-부틸디메틸실릴을 의미한다.
- <71> 약성어 PTSA는 파라-톨루엔설포산을 의미한다.
- <72> 약성어 LDA는 리튬 디이소프로필아미드를 의미한다.
- <73> 약성어 LHMDs는 리튬 헥사메틸디실라잔을 의미한다.
- <74> 약성어 TFA는 트리플루오로아세트산을 의미한다.
- <75> 약성어 EDC는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 하이드로클로라이드를 의미한다.
- <76> 약성어 dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센을 의미한다.
- <77> 용어 코돈은 일반적으로 포스페이트 그룹에 커플링된 뉴클레오타이드 (아데노신 (A), 구아노신 (G), 시티딘 (C), 우리딘 (U) 및 티미딘 (T))을 포함하고, 번역 시, 아미노산을 코딩하는 3중 뉴클레오타이드 (또는 뉴클레오타이드의 등가물)의 그룹핑을 의미한다.
- <78> 용어 조성물은 2종 이상의 화합물 또는 2종 이상의 성분을 포함하는 물질을 의미한다; 예를 들어, 제한 없이, 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이다.
- <79> 용어 화합물 효능은 수용체 결합 친화도에 반대되는, 수용체 작용성을 저해하거나 자극하는 화합물의 능력의 척도를 의미한다.
- <80> 용어 구성적으로 활성화된 수용체는 구성적 수용체 활성화에 적용되는 수용체를 의미한다.
- <81> 용어 구성적 수용체 활성화는 수용체의 그의 내생적 리간드 또는 그의 화학적 등가물과의 결합 이외의 수단에 의한 활성 상태에 있는 수용체의 안정화를 의미한다.
- <82> 용어 접촉 또는 접촉시키는은 시험관 내 시스템이든지 생체 내 시스템이든지, 표시된 부위를 함께 접합하는 것을 의미한다. 따라서, 발명의 화합물과 RUP25 수용체를 "접촉시키는"은 RUP25 수용체를 갖는, 개체, 예를 들어 인간에 대한 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 및 예를 들어, RUP25 수용체를 함유하는 세포 또는 보다 정제된 제제를 함유하는 샘플에 발명의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.
- <83> 관상동맥 심장 질환은 여기에서 심장에 혈액 및 산소를 공급하는 작은 혈관의 협착을 포함하는 장애를 포함하고자 한다. 관상동맥 심장 질환은 통상적으로 지방 물질과 플라크의 축적으로부터 초래된다. 관상동맥이 좁아짐에 따라, 심장으로부터의 혈류가 늦어지거나 정지할 수 있다. 관상동맥 심장 질환은 가슴 통증 (안정한 협심증), 호흡 단축, 심장마비 또는 기타 증상을 유발할 수 있다.
- <84> 감소는 측정가능한 양의 감소를 말하는데 사용되고 용어 "축소", "줄어들", "저하" 및 "적어짐"과 동의어로 사용된다.
- <85> 여기에 사용되는 당뇨병은 아래 목록을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 방법 중 어느 것으로부터 내려지는 당뇨병의 보통의 진단을 포함하고자 한다: 당뇨병의 징후 (예를 들어, 다뇨증, 조갈증, 다식증) + 정상 혈장 글루

코스가 식사나 음료 소비의 시간과 무관하게 하루 중 어느 때에 결정되는, 200 mg/dL 이상의 정상 혈장 글루코스 수준; 및 물에 용해된 75 g의 무수 글루코스의 경구 투여 후 2 시간에 200 mg/dL 이상의 혈장 글루코스 수준.

- <86> 어구 **지질 대사의 장애**는 여기에서 이상지혈증을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것으로 의도된다.
- <87> 용어 **이상지혈증**은 여기에서 상승된 수준의 혈장 유리 지방산, 상승된 수준의 혈장 콜레스테롤, 상승된 수준의 LDL-콜레스테롤, 감소된 수준의 HDL-콜레스테롤, 및 상승된 수준의 혈장 트리글리세라이드 중 어느 하나를 포함하는 장애를 포함하고자 한다.
- <88> 여기에서 사용되는, 어구 **치료를 필요로 하는**은 개체 또는 동물이 치료를 필요로 하거나 그로부터 혜택을 받을 것이라는 돌보는 이 (예를 들어, 인간의 경우, 의사, 간호사, 전문간호사 등; 비-인간 포유류를 포함하는, 동물의 경우 수의사)에 의해 내려지는 판단을 말한다. 이 판단은 개체가 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 질병 또는 장애의 결과로, 아프거나, 애폴 것이라는 지식을 포함하는, 돌보는 이의 전문지식의 영역에 있는 다양한 인자에 기초하여 내려진다. 추가로, 어구 "치료를 필요로 하는"은 또한 개체가 아프게 될 것이라는 돌보는 이에 의해 내려지는 판단인 개체의 "예방"을 말한다. 이 문맥에서, 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용된다. 따라서, "치료를 필요로 하는"은 개체가 이미 아프거나 아프게 될 것이고 본 발명의 화합물이 질환, 질병 또는 장애를 경감, 저해, 개선 또는 예방하는데 사용될 수 있다는 돌보는 이의 판단을 말한다.
- <89> 여기에 사용된 용어 **개체**는 포유류, 예를 들어, 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류를 포함하는, 어느 동물, 및 일 태양에서, 인간을 말한다.
- <90> 용어 "반응"과 관련하여, 용어 **저해** 또는 **저해하는**은 반응이 화합물의 부재 시와 반대로 화합물의 존재 시 감소되거나 방지되는 것을 의미한다.
- <91> 여기에 사용된 **인슐린 내성**은 정맥내 글루코스 내성 시험 또는 절식 인슐린 수준의 측정: 을 포함하지만 이로 제한되지 않는 많은 방법 중 어느 것에 의해 내려지는 인슐린 내성의 보통의 진단을 포함하고자 한다. 절식 인슐린 수준의 높이와 인슐린 내성의 정도 사이에 탁월한 상관관계가 있는 것으로 잘 알려져 있다. 따라서, 어떤 정상 글루코스 내성 (NGT) 개체가 인슐린 내성을 갖는지를 확인하는 목적을 위해 인슐린 내성에 대한 대리 마커로서 상승된 절식 인슐린 수준을 사용할 수 있다. 인슐린 내성의 진단은 또한 정상혈당 글루코스 클램프 시험을 이용하여 내려질 수 있다.
- <92> 용어 **역 작용제**는 내생적 형태의 수용체나 구성적으로 활성화된 형태의 수용체에 결합하고, 작용제나 부분적 작용제 부재 시에 관찰되는 정상 기초 수준의 활성 아래에서 활성화된 형태의 수용체에 의해 개시되는 기저선 세포내 반응을 저해하거나, 막에 대한 GTP 결합을 감소시키는 부위를 의미한다. 일부 태양에서, 기저선 세포내 반응은 역 작용제 부재 시 기저선 반응에 비해, 역 작용제 존재 시 적어도 30% 만큼, 다른 태양에서, 적어도 50% 만큼, 또 다른 태양에서, 적어도 75% 만큼 저해된다.
- <93> 용어 **리간드**는 내생적, 자연 발생 수용체에 특이적인 내생적, 자연 발생 분자를 의미한다.
- <94> 어구 **대사 관련 장애**는 여기에서 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 비만, 손상된 글루코스 내성, 죽종성 질환, 고혈압, 졸중, X 증후군, 심장 질환 및 2형 당뇨병을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것으로 의도된다.
- <95> 여기에 사용된 바, 용어 **조절하다** 또는 **조절하는**은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 말하는 것을 의미한다.
- <96> 용어 제약 조성물은 하나 이상의 활성 화합물, 예를 들어, 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포함하는 본 발명의 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 질환 상태 또는 질병을 예방, 치료 또는 제어하기 위한 조성물을 의미한다.
- <97> 용어 제약상 허용되는 **담체** 또는 **부형제**는 본 발명의 화합물을 위해 희석제 또는 비히클로 사용되는 어느 실질적으로 불활성인 물질을 의미한다.
- <98> 여기에 사용된 어구 치료 유효량은 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상 의에 의해 추구되고 있는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 촉발하는 활성 화합물 또는 제약적 물질의 양을 말한다:
- <99> (1) 질환 예방; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 병리상태나 증상을 경

험하거나 나타내지 않은 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 예방,

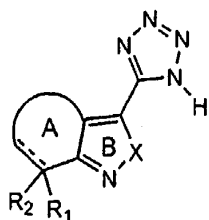
<100> (2) 질환 저해; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애의 병리상태나 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 저해 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 추가 발현을 정지), 및

<101> (3) 질환 개선; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애의 병리상태나 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 개선 (즉, 병리상태 및/또는 증상을 역전).

<102> **발명의 화합물**

<103> 본 발명의 일 측면은 화학식 I로 나타낸 테트라졸 유도체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다:

<104> <화학식 I>



<105>

<106> 상기 식에서,

<107> X는 NH 또는 O이고;

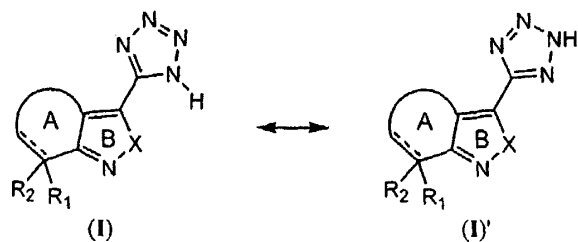
<108> R₁은 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

<109> R₂는 H, 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R₂는 존재하지 않고;

<110> 은 R₂가 존재할 경우에 단일 결합이거나, 은 R₂가 존재하지 않을 경우에 이중 결합이고;

<111> 환 A는 할로젠, 하이드록시, 티옥시, 시아노, 니트로, C₁₋₄ 할로알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설폰닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, C₁₋₄ 할로알킬설피닐 및 C₁₋₄ 할로알킬설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환 또는 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환이다.

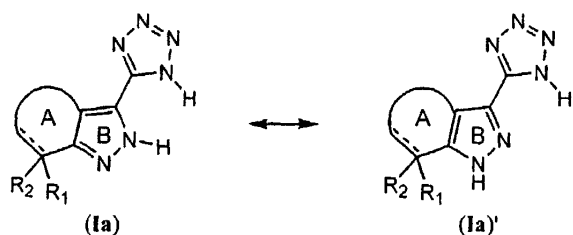
<112> 본 발명의 화합물은 다양한 토토머 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 테트라졸이 2개 이상의 토토머 형태로 존재할 수 있는 것이 당업자에게 잘 이해될 것이고 화학식 I이 한 형태를 나타낼지라도 모든 토토머 형태가 본 발명에 의해 포함되는 것이 이해된다; 예시로써, 화학식 I의 테트라졸에 대한 두 가능한 토토머가 아래 나타나어져 있다:



<113>

<114>

또 하나의 예는 X가 NH인 태양을 포함한다. 피라졸 헤테로사이클이 2개 이상의 토토머 형태로 존재할 수 있는 것이 당업자에게 잘 이해될 것이고 화학식 I이 한 형태를 나타낼지라도 모든 토토머 형태가 본 발명에 의해 포함되는 것으로 이해됨이 이해된다; 예시로써, 화학식 I에서 X가 NH인 피라졸에 대한 두 가능한 토토머가 아래 나타내어져 있다:



<115>

<116>

추가로, X가 NH일 때 토토머가 환 B와 또한 테트라졸 환 모두에 대해 결합하여 존재할 수 있음이 이해된다. 본원에 개시된 화합물에 대해 존재할 수 있는 모든 토토머가 발명의 범위 내에 있음이 이해된다.

<117>

본 발명은 또한 본 발명의 특정 화합물에서 구조적 비대칭의 결과로서 발생하는, 광학 이성체, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하는 에난티오머의 혼합물 뿐만 아니라 디아스테레오머, 및 개개 에난티오머 및 디아스테레오머를 포함한다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 R이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 S이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물이다.

<118>

명확성을 위해, 별개 태양의 본문에 기재되어 있는, 발명의 특정 특징이 또한 단일 태양에서 결합하여 제공될 수 있음이 이해된다. 반대로, 간략성을 위해, 단일 태양의 본문에 기재되어 있는 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 어느 적당한 하위결합으로 제공될 수 있다.

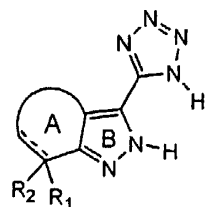
<119>

여기에 사용된 바, "치환된"은 화학 그룹의 하나 이상의 수소 원자가 비-수소 치환체나 그룹에 의해 대체됨을 가리킨다. 여기에서 화학 그룹이 "치환"될 때 그것은 전체 결합가 이하의 치환을 가질 수 있다; 예를 들어, 메틸 그룹은 1, 2 또는 3개 치환체에 의해 치환될 수 있고, 메틸렌 그룹은 1 또는 2개 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 페닐 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환체 등에 의해 치환될 수 있다.

<120>

본 발명의 일 태양은 X가 NH인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이 태양은 아래 나타내어진 바와 같은 화학식 Ia에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ia



<121>

<122>

상기 식에서 화학식 Ia의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

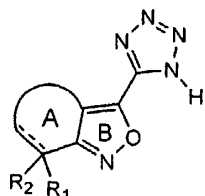
<123>

본 발명의 일 태양은 X가 NH이고, R₁이 H 또는 하이드록시이며; R₂는 H이거나 존재하지 않고; --- 은 R₂가 H일 경우에 단일 결합이거나, --- 은 R₂가 존재하지 않을 경우에 이중 결합이며; 환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개 치환체로 임의로 치환된 5-원 카르보사

이클릭 환 또는 5-원 헤테로사이클릭 환인 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.

<124> 본 발명의 일 태양은 X가 O인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이 태양은 아래 나타내어진 바와 같은 화학식 Ic에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ic



<125>

<126> 상기 식에서 화학식 Ic의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

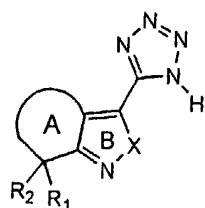
<127> 본 발명의 일 태양은 R₁이 H, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 알킬티오 및 C₁₋₄ 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 태양에서, R₁은 H, 할로젠, C₁₋₄ 할로알킬 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 태양에서, R₁은 F이다. 일부 태양에서, R₁은 H이다.

<128> 본 발명의 일 태양은 R₂가 H, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₄ 알킬티오 및 C₁₋₄ 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 태양에서, R₂는 H, 할로젠, C₁₋₄ 할로알킬 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 태양에서, R₂는 F이다. 일부 태양에서, R₂는 H이다.

<129> 본 발명의 일 태양은 R₁ 및 R₂가 모두 H인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<130> 본 발명의 일 태양은 환 A가 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 용어 "5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환"은 2개 환 탄소가 환 A와 B에 의해 공유되는 5, 6 또는 7개 환 탄소를 함유하는 환을 의미한다. 환 A는 포화 (즉 환 이중 결합이 없음), 불포화 (즉, 환 이중 결합 함유) 또는 그들의 결합일 수 있다. 일부 태양에서, --- 은 단일 결합이고 R₂가 존재한다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Ie에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ie

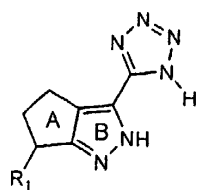


<131>

<132> 상기 식에서 화학식 Ie의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

<133> 본 발명의 일 태양은 화학식 If를 갖는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

화학식 If



<134>

<135>

상기 식에서,

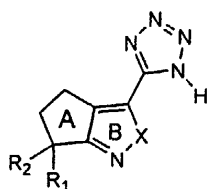
<136>

R₁은 H 또는 하이드록시이고; 환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개 치환체로 임의로 치환된다.

<137>

일부 태양에서, 환 A는 5-원 카르보사이클릭 환이다. 일 태양에서, 환 A는 5-원 카르보사이클릭 환이고 아래 제시된 화학식 Ig에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ig



<138>

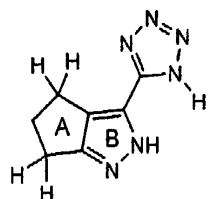
<139>

상기 식에서 화학식 Ig의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, R₁은 C₁₋₄ 알콕시이다. 일부 태양에서, R₁은 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 태양에서, R₁ 및 R₂는 모두 H이다.

<140>

본 발명의 일 태양은 화학식 Ih를 갖는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

화학식 Ih



<141>

<142>

상기 식에서,

<143>

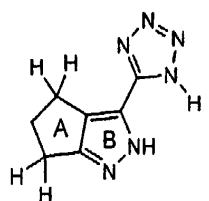
환 A는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개 치환체로 임의로 치환된다.

<144>

본 발명의 일 태양은 화학식 Ih를 갖는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

<145>

<화학식 Ih>



<146>

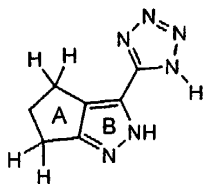
<147>

상기 식에서,

<148> 환 A는 할로젠, n-프로필, n-부틸, C₁₋₄ 알콕시 및 C₃₋₅ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환체로 치환된다.

<149> 본 발명의 일 태양은 화학식 Ih를 갖는 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

<150> <화학식 Ih>



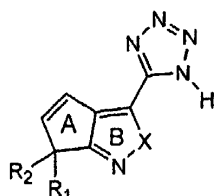
<151>

<152> 상기 식에서,

<153> 환 A는 비치환되거나 에틸로 치환된다.

<154> 일 태양에서, 환 A는 5-원 카르보사이클릭 환이고 추가로 불포화 (즉, 환 이중 결합)된다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Ii에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ii

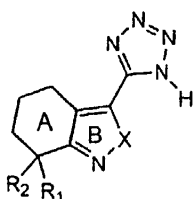


<155>

<156> 상기 식에서 화학식 Ii의 각 변수는 상기 및 하기에, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

<157> 본 발명의 일 태양은 환 A가 6-원 카르보사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Ik에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ik

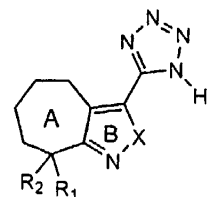


<158>

<159> 상기 식에서 화학식 Ik의 각 변수는 상기 및 하기에, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

<160> 본 발명의 일 태양은 환 A가 7-원 카르보사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Im에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Im

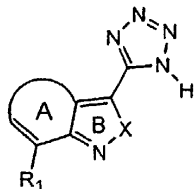


<161>

<162> 상기 식에서 화학식 Im의 각 변수는 상기 및 하기에, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.

<163> 본 발명의 일 태양은 환 A가 위에서 본원에 기재된 바와 같은 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 태양에서, --- 은 이중 결합이고 R₂는 존재하지 않는다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Io에 의해 나타내어질 수 있다:

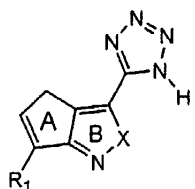
화학식 Io



<164>

<165> 상기 식에서 화학식 Io의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, 환 A는 5-원 카르보사이클릭 환이다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 Iq에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Iq

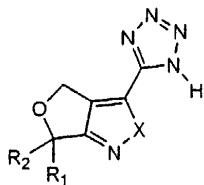


<166>

<167> 상기 식에서 화학식 Iq의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, 환 A는 6-원 카르보사이클릭 환이다. 일부 태양에서, 환 A는 6-원 카르보사이클릭 환이고 단 환 A는 방향족이 아니다. 일부 태양에서, 환 A는 7-원 카르보사이클릭 환이다.

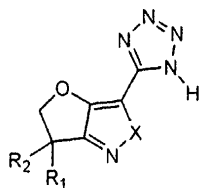
<168> 본 발명의 일 태양은 환 A가 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 용어 "5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환"은 환 A와 B에 의해 공유되지 않는 1, 2 또는 3개 환 탄소가 독립적으로 -O-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-에 의해 대체되는, 여기에서 위에 기재된 바와 같은, 5, 6 또는 7-원 카르보사이클릭 환을 의미한다. 명확성을 위해, 여기에서 위에 기재된 바와 같이, 환 A는 포화 (즉 환 이중 결합이 없음), 불포화 (즉, 환 이중 결합 함유) 또는 그들의 결합이다. 일부 태양에서, --- 은 단일 결합이고 R₂는 존재한다. 일부 태양에서, 환 A는 5-원 헤테로사이클릭 환이다. 일부 태양에서, 5-원 헤테로사이클릭 환의 하나의 환 탄소는 환 산소 원자로 대체된다; 이들 태양은 아래 화학식 Is 및 It에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Is



<169>

화학식 It

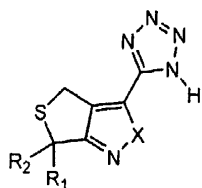


<170>

<171> 상기 식에서 화학식 Is 및 It의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일

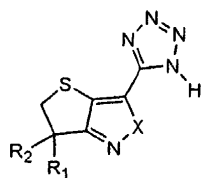
부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 NH인 화학식 Is의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 O (산소 원자)인 화학식 Is의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 NH인 화학식 It의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 O (산소 원자)인 화학식 It의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 R₁은 C₁₋₄ 알킬이고 R₂는 H인 화학식 Is의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 R₁ 및 R₂가 모두 H인 화학식 Is의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 R₁은 C₁₋₄ 알킬이고 R₂는 H인 화학식 It의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 R₁ 및 R₂가 모두 H인 화학식 It의 것이다. 일부 태양에서, 5-원 헤테로사이클릭 환의 하나의 환 탄소는 환 황 원자로 대체된다; 이들 태양은 아래 화학식 Iu 및 Iv에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Iu



<172>

화학식 Iv

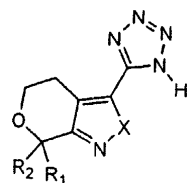


<173>

<174>

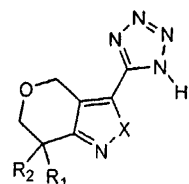
상기 식에서 화학식 Iu 및 Iv의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, 화학식 Iu 및 Iv에 있는 환 황은 추가로 설폭사이드 (즉, -S(O)-)로 산화된다. 일부 태양에서, 화학식 Iu 및 Iv에 있는 환 황은 추가로 설펜 (즉, -S(O)₂-)으로 산화된다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 NH인 화학식 Iu의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 O (산소 원자)인 화학식 Iu의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 NH인 화학식 Iv의 것이다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 X가 O (산소 원자)인 화학식 Iv의 것이다. 일부 태양에서, 환 A는 6-원 헤테로사이클릭 환이다. 일부 태양에서, 6-원 헤테로사이클릭 환의 하나의 환 탄소는 환 산소 원자로 대체된다; 이들 태양은 아래 화학식 Ix, Iy 및 Iz에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 Ix



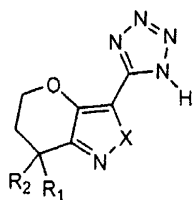
<175>

화학식 Iy



<176>

화학식 Iz



<177>

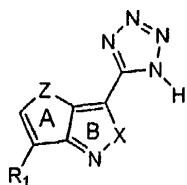
<178>

상기 식에서 화학식 Ix, Iy 및 Iz의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, 환 A는 7-원 헤테로사이클릭 환이다.

<179>

본 발명의 일 태양은 환 A가 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클릭 환인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 태양에서, --- 은 이중 결합이고 R₂는 존재하지 않는다. 일부 태양에서, 환 A는 5-원 헤테로사이클릭 환이다. 이 태양은 아래 제시된 화학식 IIa에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 IIa



<180>

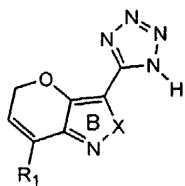
<181>

상기 식에서 화학식 IIa의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖고, Z는 -O-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-이다.

<182>

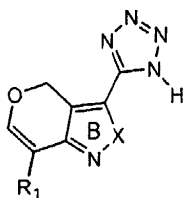
일부 태양에서, 환 A는 6-원 헤테로사이클릭 환이다. 일부 태양에서, 6-원 헤테로사이클릭 환은 디하이드로-피라닐 환이다 (즉, 하나의 환 탄소가 산소 원자에 의해 대체된다); 이들 태양은 아래 화학식 IIc 및 IId에 의해 나타내어질 수 있다:

화학식 IIc



<183>

화학식 IIId



<184>

<185>

상기 식에서 화학식 IIc 및 IIId의 각 변수는 상기 및 하기에서, 여기에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다. 일부 태양에서, 환 A는 7-원 헤테로사이클릭 환이다.

<186>

본 발명의 일 태양은 환 A가 할로젠, 하이드록시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알킬닐, C₁₋₄ 알킬티오 및 C₁₋₄ 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물, 및 본원에 개시된 아속에 관한 것이다. 일부 태양에서, 환 A는 할로젠, C₁₋₄ 할로알킬 및 C₁₋₄ 알킬로 이

루어진 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 F로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 1 내지 4개 치환체로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 1 내지 3개 치환체로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 1 내지 2개 치환체로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 1개 치환체로 임의로 치환된다. 일부 태양에서, 환 A는 비치환된다.

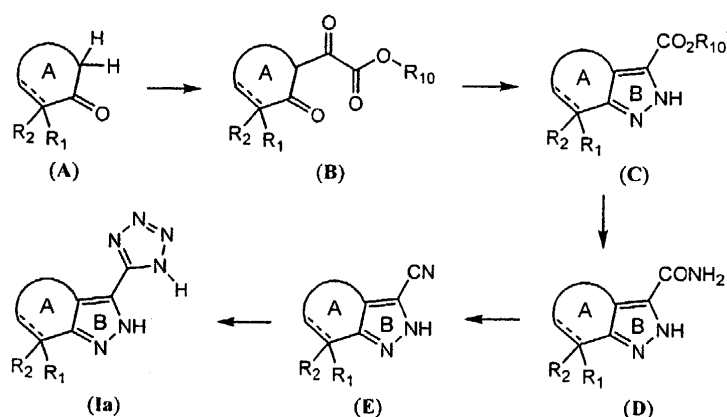
<187> 본 발명의 화학

<188> 화학식 I의 화합물의 합성

<189> 본 발명의 일 태양은 화학식 I의 신규한 테트라졸의 제조를 위한 합성 과정이다. 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나 당업자에게 익숙한 합성 레지멘에 의해 쉽게 제조되는 다양한 출발물질을 이용하여 본 신규 방법에 따라 쉽게 제조될 수 있다. 아래 개괄된 예시되는 합성에서, 다르게 진술되지 않으면, 표지된 치환체는 화학식 I에 대해 상기된 화합물의 정의에 나타내어진 바와 동일한 실체를 갖는다.

<190> X가 NH인 (즉, 환 B가 피라졸이다) 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 하나의 방법은 아래 반응식 I에 나타낸 바와 같은 화학식 (A)의 사이클릭 케톤으로부터 유래된 중간체를 사용한다:

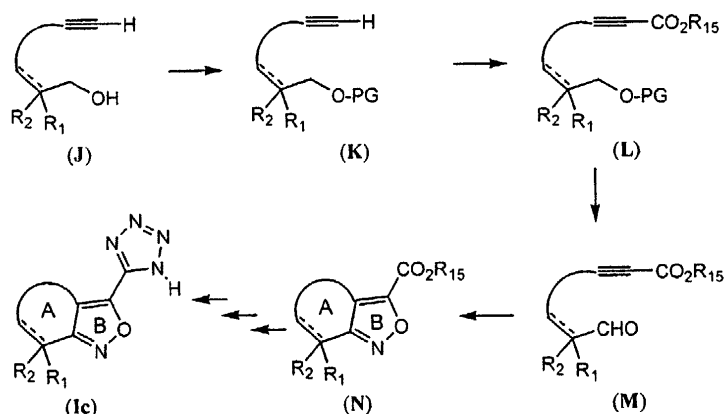
반응식 I



<191> 화학식 Ia의 화합물은 염기 및 C₁₋₈ 알칸올, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 2-메톡시에탄올, 이소프로판올, THF, DMF 등과 같은, 그러나 이들로 제한되지 않는, 극성 용매의 존재 하에서, 화학식 (A)의 사이클릭 케톤을 R₁₀이 C₁₋₈ 알킬인, 화학식 (C(O)OR₁₀)₂의 디알킬옥살레이트와 반응시켜 화학식 (B)의 케토에스테르를 제공함으로써 제조될 수 있다. 적당한 염기는 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등; 알칼리 금속 아미드 (즉, R₁₁이 C₁₋₈ 알킬 또는 실릴-C₁₋₈-알킬인 알칼리 금속-NR₁₁), 예를 들어, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라잔, 나트륨 헥사메틸디실라잔, 칼륨 헥사메틸디실라잔 및 유사 염기를 포함한다. 케토에스테르 (B)는 적당한 조건 하에서 하이드라진 (보호되거나 비보호된 하이드라진이 사용될 수 있다)과 반응되어 화학식 (C)의 피라졸 에스테르를 제공한다. 임의로, 피라졸은 예를 들어, 벤질 그룹 등으로 보호될 수 있다. 에스테르는 당업자에게 알려져 있는 방법을 이용하여, 예를 들어, 실온 내지 용매의 비점의 온도에서 극성 용매 중에서 암모니아로 처리하여 화학식 (D)의 아마이드로 전환된다. 아마이드 (D)는 순수하게 또는 아세트니트릴, DMF 등과 같은, 비양성자성 용매의 존재 하에, 포스포르스 옥시클로라이드, 포스포르스 펜톡사이드, 티오닐 클로라이드 등과 같은, 탈수 시약과 반응되어, 니트릴 (E)을 제공한다. 니트릴 (E)은 아지드 (즉, N₃) 또는 나트륨 아지드, 칼륨 아지드, 트리메틸실릴 아지드 (즉, (CH₃)₃SiN₃) 등과 같은, 아지드 등과물과 반응되어, 화학식 Ia의 테트라졸을 제공한다. 일부 경우 DMF 등과 같은, 적당한 용매 중에, 루이스산, 예를 들어, AlCl₃, ZnBr₂ 등의 존재를 포함하는 것이 유익할 수 있다.

<193> X가 환 산소 (즉, 환 B가 이속사졸이다)인 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 하나의 방법은 아래 반응식 II에 나타낸 바와 같이 화학식 (J)의 알킬닐 알콜로부터 유래된 중간체를 사용한다:

반응식 II



<194>

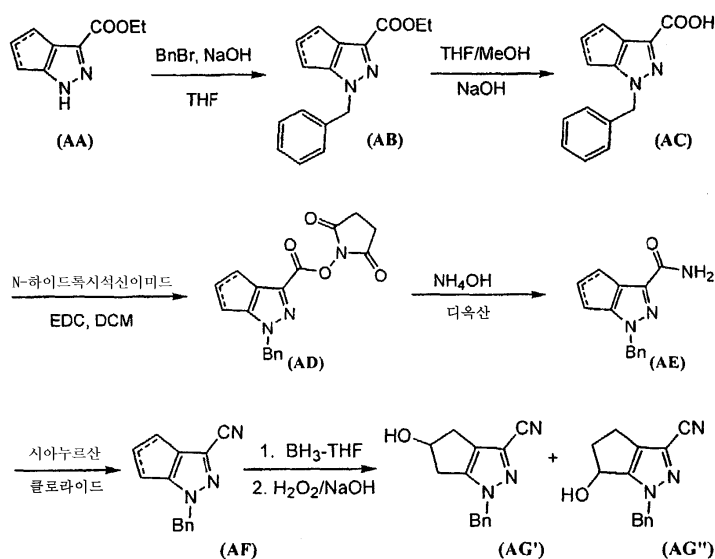
<195>

화학식 Ic의 화합물은 적당한 보호 그룹, 예를 들어, THP, TBDMS 등으로 화학식 (J)의 알킬 알콜을 보호하여, 알킬 (K)을 제공함으로써 제조될 수 있다. 알킬 (K)은 강염기로의 처리에 이어서 C₁₋₈ 알킬 클로로포르메이트와의 반응에 의해 R₁₅가 C₁₋₈ 알킬인 화학식 (L)의 알킬 에스테르로 전환된다. 적당한 강염기는 알킬 리튬이고, 예를 들어 그러나 n-부틸 리튬, t-부틸 리튬 등으로 제한되지 않는다. 중간체 (L)은 이어서 당업자에게 알려져 있는 방법을 이용하여 탈보호되고, 예를 들어, THP 그룹은 전형적으로 산 (예를 들어 PTSA)으로의 처리를 통해 제거될 수 있고 TBDMS 그룹은 전형적으로 테트라-알킬암모늄 플루오라이드로의 처리를 통해 제거될 수 있다. 결과 알콜은 어느 다양한 방법, 예를 들어, 테스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane) (즉, 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오독술-3(1H)-온), 스웬(Swern) 산화, NCS를 이용한 코레이(Corey) 산화 또는 문헌 [Hudlicky, M. in *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186 (1990)]에 의해 기재되어 있는 바와 같은 어느 다른 적당한 방법을 이용하여 알데히드 (M)으로 산화된다. 알데히드 (M)은 염기 존재 하에 하이드록실아민으로, 이어서 NCS와 염기로 처리되어 이속사졸 알킬에스테르 (N)을 제공한다. 이속사졸 (N)은 반응식 I에서 상기된 바와 실질적으로 유사한 방식으로 화학식 Ic의 화합물로 전환될 수 있다 (즉, -CO₂-C₁₋₈-알킬 → -CONH₂ → -C≡N → -테트라졸).

<196>

특정 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 하나의 방법은 아래 반응식 III 및 IV에 나타난 바와 같은 중간체 (AJ)를 사용한다:

반응식 III



<197>

<198>

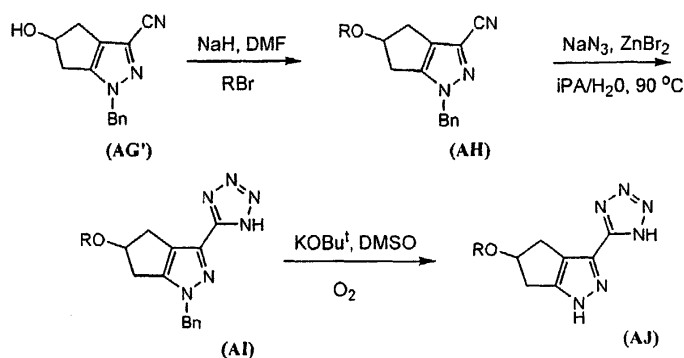
구조 (AJ) (여기에서 R은 C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 및 C₂₋₄ 알킬닐이다)의 화합물은 염기로서 NaOH의 존재 하에 THF와 같은 적당한 용매 중에서 불포화 피라졸 (AA)를 벤질 브로마이드로 처리하여 N-벤질 피라졸 (AB)를 제공함으

로써 제조될 수 있다. 피라졸 (AB)는 당업자에게 알려져 있는 방법을 이용하여, 예를 들어, THF/MeOH와 같은 용매 혼합물 중에서 수성 수산화나트륨으로 처리하여 비누화될 수 있다. 산 (AC)는 EDC와 같은 커플링 시약을 이용하여 N-하이드록시 석신이미드와 커플링된다. 에스테르 (AD)는 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 농축 NH_4OH 용액으로의 처리에 의해 아마이드 (AE)로 전환된다. 아마이드 (AE)는 DMF와 같은 비양성자성 용매 존재 하에서, 시아누르산 클로라이드, 무수 트리플루오로아세트산, 티오닐 클로라이드 등과 같은, 탈수 시약과 반응되어 니트릴 (AF)를 제공할 수 있다. 니트릴 (AF)는 저온에서 THF와 같은 용매 중에서 과량의 보란-THF 용액으로 처리된 후, 수산화나트륨 존재 하에 과산화수소로 산화하여 (AG')와 (AG'')로 나타내어지는 알코올의 1:1 혼합물을 제공할 수 있다.

<199>

알코올 (AG') 또는 알코올 (AG'')를 이용하여 다양한 에테르가 제조될 수 있다. 대표적 합성은 알코올 (AG')를 이용하는 반응식 IV에 나타내어져 있다. 유사한 합성 도식이 알코올 (AG'')로 출발하여 사용될 수 있다.

반응식 IV



<200>

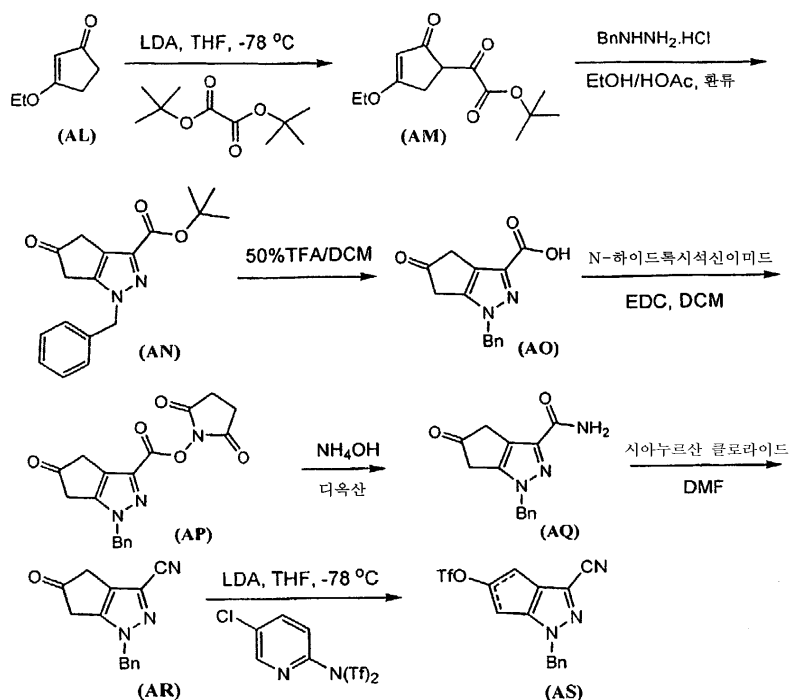
<201>

구조 (AH)의 화합물은 DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 나트륨 하이드라이드와 같은 염기 존재 하에 알코올 중간체 (AG')를 과량의 알킬 할라이드와 처리함으로써 제조될 수 있다. 니트릴 (AH)는 브롬화아연과 같은 루이스 산의 존재 하에, 나트륨 아지드와 같은 아지드와 반응되어, 구조 (AI)의 테트라졸을 제공한다. 최종 화합물은 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기와 산소 기체를 사용하여 DMSO와 같은 용매 중에서 산화 조건 하에서 벤질 보호 그룹의 제거에 의해 제조될 수 있다.

<202>

화학식 I의 특정 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 하나의 방법은 아래 반응식 V에 나타낸 바와 같이 중간체 (AS)를 사용한다:

반응식 V



<203>

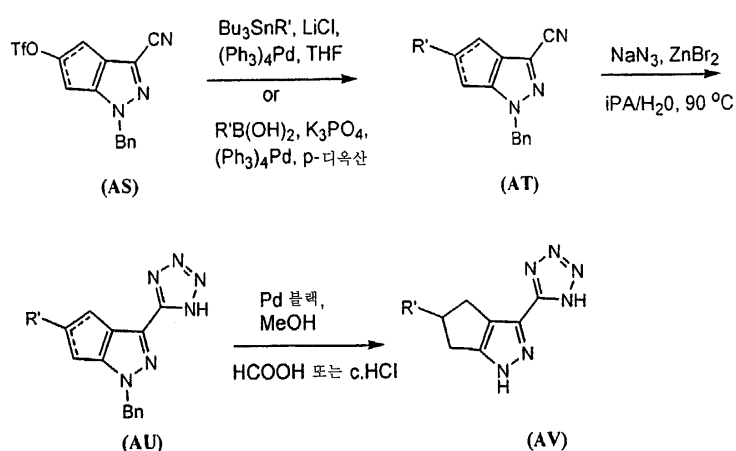
<204>

구조 (AV)의 화합물은 THF와 같은 용매 중에서 LDA나 LHMS와 같은 비-친핵성 염기의 존재 하에 디-tert-부틸 옥살레이트 또는 디에틸옥살레이트와 같은 디알킬옥살레이트로의 처리에 의해 케토 에스테르 (AM)을 제공하여 3-에톡시-사이클로펜텐온으로부터 제조될 수 있다. 케토 에스테르 (AM)은 빙초산을 함유하는 에탄올 또는 메탄올과 같은, 극성 용매 중에서 환류 하에 벤질 하이드라진과 반응되어 피라졸 (AN)을 제공한다. 대안으로, 케토-에스테르 (AM)은 하이드라진과 반응된 후, DMF와 같은 비-양성자성 용매 중에 염기로서 탄산세슘을 이용하여 피라졸을 벤질 브로마이드로 알킬화할 수 있다. 피라졸 에스테르 (AN)은 (AG')에 대해 기재된 단계의 유사한 순서를 이용하여 니트릴 (AR)로 전환될 수 있다. 케톤 (AR)은 THF와 같은 용매 중에서 LDA 존재 하에 콤민스 (Commins') 시약을 이용하여 비닐 트리플레이트 (AS)로 전환된다.

<205>

화합물 (AS)를 이용하여, 다양한 치환체 (R'가 C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, 및 C₂₋₄ 알키닐인)가 반응식 VI에 나타낸 바와 같이 C-5에 도입될 수 있다.

반응식 VI



<206>

<207>

트리플레이트 (AS)는 THF 또는 톨루엔과 같은 적당한 용매 중에서 염화리튬과 같은 염기와 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (0)와 같은 촉매 존재 하에 적당한 스타난 시약과 반응될 수 있다. 대안으로, 트리플레이트 (AS)는 1,4-디옥산과 같은 적당한 용매 중에서 인산칼륨과 같은 염기와 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐

(O)와 같은 촉매 존재 하에 적당한 알케닐 봉산과 반응될 수 있다. 니트릴 (AT)는 브롬화아연과 같은 루이스산 존재 하에, 나트륨 아지드와 같은, 아지드와 반응되어, 구조 (AU)의 테트라졸을 제공한다. 최종 화합물은 메탄올 또는 에탄올과 같은 극성 용매 중에서 팔라듐 블랙과 포름산 또는 농 염산과 같은 산을 이용하여 환원 조건 하에서 수행될 수 있는 벤질 보호 그룹의 제거에 의해 제조된다.

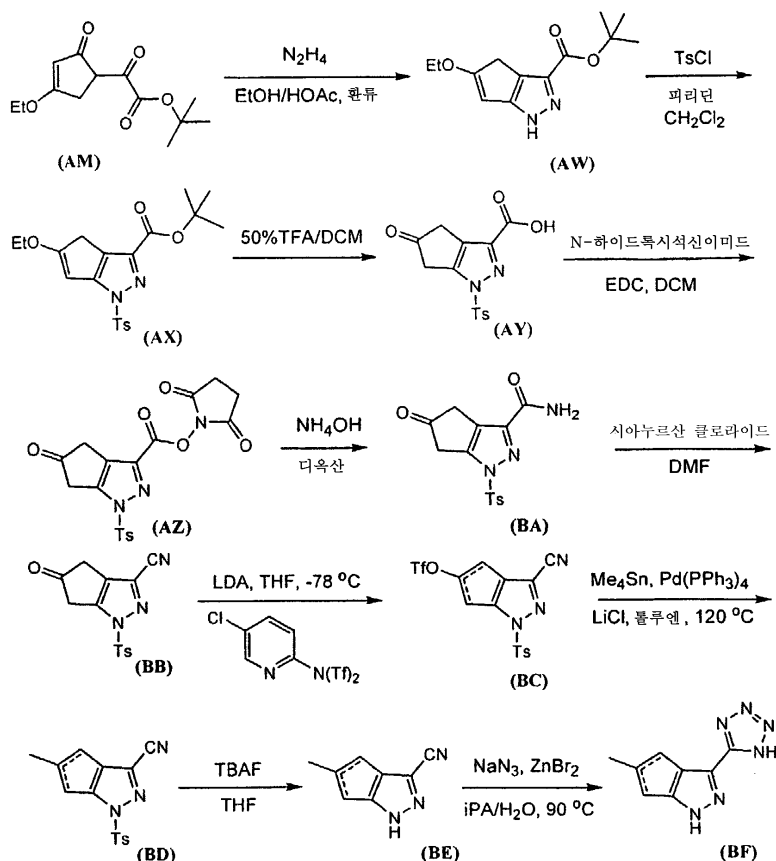
<208>

대안으로, 알콜 (AG')은 DAST [(디에틸아미노) 황 트리플루오라이드]와 같은, 당업자에게 알려져 있는 방법을 이용하여 불화되어 그의 테트라졸 유도체로 제조되고 여기에 기재된 방법을 이용하여 탈보호될 수 있는 플루오로 화합물을 제공할 수 있다.

<209>

화학식 I의 특정 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 하나의 방법은 아래 반응식 VII에 나타내어져 있다:

반응식 VII



<210>

<211>

구조 (BF)의 화합물은 빙초산을 함유하는 에탄올과 같은 극성 용매 중에서 하이드라진 수화물과 반응시켜 피라졸 (AW)를 제공함으로써 케토 에스테르 (AM)으로부터 제조될 수 있다. 피라졸 (AW)는 피리딘과 같은 염기 존재 하에 CH_2Cl_2 와 같은 용매 중에서 p-톨루엔 설포닐 클로라이드와 같은 설포닐 클로라이드와 반응되어 N-설포닐화된 유도체 (AX)를 제공할 수 있다. 피라졸 에스테르 (AX)는 CH_2Cl_2 중에서 TFA와 같은 산을 이용하여 산성 조건 하에서 탈보호되어 (AY)를 형성할 수 있다. 피라졸 산 (AY)는 (AG')에 대해 기재된 단계의 유사한 순서를 이용하여 니트릴 (BB)로 전환될 수 있다. 케톤 (BB)는 THF와 같은 용매 중에서 LDA와 같은 염기 존재 하에 콤민스 시약을 이용하여 비닐 트리플레이트 (BC)로 전환될 수 있다.

<212>

트리플레이트 (BC)는 THF 또는 톨루엔과 같은 적당한 용매 중에서 염화리튬과 같은 염기와 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (O)와 같은 촉매 존재 하에 테트라메틸주석과 커플링될 수 있다. p-톨루엔 설포닐 그룹은 THF와 같은 용매 중에서 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 용액과 반응시켜 피라졸 (BE)를 제공함으로써 제거될 수 있다. 최종 화합물은 니트릴 (BE)를 브롬화아연과 같은 루이스산 존재 하에, 나트륨 아지드와 같은, 아지드와 반응시켜, 테트라졸 (BF)를 제공함으로써 제조된다.

<213>

여기에 사용된 다양한 유기 그룹 변환 및 보호 그룹은 상기된 것들 이외의 많은 과정에 의해 수행될 수 있다. 본원에 개시된 중간체 또는 화합물의 제조를 위해 사용될 수 있는 다른 합성 과정에 대한 참조문헌은 예를

들어, 문헌 ([Smith, M. B.; and March, J., *Advanced Organic Chgemistry*, 5th Edition, Wiley-Interscience (2001)]; [Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, VCH Publishers, Inc. (1999)], 또는 [Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley and Sons (1999)])에서 발견될 수 있고, 세가지 모두는 그들 전체로 참조에 의해 여기에 도입된다.

<214> 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 에난티오머 또는 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 발명은 모든 그러한 에난티오머, 디아스테레오머 및 라세미체를 포함하는 그들의 혼합물까지 확장하는 것으로 이해된다. 상기, 화학식 I 및 여기에 기재된 화학식들은 다르게 진술되거나 나타내어지지 않으면, 모든 개개 이성체 및 그들의 혼합물을 나타내고자 하는 것이다.

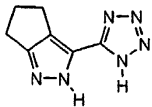
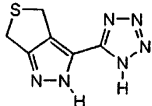
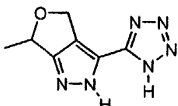
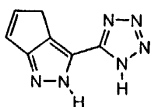
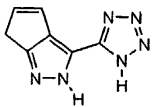
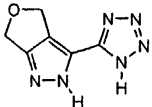
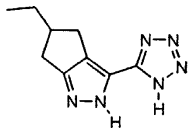
<215> 라세미 혼합물은 공지의 방법, 예를 들어 광학 활성 산으로의 그의 디아스테레오머 염의 분리, 및 염기로의 처리에 의한 광학 활성 아민의 방출에 의해, 광학적으로 순수한 에난티오머로 분할될 수 있다. 라세미체를 광학적으로 순수한 에난티오머로 분할하기 위한 또 하나의 방법은 광학적으로 활성적인 기질이나 키랄 지지체 상에서의 크로마토그래피에 기초한다. 본 발명의 특정 라세미 화합물은 따라서 예를 들어, 예를 들어 d- 또는 l-(타르트레이트, 만델레이트, 또는 캄페실포네이트) 염의 분획 결정화에 의해, 그들의 광학 안티포드로 분할될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 (+) 또는 (-) 페닐알라닌, (+) 또는 (-) 페닐글리신, (+) 또는 (-) 캄판산으로부터 유래된 것과 같은 광학적으로 활성적인 카르복실산과 본 발명의 화합물의 반응에 의한 디아스테레오머 아미드 또는 에스테르의 형성에 의해 또는 이어서 가수분해되는 광학적으로 활성적인 클로로포르메이트 등과 본 발명의 화합물의 반응에 의한 디아스테레오머 카바메이트의 형성에 의해 분할될 수 있다.

<216> 당업자에게 알려져 있는 광학 이성체의 분할을 위한 부가적인 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 그러한 방법은 문헌 [J. Jaques, A. Collet, and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)]에 의해 논의된 것들을 포함한다.

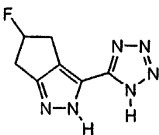
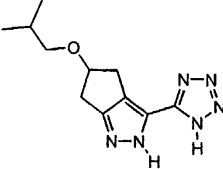
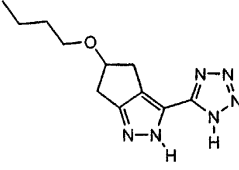
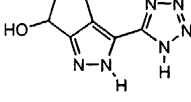
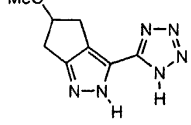
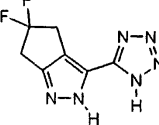
<217> 여기에 기재된 화학은 대표적이고 어떤 식으로든 제한적인 적으로 의도되지 않음이 이해된다.

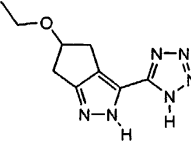
<218> 화학식 I의 화합물의 대표적 예가 표 A에 아래 나타내어져 있다.

표 A

화합물#	구조	화학명
1		3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,4,5,6-테트라하이드로- 사이클로펜타피라졸
2		2. 3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,6-디하이드로-4H- 티에노[3,4-c]피라졸
3		3. 6-메틸-3- (1H-테트라졸-5-일)- 2,6-디하이드로-4H- 퓨로[3,4-c]피라졸
4		3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,4-디하이드로- 사이클로펜타피라졸
5		3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,6-디하이드로- 사이클로펜타피라졸
6		3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,6-디하이드로-4H- 퓨로[3,4-c]피라졸
7		5-에틸-3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,4,5,6-테트라하이드로- 사이클로펜타피라졸

화합물#	구조	화학명
8		5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)- 2,4,5,6-테트라하이드로- 사이클로펜타피라졸
9		5-메틸-3- (1H-테트라졸-5-일)-2,6- 디하이드로-사이클로펜타피라졸
10		5-메틸-3- (1H-테트라졸-5-일)-2,4- 디하이드로-사이클로펜타피라졸
11		5-프로필-3- (1H-테트라졸-5-일)- 2,4,5,6-테트라하이드로- 사이클로펜타피라졸
12		5-프로폭시-3- (1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6- 테트라하이드로-사이클로펜타피라졸
13		5-사이클로펜틸-3- (1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6- 테트라하이드로- 사이클로펜타피라졸

화합물#	구조	화학명
14		5-플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸
15		5-이소부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸
16		5-부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸
17		3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-6-올
18		5-메톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸
19		5,5-디플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸

화합물#	구조	화학명
20		5-에톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸

방법 및 용도

본 발명의 화합물은 유리 지방산의 생산 저해에 유용하다. 추가로, 본 발명의 화합물은 니아신의 투여와 보편적으로 관련되는 효과인, 실질적으로 더 낮거나 일부 경우 측정가능한 홍조 부작용을 일으키지 않으면서 유리 지방산의 생산 저해에 유용하다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 실시예 7에 나타내어진 방법과 같은, 당업계에 알려져 있는 방법을 이용하여 측정되는 바 약 300 mpk 만큼 높은 용량에서 혈관확장을 유발하지 않는다.

일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 본질적으로 동일하게 유효한 용량의 니아신과 비교하여 개체에서 측정가능한 홍조를 필수적으로 유발하지 않는다. 다른 태양에서 본 발명의 화합물은 본질적으로 동일하게 유효한 용량의 니아신과 비교하여 개체에서 약 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1% 미만의 측정가능한 홍조를 유발한다.

본 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 활성을 조절할 수 있다. 용어 "조절한다"는 수용체의 활성을 증가시키거나 감소시키는 능력을 말하는 것으로 의미된다. 일부 태양에서, 발명의 화합물은 여기에 기재된 바와 같은 화합물 중 어느 하나 이상과 수용체를 접촉시킴으로써 RUP25 수용체를 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 또 다른 태

양에서, 발명의 화합물은 수용체를 치료 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 그러한 조절을 필요로 하는 개체에서 대사 관련 장애의 치료를 위한 RUP25 수용체의 조절 방법에 사용될 수 있다. 일부 태양에서, 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 활성을 증가시킨다. 추가 태양에서, 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 작용제이다. 여기에 사용된 바, 용어 "작용제"는 RUP25 수용체와 같은, 수용체의 활성화를 자극 (즉, 활성화) 할 수 있는 물질을 말한다. 일부 태양에서, 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 부분적 작용제이다.

- <227> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- <228> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <229> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 개체에서 HDL을 상승시키는 방법에 관한 것이다.
- <230> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <231> 본 발명의 또 하나의 측면은 대사 관련 장애가 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 비만, 손상된 글루코스 내성, 죽종성 질환, 고혈압, 졸중, X 증후군, 심장 질환 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <232> 본 발명의 또 하나의 측면은 대사 관련 장애가 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <233> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 죽상동맥경화증의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <234> 본 발명의 또 하나의 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 HDL을 상승시키는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <235> 본 발명의 또 하나의 측면은 대사 관련 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <236> 본 발명의 또 하나의 측면은 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 비만, 손상된 글루코스 내성, 죽종성 질환, 고혈압, 졸중, X 증후군, 심장 질환 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 대사 관련 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <237> 본 발명의 또 하나의 측면은 죽상동맥경화증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <238> 본 발명의 또 하나의 측면은 개체에서 HDL을 상승시키는데 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <239> 본 발명의 일부 태양은 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성, 비만, 손상된 글루코스 내성, 죽종성 질환, 고혈압, 졸중, X 증후군, 심장 질환 및 2형 당뇨병으로 이루어진 군의 것이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 이상지혈증, 죽상동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 인슐린 내성 및 2형 당뇨병이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 이상지혈증이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 죽상동맥경화증이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 관상동맥 심장 질환이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 인슐린 내성이다. 일부 태양에서 대사 관련 장애는 2형 당뇨병이다.
- <240> 본 발명의 방법에 관련된 일부 태양에서, 개체는 포유류이다. 추가 태양에서, 포유류는 인간이다.
- <241> 본 발명의 또 하나의 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물과, 제약상 허용되는 담체를 혼합하거나 배합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

<242> 본 발명의 조성물

<243> 본 발명의 일부 태양은 제약상 허용되는 담체와 함께 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

<244> 본 발명의 일부 태양은 본원에 개시된 화합물 태양 중 어느 것에 따른 하나 이상의 화합물과 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

<245> 제제는 어느 적당한 방법, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분화된 고체 담체, 또는 둘 다와 요구되는 비율로 균일하게 혼합한 후, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 원하는 형태로 형성함으로써, 제조될 수 있다.

<246> 결합제, 충전제, 허용가능한 습윤제, 정제화 활택제, 및 봉해제와 같은, 통상적인 부형제가 경구 투여를 위한 정제와 캡슐제에 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 용액, 에멀전, 수성 또는 유성 현탁액, 및 시럽 형태로 있을 수 있다. 대안으로, 경구 제제는 사용 전에 물이나 또 하나의 적당한 액체 비히클로 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태로 있을 수 있다. 현탁 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제, 및 향료 및 착색제와 같은 부가적인 첨가제가 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 제형은 발명의 화합물을 적당한 액체 비히클에 용해시키고 적절한 바이알이나 앰플에 충전하고 밀봉하기 전에 용액을 필터 멸균함으로써 제조될 수 있다. 이들은 제형을 제조하기 위해 당업계에 잘 알려져 있는 많은 적절한 방법의 소수 예일 뿐이다.

<247> 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 알려져 있는 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 여기에 언급된 것들 이외의, 적당한 제약상 허용가능한 담체가 당업계에 알려져 있다; 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins (Editors: Gennaro, A. R., et al.)]를 참조한다.

<248> 본 발명의 치료에 사용하기 위한 화합물은 대체 사용에서, 원래 또는 순수한 화합물질로서 투여되는 것이 가능하지만, 화합물이나 "활성 성분"을 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 제약 제제나 조성물로 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 일 측면은 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물과 배합된 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

<249> 발명은 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 그의 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 적합하고 그의 수혜자에게 지나치게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야만 한다.

<250> 제약 제제는 경구, 직장, 비강, 국부 (협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나, 흡입, 취입 또는 경피 패치에 의한 투여에 적당한 형태에 있는 것들을 포함한다. 경피 패치는 약물의 최소 분해로 효율적인 방식으로의 흡수를 위해 약물을 제공함으로써 제어된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불투과성 지지층, 단일의 압감 접착제 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업자는 당업자의 필요에 기초하여 목적하는 효과적인 경피 패치를 제조하는데 적절한 기술을 이해하고 인식할 것이다.

<251> 통상적인 애주번트, 담체, 또는 희석제와 함께, 발명의 화합물은 따라서 제약 제제 및 그의 단위 용량의 형태로 위치될 수 있고, 그러한 형태에서 모두 경구 사용을 위한, 정제 또는 충전된 캡슐제와 같은 고체, 또는 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르, 젤이나 그로 충전된 캡슐제와 같은 액체로서, 직장 투여를 위한 좌제의 형태로; 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멸균 주사 용액 형태로 사용될 수 있다. 그러한 제약 조성물 및 그의 단위 제형은 부가적인 활성 화합물 또는 주약과 함께 또는 없이, 통상적인 비율로 통상적인 성분을 포함할 수 있고, 그러한 단위 제형은 사용하고자 하는 의도되는 일일 용량 범위와 동등한 어느 적당한 유효량의 활성성분을 함유할 수 있다.

<252> 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁액 또는 액체의 형태로 있을 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정량의 활성 성분을 함유하는 복용 단위 형태로 제조된다. 그러한 복용 단위의 예는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 통상적인 첨가제; 결정성 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스와 같은 봉해제; 및 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활택제를 갖는, 캡슐제, 정제, 분말, 과립 또는 현탁액이다. 활성 성분은 또한 예를 들어, 염수, 텍스트로스 또는 물이 적당한 제약상 허용되는 담체로 사용될 수 있는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

<253> 본 발명의 화합물 또는 그의 용매화물 또는 생리학적으로 기능적인 유도체는 구체적으로 RUP25 수용체 작용제로

서, 제약 조성물에서 활성 성분으로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"에 의해 "제약 조성물"의 문맥에서 정의되고 일반적으로 제약적 이익을 제공하지 않는 것으로 인식되는 "불활성 성분"과 반대되는, 일차적인 약리학적 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미할 것이다.

<254> 본 발명의 화합물을 사용할 때 용량은 넓은 한계 내에서 변화할 수 있고, 관행적이고 의사에게 알려져 있는 바와 같이, 각각의 개개 환자에서 개개 상태에 맞추어져야 한다. 그것은 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 성질과 중증도, 환자의 상태, 사용되는 화합물 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 여부 또는 추가 활성 성분이 본 발명의 화합물에 부가하여 투여되는지 여부에 의존할 것이다. 본 발명의 대표적 용량은 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 내지 약 2500 mg, 약 0.001 내지 약 1000 mg, 0.001 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특히 상대적으로 다량이 필요한 것으로 보일 때, 다중 용량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량이 하루 동안 투여될 수 있다. 개인에 따라 환자의 의사나 돌보는 이로부터 적절한 것으로 간주되는대로 여기에 기재된 용량으로부터 위 또는 아래로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

<255> 치료에 사용하기 위해 요구되는 활성 성분, 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택되는 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 이상의 성질 및 환자의 나이와 상태에 따라 변화할 것이며 궁극적으로 담당 의사나 임상의의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는 모델 시스템, 예를 들어 동물 모델에서 얻은 생체 내 데이터를 다른 것, 예를 들어 인간으로 추론하는 방법을 이해한다. 전형적으로, 동물 모델은 아래 실시예 1에 기재된 바와 같은 설치류 당뇨병 모델; 아래 실시예 2에 기재된 바와 같은 마우스 죽상동맥경화증 모델; 또는 아래 실시예 5에 기재된 바와 같은 생체 내 동물 죽상동맥경화증 모델을 포함하지만, 그로 제한되지 않는다. 일부 상황에서, 이들 추론은 단순히 포유류, 바람직하게는 인간과 같은, 또 하나의 것에 비한 동물 모델의 체중에 기초할 수 있지만, 더 자주, 이들 추론은 단순히 체중에 기초하기 보다, 다양한 인자를 도입한다. 대표적 인자는 환자의 타입, 나이, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여경로, 사용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학적 및 독성학적 프로파일과 같은 약리학적 고려, 약물 전달 시스템이 사용되는지 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 여부 또는 추가 활성 성분이 병용-요법의 일부로서 화학식 I의 화합물에 부가하여 투여되는지 여부를 포함한다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위한 용량 투여계획은 위에 언급된 바와 같은 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용되는 실제 용량 투여계획은 광범위하게 변화할 수 있고 따라서 바람직한 용량 투여계획으로부터 벗어날 수 있으며 당업자는 이들 전형적인 범위 밖의 용량 및 용량 투여계획이 시험될 수 있고, 적절한 경우, 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

<256> 목적 용량은 편리하게는 단일 용량 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량, 예를 들어, 일일 당 2, 3, 4회 이상의 아-용량으로, 제공될 수 있다. 아-용량 그 자체는 예를 들어, 많은 분리된 대충 간격을 둔 투여로, 추가로 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 상대적으로 다량이 적절한 것으로 간주되어 투여될 때, 몇몇, 예를 들어 2, 3 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절하면, 개개 행동에 따라, 표시된 일일 용량으로부터 위 또는 아래로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

<257> 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 제형으로 투여될 수 있다. 아래 제형이 활성 성분으로서 발명의 화합물 또는 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다.

<258> 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위하여, 적당한 제약상 허용되는 담체의 선택은 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐제, 카세트제, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향료, 가용화제, 활택제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 재료로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

<259> 분말에서, 담체는 미분화된 활성 성분과 혼합된 미분화된 고체이다.

<260> 정제에서, 활성 성분은 적당한 비율로 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 혼합되고 목적 형태와 크기로 압축된다.

<261> 분말 및 정제는 변화하는 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 분말 또는 정제에서 대표적인 양은 0.5 내지 약 90 퍼센트의 활성 화합물을 함유할 수 있다; 그러나, 당업자는 이 범위 밖의 양이 필요할 때를 알 수 있을 것이다. 분말 및 정제를 위한 적당한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 슈가, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저 융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 담체를 갖거나 갖지 않는, 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여져, 따라서 그와 결합되는, 캡슐제를 제공하는 담체로서 캡슐화 재료로의 활성 성분의 제제화를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세트와 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐제, 환제, 카세트, 및 로젠지는 경구 투여를 위해 적당한

고체 형태로 사용될 수 있다.

- <262> 좌제를 제조하기 위하여, 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은, 저 용점 왁스가 먼저 용융되고 활성 성분이 교반에 의해서와 같이, 그 안에 균일하게 분산된다. 그런 다음 용융된 균질한 혼합물을 편리한 규격화된 주형에 붓고, 방냉함으로써, 고화한다.
- <263> 질 투여를 위해 적당한 제제는 활성 성분에 더하여 적절한 것으로 당업계에 알려져 있는 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이로서 제공될 수 있다.
- <264> 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 에멀전, 예를 들어, 수 또는 수-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액에서 용액으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액으로서, 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에 물, 링거 용액, 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 부가적으로, 멸균의, 고정 오일이 용매나 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 어느 저 자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 부가적으로, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에서 용도를 발견한다.
- <265> 따라서 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여를 위해 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속적 주입에 의해) 제제화될 수 있고 앰플, 예비-충전된 주사기, 소 용적 주입물 중의 단위 용량 형태나 보존제가 첨가된 다중-용량 용기에 제공될 수 있다. 제약 조성물은 현탁액, 용액, 또는 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁, 안정화 및/또는 분산제와 같은 제제화 물질을 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용 전 적당한 비히클, 예를 들어, 멸균, 무-발열물질 물로의 재구성을 위해, 멸균 고체의 무균적 분리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는, 분말 형태일 수 있다.
- <266> 경구 사용을 위해 적당한 수용액은 원하는 바와 같이, 활성 성분을 물에 용해시키고 적당한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 가함으로써 제조될 수 있다.
- <267> 경구 사용을 위해 적당한 수성 현탁액은 미분화된 활성 성분을 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 주지의 현탁제와 같은 점성 물질과 함께, 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- <268> 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로, 사용 직전에, 전환하고자 하는 고체 형태 제제도 포함된다. 그러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이들 제제는, 활성 성분에 부가하여, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- <269> 표피로의 국소 투여를 위해 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.
- <270> 연고 및 크림은 예를 들어, 적당한 증점 및/또는 젤화제를 첨가하여 수성 또는 유성 기제로 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기제로 제제화될 수 있고 일반적으로 또한 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제, 또는 착색제를 함유할 것이다.
- <271> 입에서의 국부 투여를 위해 적당한 제제는 향료가 가해진 기제, 보통 슈크로스과 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴과 글리세린 또는 슈크로스과 아카시아와 같은 불활성 기제 중에 활성 성분을 포함하는 파스텔제; 및 적당한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.
- <272> 용액 또는 현탁액은 예를 들어 드롭퍼, 피펫 또는 스프레이로 통상적인 수단에 의해 비강으로 직접 적용된다. 제제는 단일 또는 다중-용량 형태로 제공될 수 있다. 드롭퍼 또는 피펫의 경우, 이것은 적절한, 예정된 부피의 용액 또는 현탁액을 투여하는 환자에 의해 달성될 수 있다. 스프레이의 경우, 이것은 예를 들어 계량된 분무 스프레이 펌프에 의해 달성될 수 있다.
- <273> 호흡기로의 투여는 또한 활성 성분이 적당한 추진제와 함께 가압된 팩에 제공되는 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물이 에어로졸, 예를 들어 비강 에어로졸로서 또는 흡입에 의해, 투여되는 경우, 이것은 예를 들어, 스프레이, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입 장치, 계량되는 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 사용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 화학식 I의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업자에게 잘 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 그들의 제조를 위해, 예를 들어, 물, 물

/알콜 혼합물 또는 적당한 염수 용액 중의 화학식 I의 화합물의 용액 또는 분산액이 관용적인 첨가제, 예를 들어 벤질알콜 또는 기타 적당한 보존제, 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산제 및 기타를 이용하여 사용될 수 있고, 적절한 경우, 관용적인 추진제는 예를 들어 이산화탄소, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄과 같은 CFC들; 등을 포함한다. 에어로졸은 편리하게 또한 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량되는 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.

<274> 비내 제제를 포함하는, 호흡기로의 투여를 위해 의도되는 제제에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 10 마이크론 이하 차수의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 그러한 입자 크기는 당업계에 알려져 있는 수단, 예를 들어 마이크로노화에 의해 수득될 수 있다. 필요할 때, 활성 성분의 서방출을 제공하도록 적합화된 제제가 사용될 수 있다.

<275> 대안으로 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 락토스, 전분, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP)과 같은 전분 유도체와 같은 적당한 분말 기재 중의 화합물의 분말 믹스 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는 분말 담체는 비강에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 용량 형태, 예를 들어, 젤라틴 캡슐제나 카트리지, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩에 제공될 수 있다.

<276> 제약 제제는 바람직하게는 단위 제형으로 있다. 그러한 형태로, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 제형은 패키지가 패킷화된 정제, 캡슐제 및 바이알이나 앰플 중의 분말과 같은, 분리된 양의 제제를 함유하는, 패키징된 제제일 수 있다. 또한, 단위 제형이 캡슐제, 정제, 카세트, 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 패키징된 형태의 적절한 수의 이들 중 어느 것일 수 있다.

<277> 경투 투여를 위한 정제 또는 캡슐제 및 정맥 내 투여를 위한 액체가 바람직한 조성물이다.

<278> 본 발명의 화합물은 "프로-드럭"으로 전환될 수 있다. 용어 "프로-드럭"은 당업계에 알려져 있는 특정 화학적 그룹으로 수식되고 개체에 투여될 때 이들 그룹이 생체변환을 수행하여 친 화합물을 제공하는 화합물을 말한다. 따라서 프로-드럭은 화합물의 성질을 변화하거나 제거하기 위하여 일시적 방식으로 사용되는 하나 이상의 전문화된 무-독성 보호 그룹을 함유하는 발명의 화합물로 논해질 수 있다. 일반적으로 "프로-드럭" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위하여 사용된다. 완전한 논의가 둘 다 이로써 그들 전체로 참조에 의해 도입되는, 문헌 ([T. Higuchi and V. 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 제공되어 있다.

<279> **병용 요법:**

<280> 본 발명의 화합물은 단일의 활성 제약적 물질로서 투여될 수 있는 반면 (즉, 단일-요법), 그들은 또한 여기에 기재된 질환/이상/장애의 치료를 위해 다른 제약적 물질과 결합하여 투여될 수 있다 (즉, 병용 요법). 따라서, 본 발명의 또 하나의 측면은 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을, 여기에 기재된 바와 같은 하나 이상의 부가적인 제약적 물질과 결합하여, 투여하는 것을 포함하는 대사-관련 질환의 치료 방법을 포함한다.

<281> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 아포지질단백-B 분비/마이크로솜 트리글리세라이드 전달 단백질 (아포-B/MTP) 저해제, MCR-4 작용제, 콜레스티로키닌-A (CCK-A) 작용제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제 (예를 들어, 시부트라민), 교감신경흥분제, β_3 아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 작용제 (예를 들어, 브로모크립틴), 멜라노사이트-자극 호르몬 수용체 유사체, 칸나비노이드 1 수용체 길항제 [예를 들어, SR141716: N(피페리딘-1-일)-5-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드], 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙톤 (OB 단백질), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 저해제 (테트라하이드로립스타틴, 즉 오를리스타트와 같은), 식욕 감퇴제 (봄베신 작용제와 같은), 뉴로펩티드-Y 길항제, 갑상선모방제, 데하이드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 및 길항제, 오텍신 수용체 길항제, 유로코틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-양 펩티드-1 수용체 작용제, 모양 신경영양 인자 (NGF, 태리타운, 리제네론 파마슈티칼즈(Regeneron Pharmaceuticals), Inc. 및 OH, 신시내티, 프록터 & 갬블 컴퍼니(Procter & Gamble Company)로부터 입수가 가능한 액소카인(Axokine)TM과 같은), 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 뉴로메딘 U 수용체 작용제, 노르아드레날린성 식욕감퇴제 (예를 들어, 펜테르민, 마진돌 등) 및 식욕 억제제 (예를 들어, 부프로피온)와 같은 항-비만제를 포함한다.

- <282> 아래 기재되는 물질을 포함하는 다른 항-비만제는 당업자에게, 잘 알려져 있거나, 본 개시내용에 비추어 쉽게 명백해질 것이다.
- <283> 일부 태양에서, 항-비만제는 올리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 렙틴 및 슈도에페드린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 태양에서, 본 발명의 화합물 및 병용 요법은 운동 및/또는 합당한 식이와 결합하여 투여된다.
- <284> 기타 항-비만제, 식욕감퇴제, 식욕 억제제 및 관련 물질과 본 발명의 화합물의 병용-요법의 범위는 위에 수록된 것들로 제한되지 않지만, 원칙적으로 체중초과 및 비만 개체의 치료를 위해 유용한 어느 제약적 물질 또는 제약 조성물과의 어느 결합을 포함한다.
- <285> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는, 항-비만제에 부가하여, 다른 적당한 제약적 물질은 합병증의 치료에 유용한 물질을 포함한다. 여기에 인용된 하나 이상의 질환의 치료는 하기하는 것을 참조로 하지만, 제한되지 않는, 약물의 부류에 속하는 당업계에 알려진 하나 이상의 제약적 물질의 사용을 포함한다: 설포닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드, α -글루코시다제 저해제, 피옥시슘 증식제-활성화된 수용체- γ (즉, PPAR- γ) 작용제, 인슐린, 인슐린 유사체, HMG-CoA 환원효소 저해제, 콜레스테롤-저하 약물 (예를 들어, 페노피브레이트, 베자피브레이트, 겐피프로질, 클로피브레이트 등:을 포함하는 피브레이트; 콜레스티라민, 콜레스티폴 등:을 포함하는 담즙산 격리제; 및 니아신), 항혈소판제 (예를 들어, 아스피린 및 클로피도그렐, 티클로피딘 등:을 포함하는 아데노신 디포스페이트 수용체 길항제), 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 아디포넥틴. 본 발명의 일 측면에 따르면, 본 발명의 화합물은 여기에 인용된 하나 이상의 약물 부류에 속하는 제약적 물질 또는 물질들과 결합하여 사용될 수 있다.
- <286> 다른 제약적 물질과 본 발명의 화합물의 병용-요법의 범위는 상기 또는 하기에서, 여기에 수록된 것들로 제한되지 않지만, 원칙적으로 대사 관련 장애와 연관된 질환, 질병 또는 장애의 치료를 위해 유용한 어느 제약적 물질 또는 제약 조성물과의 어느 결합을 포함한다.
- <287> 본 발명의 일부 태양은 설포닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드, α -글루코시다제 저해제, 피옥시슘 증식제-활성화된 수용체- γ (즉, PPAR- γ) 작용제, 인슐린, 인슐린 유사체, HMG-CoA 환원효소 저해제, 콜레스테롤-저하 약물 (예를 들어, 페노피브레이트, 베자피브레이트, 겐피프로질, 클로피브레이트 등:을 포함하는 피브레이트; 콜레스티라민, 콜레스티폴 등:을 포함하는 담즙산 격리제; 및 니아신), 항혈소판제 (예를 들어, 아스피린 및 클로피도그렐, 티클로피딘 등:을 포함하는 아데노신 디포스페이트 수용체 길항제), 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 아디포넥틴: 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제약적 물질과 결합된 치료 유효 량 또는 용량의 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 여기에 기재된 바와 같은 질환, 장애 또는 이상의 치료 방법을 포함한다. 일부 태양에서, 제약 조성물은 추가로 α -글루코시다제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 저해제, 스쿠알렌 합성 저해제, 피브레이트, LDL 이화 증진제, 안지오텐신 전환효소 저해제, 인슐린 분비 증진제 및 티아졸리딘디온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다.
- <288> 본 발명의 일 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 태양에서, 제약 조성물은 예를 들어, α -글루코시다제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 저해제, 스쿠알렌 합성 저해제, 피브레이트, LDL 이화 증진제, 안지오텐신 전환효소 저해제, 인슐린 분비 증진제 및 티아졸리딘디온으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 추가로 포함한다.
- <289> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 α -글루코시다제 저해제를 포함한다. α -글루코시다제 저해제는 췌장 및 소장에서 α -아밀라제, 말타제, α -텍스트리나제, 슈크라제 등과 같은 소화 효소를 경쟁적으로 저해하는 약물의 부류에 속한다. α -글루코시다제 저해제에 의한 가역적 저해는 전분과 당의 소화를 지연시킴으로써 혈당 수준을 지연, 감축 또는 다르게 감소시킨다. α -글루코시다제의 일부 대표적 예는 어카르보스, N-(1,3-디하이드록시-2-프로필)발리올아민 (일반명: 보글리보스), 미글리톨 및 당업계에 알려져 있는 α -글루코시다제 저해제를 포함한다.
- <290> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 설포닐우레아를 포함한다. 설포닐우레아 (SU)는 세포 막에 있는 SU 수용체를 통해 인슐린 분비 신호를 전달함으로써 췌장 β 세포로부터 인슐린의 분비를 촉진하는 약물이다. 설포닐우레아의 예는 글리부리드, 글리피지드, 글리메피리드 및 당업계에 알려져 있는 기타 설포닐우레아를 포함한다.

- <291> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 메글리티니드를 포함한다. 메글리티니드는 인슐린 분비촉진제의 새로운 부류를 나타내는 벤조산 유도체이다. 이들 물질은 식후 고혈당증을 표적으로 하고 HbA_{1c}를 감소하는데 설포닐우레아와 비교할만한 효능을 나타낸다. 메글리티니드의 예는 레파글리니드, 나테글리니드 및 당업계에 알려져 있는 기타 메글리티니드를 포함한다.
- <292> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 비구아니드를 포함한다. 비구아니드는 혐기적 해당을 자극하고, 말초 조직에서 인슐린에 대한 감수성을 증가시키고, 장으로부터 글루코스 흡수를 저해하고, 간 글루코스신생을 억제하고, 지방산 산화를 저해하는 약물의 부류를 나타낸다. 비구아니드의 예는 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 및 당업계에 알려져 있는 비구아니드를 포함한다.
- <293> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 α -글루코시다제 저해제를 포함한다. α -글루코시다제 저해제는 췌장 및 또는 소장에서 α -아밀라제, 말타제, α -텍스트리나제, 슈크라제 등과 같은 소화 효소를 경쟁적으로 저해한다. α -글루코시다제 저해제에 의한 가역적 저해는 전분과 당의 소화를 지연시킴으로써 혈당 수준을 지연, 감축 또는 다르게 감소시킨다. α -글루코시다제 저해제의 예는 어카르보스, N-(1,3-디하이드록시-2-프로필)발리올아민 (일반명: 보글리보스), 미글리톨, 및 당업계에 알려져 있는 α -글루코시다제 저해제를 포함한다.
- <294> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 피옥시숨 증식제-활성화된 수용체- γ (즉, PPAR- γ) 작용제를 포함한다. 피옥시숨 증식제-활성화된 수용체- γ 작용제는 핵 수용체 PPAR- γ 를 활성화하고 따라서 글루코스 생산, 수송 및 이용의 제어에 관여하는 인슐린-반응성 유전자의 전사를 조절하는 화합물의 부류를 나타낸다. 이 부류의 물질은 또한 지방산 대사의 조절을 용이하게 한다. PPAR- γ 작용제의 예는 로시글리타존, 피오글리타존, 테사글리타자르, 네토글리타존, GW-409544, GW-501516 및 당업계에 알려져 있는 PPAR- γ 작용제를 포함한다.
- <295> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 HMG-CoA 환원효소 저해제를 포함한다. HMG-CoA 환원효소 저해제는 하이드록시메틸글루타릴 CoA (HMG-CoA) 환원효소를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤 수준을 저하하는 약물의 부류에 속하는 스타틴 화합물로 언급되기도 하는 물질이다. HMG-CoA 환원효소는 콜레스테롤 생합성에서 율속 효소이다. 스타틴은 LDL 수용체의 활성을 상향조절함으로써 혈청 LDL 농도를 저하하고 혈액으로부터 LDL을 제거하는 것을 담당한다. 스타틴 화합물의 일부 대표적 예는 로수바스타틴, 프라바스타틴 및 그의 나트륨 염, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴, BMS의 "슈퍼스타틴", 및 당업계에 알려져 있는 HMG-CoA 환원효소 저해제를 포함한다.
- <296> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 안지오텐신 효소 (ACE) 저해제를 포함한다. 안지오텐신 전환 효소 저해제는 안지오텐신 전환 효소를 저해함으로써 혈압을 낮출 뿐만 아니라 혈당 수준을 부분적으로 낮추는 약물의 부류에 속한다. 안지오텐신 전환 효소 저해제의 예는 캡토프릴, 에날라프릴, 알라세프릴, 텔라프릴, 라미프릴, 리시노프릴, 이미다프릴, 베나제프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 스피라프릴, 테모캡릴, 트란돌라프릴, 및 당업계에 알려져 있는 안지오텐신 전환 효소 저해제를 포함한다.
- <297> 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 적당한 제약적 물질은 안지오텐신 II 수용체 길항제를 포함한다. 안지오텐신 II 수용체 길항제는 안지오텐신 II 수용체 서브타입 1 (즉, AT1)을 표적으로 하고 고혈압에 유의한 영향을 나타낸다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 예는 로사르탄 (및 칼륨 염 형태), 및 당업계에 알려져 있는 안지오텐신 II 수용체 길항제를 포함한다.
- <298> 여기에 인용된 하나 이상의 질환의 다른 치료는 하기하는 것을 참조로 하지만, 이들로 제한되지 않는, 약물의 부류에 속하는 당업계에 알려져 있는 제약적 물질의 사용을 포함한다: 아밀린 작용제 (예를 들어, 프람린티드), 인슐린 분비촉진제 (예를 들어, GLP-1 작용제; 엑센딘-4; 인슐리노트رو핀 (NN2211); 디펩티딜 펩티다제 저해제 (예를 들어, NVP-DPP-728), 아실 CoA 콜레스테롤 아세틸트랜스퍼라제 저해제 (예를 들어, 에제티미브, 에플루시미브 및 유사 화합물), 콜레스테롤 흡수 저해제 (예를 들어, 아제티미브, 파마쿠에시드 및 유사 화합물), 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 저해제 (예를 들어, CP-529414, JTT-705, CETi-1, 및 유사 화합물), 마이크로솜 트리글리세라이드 전달 단백질 저해제 (예를 들어, 임플리타피드 및 유사 화합물), 콜레스테롤 조절제 (예를 들어, NO-1886, 및 유사 화합물), 담즙산 조절제 (예를 들어, GT103-279 및 유사 화합물) 및 스쿠알렌 신타제 저해제.
- <299> 스쿠알렌 합성 저해제는 스쿠알렌의 합성을 저해함으로써 혈중 콜레스테롤을 저하하는 약물의 부류에 속한다.

스쿠알렌 합성 저해제의 예는 (S)- α -[비스[2,2-디메틸-1-옥소프로폭시]메톡시]포스피닐]-3-페녹시벤젠부탄설펜산, 일칼륨 염 (BMS-188494) 및 당업계에 알려져 있는 스쿠알렌 합성 저해제를 포함한다.

<300> 본 발명에 따르면, 배합물은 각각의 활성 성분을 모두 함께 또는 독립적으로 위에서 여기에 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 혼합하고, 혼합물 또는 혼합물들을 제약 조성물로서 경구로 또는 비-경구로 투여함으로써 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 화합물의 혼합물이 또 하나의 활성 화합물과 병용 요법으로서 투여될 때 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에 제공되는 분리된 제약 조성물로서 제제화될 수 있거나, 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다.

<301> 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물과 제약적 물질의 배합물은 각각의 활성 성분을 모두 함께 또는 독립적으로 위에서 여기에 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 혼합하고, 혼합물 또는 혼합물들을 제약 조성물로서 경구로 또는 비-경구로 투여함으로써 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 화합물의 혼합물이 또 하나의 활성 화합물과 병용 요법으로서 투여될 때 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에 제공되는 분리된 제약 조성물로서 제제화될 수 있거나, 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다.

<302> 표지된 화합물 및 분석 방법

<303> 본 발명의 또 하나의 목적은 방사성-영상화 뿐만 아니라 인간을 포함하는, 조직 샘플에서 RUP25를 배치 및 정량하고, 방사성-표지된 화합물의 결합을 저해함으로써 RUP25 리간드를 동정하기 위한, 시험관 내 및 생체 내에서의 분석에 유용한 방사성-표지된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 그러한 방사성-표지된 화합물을 포함하는 신규한 RUP25 분석법을 개발하는 것이 본 발명의 추가 목적이다.

<304> 본 발명은 동위원소-표지된 화학식 I 및 화학식 Ia 내지 화학식 Iz; 및 IIa 내지 IId와 같지만 이들로 제한되지 않는, 여기에서의 어느 아속의 화합물을 포함한다. "동위원소" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는 (즉, 자연적으로 발생하는) 원자량이나 질량 수와 상이한 원자량이나 질량 수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된 사실을 제외하고는, 본원에 개시된 화합물과 동일한 것들이다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 적당한 방사성핵종은 ^2H (이중수소에 대해 D로도 표기되는), ^3H (삼중수소에 대해 T로도 표기되는), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 방사성-표지된 화합물에 도입되는 방사성핵종은 그 방사성-표지된 화합물의 구체적 적용에 의존할 것이다. 예를 들어, 시험관 내 RUP25 표지 및 경쟁 분석을 위해, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 도입한 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사성-영상화 적용을 위해, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

<305> "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성핵종을 도입한 화학식 I의 화합물임이 이해된다; 일부 태양에서 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<306> 본 발명의 특징의 동위원소-표지된 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 일부 태양에서 방사성핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이들 연구에 유용하다. 추가로, 이중수소 (즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성 (예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 용량 요구)으로부터 초래되는 특징의 치료학적 장점을 제공할 수 있고 따라서 일부 상황에서 선호될 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 위 반응식과 아래 실시예에 개시된 것들과 유사한 과정을 따름으로써 제조될 수 있다. 유용한 다른 합성 방법은 아래 논의된다. 더욱이, 발명의 화합물에 나타내어진 모든 원자가 그러한 원자의 가장 보편적으로 발생하는 동위원소이거나 더 희귀한 방사성-동위원소이거나 비방사성 동위원소일 수 있음이 이해되어야 한다.

<307> 유기 화합물로 방사성-동위원소를 도입하기 위한 합성 방법은 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 활성 수준의 삼중수소를 표적 분자로 도입하는, 이들 합성 방법은 아래와 같다:

<308> A. 삼중수소 가스로의 촉매적 환원 - 이 과정은 정상적으로 높은 비활성 산물을 생성시키고 할로젠화되거나 불포화된 전구체를 요구한다.

<309> B. 수소화붕소나트륨 [^3H]으로의 환원 - 이 과정은 다소 저렴하고 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원가능한 기능 그룹을 함유하는 전구체를 요구한다.

- <310> C. 수소화 리튬 알루미늄 [^3H]으로의 환원 - 이 과정은 거의 이론적 비활성에 있는 산물을 제공한다. 그것은 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원가능한 기능 그룹을 함유하는 전구체를 요구한다.
- <311> D. 삼중수소 가스 노출 표지화 - 이 과정은 교환가능한 양성자를 함유하는 전구체를 적당한 촉매 존재 하에 삼중수소 가스에 노출시키는 것을 포함한다.
- <312> E. 요오드화메틸 [^3H]을 이용한 N-메틸화 - 이 과정은 보통 적절한 전구체를 높은 비활성 요오드화메틸 (^3H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (^3H) 산물을 제조하는데 사용된다. 이 방법은 일반적으로 예를 들어, 약 70-90 Ci/mmol과 같은, 더 높은 비활성을 허용한다.
- <313> 표적 분자로 활성 수준의 ^{125}I 를 도입하는 합성 방법은
- <314> A. 샌드마이어 및 유사 반응 - 이 과정은 아릴이나 헤테로아릴 아민을 테트라플루오로보레이트 염:과 같은 디아조늄 염으로, 이어서 Na^{125}I 를 이용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변환시킨다. 대표되는 과정은 문헌 [Zhu, D.-G. and co-workers in *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 943-948]에 의해 보고되었다.
- <315> B. 페놀의 오르소 ^{125}I 요오드화 - 이 과정은 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in *J. Labeled Compd Radiopharm.* **1999**, 42, S264-S266]에 의해 보고된 바와 같이 페놀의 오르소 위치에서 ^{125}I 의 도입을 허용한다.
- <316> C. ^{125}I 와 브롬화 아릴 및 헤테로아릴의 교환 - 이 방법은 일반적으로 2 단계 과정이다. 제1 단계는 예를 들어, Pd 촉매된 반응 [즉, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]을 이용하거나 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해, 트리-알킬주석 할라이드 또는 헥사알킬이주석 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] 존재 하에, 브롬화 아릴 또는 헤테로아릴의 상응하는 트리-알킬주석 중간체로의 전환이다. 대표되는 과정은 문헌 [Bas, M.-D. and co-workers in *J. Labeled Compd Radiopharm.* **2001**, 44, S280-S282]에 의해 보고되었다:
- <317> 를 포함한다.
- <318> 화학식 I의 방사성-표지된 RUP25 화합물은 화합물을 동정/평가하는 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적인 용어로, 새로 합성되거나 동정되는 화합물 (즉, 시험 화합물)은 RUP25 수용체에 대한 "방사성-표지된 화학식 I의 화합물"의 결합을 감소시키는 그의 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, RUP25 수용체에 결합하기 위하여 "방사성-표지된 화학식 I의 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접적으로 상관된다.
- <319> 본 발명의 표지된 화합물은 RUP25 수용체에 결합한다. 일 태양에서 표지된 화합물은 약 500 μM 미만의 IC_{50} 을 갖고, 또 하나의 태양에서, 표지된 화합물은 약 100 μM 미만의 IC_{50} 을 갖고, 다른 또 하나의 태양에서 표지된 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50} 을 갖고, 다른 또 하나의 태양에서 표지된 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50} 을 갖고, 또 다른 또 하나의 태양에서 표지된 화합물은 약 0.1 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는다.

<320> 개시된 수용체와 방법의 다른 용도는 특히, 본 개시내용의 검토에 기초하여 당업자에게 명백해질 것이다.

<321> 인식되어지는 바와 같이, 본 발명의 방법의 단계는 어느 특정 횟수나 어느 특정 순서로 수행될 필요는 없다. 본 발명의 부가적인 목적, 장점 및 새로운 특징은 설명적이고자 하는 것이고 제한적이고자 하는 것이 아닌, 그의 아래 실시예의 검토 시 당업자에게 명백해질 것이다.

실시예

<322> 아래 실시예는 설명 목적을 위해 제한의 수단으로서가 아니도록 제공된다. 당업자는, 모두 본 발명의 일부를 형성하는, 여기에서의 개시내용에 기초하여 균등한 분석과 방법을 설계할 수 있을 것이다.

<323> 실시예 1

<324> 설치류 당뇨병 모델

<325> 비만과 인슐린 내성과 관련된 2형 당뇨병의 설치류 모델이 개발되었다. 마우스에서 db/db 및 ob/ob [문헌 [Diabetes (1982) 31: 1-6] 참조] 및 Zucker(Zucker) 랫트에서 fa/fa와 같은 유전적 모델이 질환의 발병생리를

이해하고 후보 치료 화합물을 시험하기 위하여 개발되었다 (문헌 [Diabetes (1983) 32: 830-838; Annu Rep Sankyo Res Lab (1994) 46: 1-57]). 이형접합 마우스가 여위고 정상혈당인 반면, 잭슨 래보라토리(Jackson Laboratory)에 의해 개발된 동형접합 동물, C57 BL/KsJ-db/db 마우스는 비만, 고혈당, 고인슐린혈증 및 인슐린 내성이다 (문헌 [J Clin Invest (1990) 85: 962-967]). db/db 모델에서, 마우스는 당 농도가 불충분하게 제어 될 때 인간 2형 당뇨병의 후기에서 보편적으로 관찰되는 특징인, 나이에 따라 인슐린감소증을 점진적으로 발현 한다. 이 모델은 인간 2형 당뇨병의 것과 닮았으므로, 본 발명의 화합물은 혈장 글루코스 및 트리글리세라이드의 저하를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 활성에 대해 시험된다. 주커 (fa/fa) 랫트는 심각하게 비만이고, 고인슐린혈증이며, 인슐린 내성이고 (문헌 ([Coleman, Diabetes (1982) 31: 1]; [E Shafir in Diabetes Mellitus, H Rifkin and D Porte, Jr, Eds [Elsevier Science Publishing Co, New York, ed. 4, (1990), pp.299-340]])), fa/fa 돌연변이는 쥐 db 돌연변이의 랫트 등가물일 수 있다 (문헌 ([Friedman et al, Cell (1992) 69: 217-220]; [Truett et al, Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88: 7806])). 뚱뚱한 (tub/tub) 마우스는 중대한 고혈당증 없이 비만, 중간 인슐린 내성 및 고인슐린혈증을 특징으로 한다 (문헌 [Coleman et al, Heredity (1990) 81: 424]).

<326> 본 발명은 어느 또는 모든 상기 설치류 당뇨병 모델, 2형 당뇨병 또는 기타 바람직한 대사 관련 장애 또는 이전에 기재된 지질 대사의 장애를 갖는 인간, 또는 다른 포유류에 기초한 모델에서 인슐린 내성과 고혈당증을 감소시키기 위한 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 혈장 글루코스와 인슐린 수준, 및 혈장 유리 지방산 및 트리글리세라이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 다른 인자들이 시험될 것이다.

<327> 발명의 화합물의 항-고혈당 활성에 대한 생체 내 활성

<328> 유전적으로 변형된 비만 당뇨병 마우스 (db/db) (웅성, 7-9 주령)를 22 °C 및 50% 상대습도에서 표준 실험실 조건 하에서 수용하고 (7-9 마우스/케이지), 자유롭게 퓨리나(Purina) 설치류 식사와 물의 식이로 유지한다. 처리 전, 혈액을 각 동물의 꼬리 정맥으로부터 모으고 혈당 농도를 원 터치 베이직 글루코스 모니터 시스템(One Touch Basic Glucose Monitor System) (라이프스캔(Lifescan))을 이용하여 결정한다. 250 내지 500 mg/dl의 혈장 글루코스 수준을 갖는 마우스를 사용한다. 각 처리 그룹은 평균 글루코스 수준이 연구 시작 시 각 그룹에서 동일하도록 분포되는 7마리의 마우스로 구성된다. db/db 마우스에게 이소플루란 마취를 이용하여 삽입되는, 미세-삼투 펌프로 투약하여, 피하 (s.c.)로 마우스에게 발명의 화합물, 식염수, 또는 무관한 화합물을 제공한다. 혈액을 그 후 간격을 두고 꼬리 정맥으로부터 샘플링하고 혈당 농도에 대해 분석한다. 그룹들 간에 유의한 차이 (발명의 화합물을 식염수-처리된 것과 비교)를 스튜던트 t-테스트를 이용하여 평가한다.

<329> **실시예 2**

<330> **마우스 죽상동맥경화증 모델**

<331> 아디포넥틴 유전자를 녹아웃하는 것을 통해 생성된 아디포넥틴-결핍 마우스는 죽상동맥경화증과 인슐린 내성이기 쉬운 것으로 나타났다. 마우스는 또한 허혈성 심장 질환에 대한 적당한 모델이다 (개시내용이 전체로 참조에 의해 여기에 도입되는, 문헌 [Matsuda, M et al. J Biol Chem (2002) July], 및 그 중에 인용된 참조문헌).

<332> 아디포넥틴 녹아웃 마우스를 22 °C 및 50% 상대습도에서 표준 실험실 조건 하에서 수용한다 (7-9 마우스/케이지). 마우스에게 이소플루란 마취를 이용하여 삽입되는, 미세-삼투 펌프로 투약하여, 피하 (s.c.)로 마우스에게 발명의 화합물, 식염수, 또는 무관한 화합물을 제공한다. 신생내막 비후 및 허혈성 심장 질환을 상이한 시간 간격에 희생된 상이한 그룹의 마우스에 대해 결정한다. 그룹들 간에 유의한 차이 (발명의 화합물을 식염수-처리된 것과 비교)를 스튜던트 t-테스트를 이용하여 평가한다.

<333> **실시예 3**

<334> **시험관 내 생물학적 활성**

<335> 변형된 플래시 플레이트(Flash Plate)TM 아데닐릴 사이클라제 키트 (뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear); Cat. No. SMP004A)를 아래 프로토콜에 따라 hRUP25에 대한 작용제로서 후보 화합물의 동정을 위해 사용하였다. 용어 hRUP25는 뉴클레오티드의 경우 젠뱅크 등록번호 NM_177551 및 폴리펩티드의 경우 젠뱅크 등록번호 NP_808219에서 발견되는 인간 서열, 및 그의 자연-발생 대립형질 변이체, 포유류 오르쏘로그, 및 재조합 돌연변이체를 포함한다.

<336> hRUP25를 코딩하는 발현벡터로 안정하게 형질감염되고 코딩된 hRUP25 수용체의 세포 표면 발현을 허용하는 조건 하에서 배양된 CHO 세포를 비-효소적 수단을 통해 플라스크로부터 수확하였다. 세포를 PBS에서 세척하고 제조

자의 분석 완충액에 재현탁하였다. 생 세포를 헤마사이토미터와 트립판 블루 배제를 이용하여 계수하고, 세포 농도를 2×10^6 세포/ml로 조정하였다. cAMP 표준 및 검출 완충액 (2 μ Ci의 트레이서 [125 I]-cAMP (100 μ l) 내지 11 ml 검출 완충액 포함)을 제조자의 지시에 따라 제조하고 유지하였다. 위와 같이 동정된 후보 화합물 (동결되었으면, 실온에서 해동된)을 증가하는 농도 (3 μ l/웰; 12 μ M 최종 분석 농도)로 그들 각각의 웰 (바람직하게는 96-웰 플레이트의 웰)에 가하였다. 이들 웰에, 50 μ l의 분석 완충액 중 100,000 세포를 가한 후 혼합물을 온화하게 진탕하면서, 실온에서 30 분간 인큐베이션하였다. 인큐베이션에 이어서, 100 μ l의 검출 완충액을 각 웰에 가한 후, 2-24 시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 "Prot. #31"을 이용하여 (제조자의 지시대로) 왈락 마이크로베타(Wallac MicroBeta)TM 플레이트 리더에서 계수하였다.

<337> 발명의 특정 화합물은 약 25 μ M 이하의 cAMP 전체 세포 방법에서의 EC₅₀을 갖는다.

<338> 실시예 4: 시험관 내 생물학적 활성

<339> ³⁵S-GTP γ S 결합 분석:

<340> 니아신 수용체 또는 벡터 대조를 안정하게 발현하는 중국 햄스터 난소 (CHO)-K1 세포로부터 제조된 막 (7 μ g/분석)을 왈락 신티스트립(Scintistrip) 플레이트에서 분석 완충액 (100 mM HEPES, 100 mM NaCl 및 10 mM MgCl₂ pH 7.4)에 희석하고 0.3 nM로 ³⁵S-GTP γ S 첨가 전 ~10 분간 40 μ M GDP (최종 [GDP]는 10 μ M이었다)를 함유하는 분석 완충액에 희석된 시험 화합물과 함께 예비-인큐베이션하였다. 잠재적인 화합물 침전을 방지하기 위하여, 모든 화합물을 먼저 100% DMSO에서 제조한 후 분석에서 3% DMSO의 최종 농도로 귀결하는 분석 완충액으로 희석하였다. 플레이트를 실온에서 15 분간 4000 rpm에서 원심분리하고 이어서 탑카운트(TopCount) 섬광계수기에서 계수하기 전에 결합이 1 시간 동안 진행되도록 하였다. 결합 곡선의 비-선형 회귀 분석을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)에서 수행하였다.

<341> 막 제조

<342> 재료:

<343> CHO-K1 세포 배양 배지: 10% FBS, 2 mM L-글루타민, 1 mM 피루브산나트륨 및 400 μ g/ml G418을 갖는 F-12 카인즈(Kaighn's) 변형 세포 배양 배지

<344> 막 스크레이프 완충액: 20 mM HEPES

<345> 10 mM EDTA, pH 7.4

<346> 막 세척 완충액: 20 mM HEPES

<347> 0.1 mM EDTA, pH 7.4

<348> 프로테아제 저해제 각테일: P-8340 (시그마(Sigma), St. 루이스, MO)

<349> 과정:

<350> o 15 cm² 플레이트로부터 세포 배양 배지를 흡인하고, 5 ml 냉 PBS로 행구고 흡입한다.

<351> o 5 ml 막 스크레이프 완충액을 가하고 세포를 스크레이프한다. 스크레이프를 50 ml 원심분리관으로 옮긴다. 50 μ l 프로테아제 저해제 각테일을 가한다.

<352> o 4 °C에서 17 분간 20,000 rpm에서 회전시킨다.

<353> o 상등액을 흡인해내고 펠렛을 30 ml 막 세척 완충액에 재현탁한다. 50 μ l 프로테아제 저해제 각테일을 가한다.

<354> o 4 °C에서 17 분간 20,000 rpm에서 회전시킨다.

<355> o 막 펠렛으로부터 상등액을 흡인한다. 펠렛은 추후 사용을 위해 -80 °C에서 동결되거나 즉시 사용될 수 있다.

<356> 분석

<357> 재료:

<358> 구아노신 5'-디포스페이트 나트륨 염 (GDP, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 카탈로그 #87127)

- <359> 구아노신 5'-[γ 35 S] 티오텐리포스페이트, 트리에틸암모늄 염 ([35 S] GTP γ S, 아머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences) 카탈로그 #SJ1320, ~1000 Ci/mmol)
- <360> 96 웰 신티플레이트 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) #1450-501)
- <361> 결합 완충액: 20 mM HEPES, pH 7.4
- <362> 100 mM NaCl
- <363> 10 mM MgCl₂
- <364> GDP 완충액: 결합 완충액 + 0.4 내지 40 μ M 범위의, GDP, 분석 전에 신선하게 제조한다.
- <365> 과정:
- <366> (총 분석 부피 = 100 μ /웰)
- <367> 화합물을 갖거나 갖지 않는 25 μ l GDP 완충액 (최종 GDP 10 μ M - 따라서 40 μ M 스택 이용)
- <368> 결합 완충액 중 50 μ l 막 (0.4 mg 단백질/ml)
- <369> 결합 완충액 중 25 μ l [35 S]GTP γ S. 이것은 10 ml 결합 완충액 (이 완충액은 GDP를 갖지 않는다)에 5 μ l [35 S]GTP γ S 스택을 첨가하여 제조된다.
- <370> o 스크린하고자 하는 화합물 플레이트를 해동한다 (100% DMSO 중 5 μ l 화합물 @ 2 mM을 갖는 딸 플레이트).
- <371> o 2% DMSO 중 40 μ M로 245 μ l GDP 완충액으로 1:50으로 2 mM 화합물을 희석한다.
- <372> o 폴리트론(POLYTRON) PT3100 (7000 rpm으로 셋팅된 프로브 PT-DA 3007/2)을 이용하여 현탁액이 될 때까지 짧게 막을 균질화한다. 브래드포드 분석에 의해 막 단백질 농도를 결정한다. 막을 결합 완충액 중 0.40 mg/ml의 단백질 농도로 희석한다. (주: 최종 분석 농도는 20 μ g/웰이다).
- <373> o 신티플레이트에 웰 당 25 μ l GDP 완충액 중 화합물을 가한다.
- <374> o 신티플레이트에 웰 당 50 μ l 막을 가한다.
- <375> o 실온에서 5-10 분간 예비-인큐베이션한다.
- <376> o 25 μ l의 희석된 [35 S] GTP γ S를 가한다. 실온에서 60 분간 진탕기 (랩-라인(Lab-Line) 모델 #1314, 4의 셋팅에서 진탕)에서 인큐베이션한다.
- <377> o 분석을 22 °C에서 20 분간 2500 rpm에서 플레이트 커버로 밀봉된 플레이트를 회전시킴으로써 중지시킨다.
- <378> o 탐카운트 NXT 섬광계수기 - 35 S 프로토콜 상에서 관독한다.
- <379> 발명의 특정 화합물은 약 10-100 μ M 범위 내의 기능적 시험관 내 GTP γ S 결합 분석에서의 EC₅₀을 갖는다. 발명의 보다 우수한 화합물은 약 1-10 μ M 범위 내의 이 분석에서의 EC₅₀ 값을 갖는다. 보다 더 우수한 화합물은 약 1 μ M 미만의 이 분석에서의 EC₅₀ 값을 갖는다.
- <380> **실시예 5**
- <381> 생체 내 동물 모델
- <382> 높은 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율 및 그에 관련된 이상의 예방 및 치료에서 의학적 물질로서 본 발명의 화합물의 하나의 유용성이 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤의 비율을 낮추거나, HDL-콜레스테롤을 상승시키거나, 생체 내 돼지 모델에서 죽상동맥경화증으로부터 보호하는데 있어서 화합물의 활성에 의해 입증된다. 돼지를 그들이 대부분의 다른 동물 모델 보다 더 밀접하게, 인간 생리학, 특히 지질 대사를 반영하므로 동물 모델로서 사용한다. 제한하고자 하는 것이 아닌 예시적 생체 내 돼지 모델이 여기에 제공된다.
- <383> 요크셔아일랜드 알비노 돼지 (체중 25.5±4 kg)에게 2% 콜레스테롤 및 20% 우지(beef thallow)를 함유하는 표준 식사로 구성된, 50 일간 포화 지방산 풍부 및 콜레스테롤 풍부 (SFA-CHO) 식이를 먹였다 (1 kg 식사 35 kg⁻¹ 돼지

체중) (문헌 [Royo T et al., *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30: 843-52]; 개시내용이 이로써 그 전체로 참조에 의해 도입됨). 포화 대 불포화 지방산 비율을 정상 돼지 식사에서 0.6부터 SFA-CHO 식이에서 1.12까지 변형시킨다. 동물을 두 그룹으로 나누고, 한 그룹 ($n = 8$)은 SFA-CHO 식이를 먹이고 위약으로 처리하고 한 그룹 ($n = 8$)은 SFA-CHO 식이를 먹이고 화합물로 처리한다 (3.0 mgkg^{-1}). 대조 동물은 50 일의 기간 동안 표준 식사를 먹인다. 혈액 샘플을 기저선 (동물을 받은 후 2 일) 및 식이 시작 후 50 일에 모은다. 혈액 지질을 분석한다. 동물을 희생시키고 부검한다.

<384> 대안으로, 상기 분석은 각각 상이한 용량의 화합물로 처리된 복수의 그룹을 포함한다. 바람직한 상기 용량은 0.1 mgkg^{-1} , 0.3 mgkg^{-1} , 1.0 mgkg^{-1} , 3.0 mgkg^{-1} , 10 mgkg^{-1} , 30 mgkg^{-1} 및 100 mgkg^{-1} 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안으로, 상기 분석은 복수의 시점에 수행된다. 바람직한 상기 시점은 10 주, 20 주, 30 주, 40 주 및 50 주로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<385> HDL-콜레스테롤

<386> 혈액을 시트르산삼나트륨 (3.8%, 1:10) 중에서 모은다. 원심분리 (1200 g 15 분) 후 혈장을 모으고 즉시 가공한다. 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 자동 분석기 코닥 엑타켄(Kodak Ektachem) DT 시스템 (이스트만 코닥 컴퍼니(Eastman Kodak Company), 로체스터, NY, USA)을 이용하여 측정한다. 범위를 넘는 값 지수를 갖는 샘플을 제조자에 의해 공급되는 용액으로 희석한 후 재분석한다. 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율을 결정한다. 그룹 간에 HDL-콜레스테롤 수준을 비교한다. 그룹 간에 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율을 비교한다.

<387> 화합물의 투여 시 HDL-콜레스테롤의 상승 또는 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율의 감소가 상기 유용성을 갖는 화합물의 지표로 간주된다.

<388> 죽상동맥경화증

<389> 흉부 및 복부 대동맥을 완전하게 제거하고, 복부 표면을 따라 세로로 열고, 조직학적 검사와 지질 조성 및 합성 연구를 위해 흉부 및 복부 대동맥의 표준 위치로부터 샘플을 절제한 후 중성-완충화된 포르말린에서 고정한다. 고정화 후, 전체 대동맥을 수단 IV로 염색하고 평평하게 핀으로 펴고, 디지털 영상을 컴퓨터화된 영상 분석 시스템 (이미지 프로 플러스(Image Pro Plus); 미디어 사이버네틱스(Media Cybernetics), 실버 스프링, MD)에 연결된 TV 카메라로 얻어 죽상경화 병변에 연루된 대동맥 표면의 백분율을 결정한다 (문헌 ([Gerrity RG et al, *Diabetes* (2001) 50: 1654-65]; [Cornhill JF et al, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (1985) 5: 415-26]); 개시내용이 이로써 그들 전체로 참조에 의해 도입됨). 죽상동맥경화증 병변이 연루된 대동맥 표면의 백분율의 그룹 간에 비교를 행한다.

<390> 화합물 투여 시 죽상동맥경화증 병변에 연루된 대동맥 표면의 백분율 감소는 상기 유용성을 갖는 화합물의 지표로 간주된다.

<391> **실시예 6**

<392> **수용체 결합 분석**

<393> 여기에 기재된 방법에 부가하여, 시험 화합물을 평가하기 위한 또 하나의 수단은 RUP25 수용체에 대한 결합 친화도를 결정하는 것에 의한다. 이 타입의 분석은 일반적으로 RUP25 수용체에 대한 방사성표지된 리간드를 요구한다. RUP25 수용체에 대한 공지의 리간드와 그의 방사성표지를 사용하지 않고, 화학식 I의 화합물을 방사성동위원소로 표지하고 RUP25 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도를 평가하기 위한 분석에서 사용할 수 있다.

<394> 화학식 I의 방사성표지된 RUP25 화합물을 스크리닝 분석에서 사용하여 화합물을 동정/평가할 수 있다. 일반적인 용어로, 새로 합성되거나 동정된 화합물 (즉, 시험 화합물)을 RUP25 수용체에 대한 "화학식 I의 방사성표지된 화합물"의 결합을 감소시키는 그의 능력에 대해 평가할 수 있다. 따라서, "방사성-표지된 화학식 I의 화합물"이나 RUP25 수용체에 대한 결합을 위한 방사성표지된 RUP25 리간드와 경쟁하는 능력은 RUP25 수용체에 대한 시험 화합물의 그의 결합 친화도와 직접적으로 상호관련된다.

<395> **RUP25에 대한 수용체 결합을 결정하기 위한 분석 프로토콜:**

<396> **A. RUP25 수용체 제제**

<397> $10 \mu\text{g}$ 인간 RUP25 수용체와 $60 \mu\text{l}$ 리포펙타민 (15-cm 디쉬 당)으로 일시적으로 형질감염된, 293 세포 (인간 신

장, ATCC)를 배지를 변화시키면서 24 시간 동안 디쉬에서 성장시키고 (75% 컨플루언시) 10 ml/디쉬의 Hepes-EDTA 완충액 (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7.4)으로 제거한다. 세포를 벡크만 코울터(Beckman Coulter) 원심분리기에서 20 분간, 17,000 rpm (JA-25.50 로터)에서 원심분리한다. 이어서, 펠렛을 20 mM Hepes+ 1 mM EDTA, pH 7.4에 재현탁하고 50-ml 다운스(Dounce) 균질화기로 균질화하고 다시 원심분리한다. 상등액을 제거한 후, 펠렛을 결합 분석에 사용할 때까지, -80 °C에서 저장한다. 분석에 사용할 때, 막을 얼음에서 20 분간 해동한 후 10 ml의 인큐베이션 완충액 (20 mM Hepes, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7.4)을 가한다. 막을 볼텍스하여 조 막 펠렛을 재현탁하고 브링크만(Brinkmann) PT-3100 폴리트론 균질화기로 15 초간 셋팅 6에서 균질화한다. 막 단백질의 농도를 BRL 브래드포트 단백질 분석에서 결정한다.

B. 결합 분석

총 결합을 위해, 총 부피 50 μ l의 적절하게 희석된 막 (50 mM 트리스 HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂ 및 1 mM EDTA를 함유하는 분석 완충액에 희석된; 5-50 μ g 단백질)을 96-웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에 가한 후 100 μ l의 분석 완충액과 50 μ l의 방사성표지된 RUP25 리간드를 가한다. 비특이적 결합을 위해, 50 μ l의 분석 완충액을 100 μ l 대신 가하고 부가적인 50 μ l의 10 μ M 냉 RUP25를 50 μ l의 방사성표지된 RUP25 리간드를 가하기 전에 가한다. 그런 다음 플레이트를 실온에서 60-120 분간 인큐베이션한다. 결합 반응을 브란델(Brandell) 96-웰 플레이트 수확기를 갖는 마이크로플레이트 장치 GF/C 유니필터 여과 플레이트를 통해 분석 플레이트를 여과함으로써 종결시킨 후, 0.9% NaCl을 함유하는 냉 50 mM 트리스 HCl, pH 7.4로 세척한다. 그런 다음, 여과 플레이트의 바닥을 밀봉하고, 50 μ l의 옵티프레이즈 슈퍼믹스(Optiphase Supermix)를 각 웰에 가하고, 플레이트의 상부를 밀봉하고, 플레이트를 트리룩스 마이크로베타(Trilux Microbeta) 섬광계수기에서 계수한다. 화합물 경쟁 연구를 위해, 100 μ l의 분석 완충액을 첨가하는 대신, 100 μ l의 적절하게 희석된 시험 화합물을 적절한 웰에 가한 후 50 μ l의 방사성표지된 RUP25 리간드를 가한다.

C. 계산

시험 화합물을 처음에 1 및 그 후 0.1 μ M 및 중간 용량이 방사성-RUP25 리간드 결합의 약 50% 저해를 유발하도록 선택되는 농도 (즉, IC₅₀) 범위에서 분석한다. 시험 화합물 부재 시 특이적 결합 (B₀)은 총 결합 (B_T) - 비-특이적 결합 (NSB)의 차이이고 유사하게 특이적 결합 (시험 화합물 존재 시) (B)은 대체 결합 (B₀) - 비-특이적 결합 (NSB)의 차이이다. IC₅₀을 저해 반응 곡선, %B/B₀ 대 시험 화합물의 농도의 로지트-로그 플랏으로부터 결정한다.

K_i를 첵과 프루스토프(Cheng and Prustoff) 변환에 의해 계산한다:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_D)$$

여기에서 [L]은 분석에 사용된 방사성-RUP25 리간드의 농도이고 K_D는 동일한 결합 조건 하에서 독립적으로 결정된 방사성-RUP25 리간드의 해리 상수이다.

D. 대체 결합 분석 과정

³H-니코틴산 결합 경쟁 분석.

니아신 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포를 결합 분석을 위한 막을 제조하는데 사용하였다. 세포를 성장 배지 (10% FBS (집코(GIBCO), #10438-026), 1 mg/ml G418 (집코, #10131-027) 및 1× 펜-스트렙(Pen-Strep) (시그마 P-0871)을 함유하는 F-12 카인즈 변형 배지 (ATCC, #30-2004))에서 ~80% 컨플루언스로 성장시키고, 스크레이핑에 의해 수확하고, 12,000×g, 4 °C, 10 분 원심분리하였다. 세포 펠렛을 수확 완충액 (20 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4)에 재현탁시키고 4×10 초 버스트의 12 mm 폴리트론 균질화기, 셋팅 5로 균질화하였다. 용해물을 2,000×g, 4 °, 10 분 원심분리하여 용해된 세포와 핵을 제거하고, 결과 상등액을 39,000×g, 4 °, 45 분 원심분리하여 막을 펠렛화하였다. 결과 펠렛을 세척 완충액 (20 mM EPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4)에 재현탁하고, 3×10 초 버스트의 12 mm 폴리트론, 셋팅 4로 균질화하고, 39,000×g, 4 °, 45 분 재-원심분리하였다. 결과 펠렛을 세척 완충액에 재현탁하고 사용 전 액체 질소에 저장하였다. 이 제제 중 막 단백질의 농도를 표준으로 BSA를 이용하는, 피어스(Pierce) BCA 단백질 분석을 이용하여 결정하였다.

³H-니코틴산의 평형 결합을 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 수행하였다. 반응물은 분석 완충액 (20 mM

HEPES, pH 7.4, 1 mM MgCl₂, 및 0.01% CHAPS; 15-30 μ g 막 단백질/분석)에 희석된 140 μ l 막, 분석 완충액 (화합물 스타크는 100% DMSO 중에 있었다; 분석에서 최종 DMSO 농도는 0.25%였다)에 희석된 20 μ l 시험 화합물, 및 40 μ l 250 nM 삼중수소화된 니아신([5,6-³H]-니코틴산: 아메리칸 바이오라벨드 케미컬즈(American Radiolabeled Chemicals), Inc., 에탄올 중 20 μ M; 각 분석에서 최종 에탄올 농도는 1.5%였다)을 함유하였다. 비-특이적 결합을 250 μ M 비표지된 니코틴산 존재 하에서 결정하였다. 실온에서 3-4 시간 혼합한 후, 반응물을 팩커드(Packard) 수확기를 이용하여 팩커드 유니필터(Packard Unifilter) GF/C 플레이트를 통해 여과하고, 8×200 μ l 빙냉 결합 완충액으로 세척하였다. 플레이트를 밤새 건조시키고 그들의 뒷면을 GF/C 플레이트를 위해 고안된 퍼킨엘머 테이프를 이용하여 밀봉하였다. 40 μ l 퍼킨엘머 마이크로신티(Microscint)-20 섬광 유액을 각 웰에 가하고, 상부를 밀봉하고, 플레이트를 팩커드 탐카운트 섬광계수기에서 분석하였다.

<409> 계산을 위 C에서와 같이 수행하였다.

<410> 발명의 특정 화합물은 약 10 내지 약 100 μ M 범위 내의 ³H-니코틴산 결합 경쟁 분석에서의 EC₅₀을 갖는다. 발명의 보다 우수한 화합물은 약 1 내지 약 10 μ M 범위 내의 이 분석에서의 EC₅₀ 값을 갖는다. 보다 더 우수한 화합물은 약 1 μ M 미만의 이 분석에서의 EC₅₀ 값을 갖는다.

<411> 실시예 7: 레이저 도플러를 통한 홍조

<412> 과정 - 웅성 C57B16 마우스 (~25 g)를 10 mg/ml/kg 뱀부탈 나트륨을 이용하여 마취시킨다. 길항제를 투여하고 자 할 때 그들에게 뱀부탈 마취제와 함께 공동-주사한다. 10 분 후 동물을 레이저 하에 위치시키고 귀를 뒤로 접어 배면을 노출시킨다. 레이저를 귀 중심에 위치시키고 강도 8.4-9.0 V로 포커스한다 (일반적으로 귀 위의 ~4.5 cm). 데이터 획득을 중간 해상도를 갖는 15 대 15 영상 포맷, 자동 간격, 60 영상 및 20 초 시간 지연으로 개시한다. 시험 화합물을 복강 공간으로의 주사를 통해 10번째 영상에 이어서 투여한다. 영상 1-10은 동물의 기저선으로 간주되고 데이터는 기저선 평균 강도의 평균으로 정규화된다.

<413> 재료 및 방법 - 레이저 도플러 피리메트 펄스 II(Laser Doppler Pirimed PimII; 니아신 (시그마); 뱀부탈 (애보트 랩스(Abbott labs))).

<414> 실시예 8: 거세된 웅성 스프래그-도울리 랫트에서, 생체 내에서, 유리 지방산 생산의 저해

<415> 비-에스테르화된 유리-지방산 (NEFA) 분석을 살아있는, 자유롭게 움직이는 랫트로부터 유래된 혈청 상에서 행하였다. 경부 정맥 카테테르를 경부 정맥으로 수술에 의해 이식하고 동물을 수술 후 적어도 48 시간 회복되도록 하였다. 음식을 분석 전 대략 16 시간에 동물로부터 제거하였다. ~200 μ l의 혈액 유출물을 카테테르로부터 끌어내고 기저선 NEFA 혈청 샘플을 나타낸다. 약물을 개개 랫트에게 다양한 농도로 복강내 (IP) 투여한 후 ~200 μ l의 혈액 유출물을 추가 NEFA 분석을 위해 표시된 시간에 카테테르로부터 끌어냈다. NEFA 분석을 제작자의 명세 (와코 케미컬즈(Wako Chemicals), USA; NEFA C)에 따라 수행하고 유리 지방산 농도를 공지의 표준 곡선 (공지의 유리 지방산 범위)의 회귀 분석을 통해 결정하였다. 데이터를 엑셀과 프리즘그래프를 통해 분석하였다.

<416> 실시예 9:

<417> 발명은 이제, 다르게 진술되지 않으면

<418> (i) 모든 운전을 실온 또는 주변 온도, 즉 18-25 °C 범위에 있는 온도에서 수행하고;

<419> (ii) 용매의 증발을 50 °C 이하의 배치 온도로 감압 하에서 (4.5-30 mmHg) 회전 증발기를 이용하여 수행하고;

<420> (iii) 반응 과정 후 박층 크로마토그래피 (TLC) 및/또는 여기에서 LCMS로 명명되는, 텐덤 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 이어서 질량 분광측정 (MS)하고, 어느 반응 시간은 단지 예시 목적으로 주어지며;

<421> (iv) 모든 최종 화합물의 구조를 아래 기술: MS 또는 양성자 핵 자기 공명 (¹H NMR) 분광측정 중 하나 이상에 의해 확인하고, 순도를 아래 기술: TLC 또는 HPLC 중 하나 이상에 의해 확인하고;

<422> (v) 주어지는 경우, 수율은 단지 예시 목적이며;

<423> (vi) ¹H NMR 스펙트럼은 브루커 아벤스(Bruker Avance)-400 또는 배리언 유니티(Varian Unity) 또는 배리언 이노바(Varian Inova) 장치 상에서 400 또는 500 또는 600 MHz에서 표시된 용매를 이용하여 기록되며; 행-수록될

때, NMR 데이터는 주요 진단 양성자에 대한 델타(δ) 값의 형태로 있고, 잔여 용매 피크(수소의 다중도 및 수)에 대한 백만 당 부(ppm)로 주어지고; 신호 형태를 위해 사용되는 통상적인 약어가: s. 싱글렛; d. 더블렛(어패런트); t. 트리플렛(어패런트); m. 멀티플렛; br. 브로드이고;

<424> (vii) MS 데이터를 휴렛-팩커드(Hewlett-Packard) (아질런트(Agilent) 1100) 또는 시마주(Shimadzu) (LC-IOAD VP) HPLC 장치와 접하고, MassLynx/OpenLynx 또는 애널리스트(Analyst) 1.2 소프트웨어 상에서 운전하는, 워터스 마이크로매스 유닛(Waters Micromass unit) 또는 API 150EX 상에서 기록하고; 전자분무 이온화를 양성(ES+) 또는 음성 이온(ES-) 검출로 이용하고; LCMS ES+를 위한 방법은 1-2 ml/분, 5.5 분에 걸친 10-95% B 선형 구배(B = 0.05% TFA-아세트니트릴, A = 0.05% TFA-물)이고, LCMS ES-를 위한 방법은 1-2 ml/분, 5.5 분에 걸친 10-95% B 선형 구배(B = 0.1% 포름산-아세트니트릴, A = 0.1% 포름산-물), 워터스 XTerra C18-3.5 μ m-50 $\times$ 3.0 mm ID 및 다이오드 어레이 검출이고;

<425> (viii) 분취용 역상 HPLC (RPHPLC)에 의한 화합물의 정제를 워터스 시메트리 Prep C18-5 μ m-30 $\times$ 100 mm ID, 또는 워터스 아틀란티스 Prep dC18-5 μ m-20 $\times$ 100 mm ID; 20 ml/분, 15 분에 걸친 10-100% B 선형 구배(B = 0.05% TFA-아세트니트릴, A = 0.05% TFA-물), 및 다이오드 어레이 검출에서 수행하고;

<426> (ix) 분취용 역상 HPLC에 의한 화합물의 자동화된 정제를 물(0.1% TFA) 중 0-50% 아세트니트릴로 20 ml/분으로 용출하는 YMC-Pack Pro C18 칼럼(150 $\times$ 20 mm i.d.)을 이용하여 길슨(Gilson) 시스템에서 수행하고;

<427> (x) 분취용 박층 크로마토그래피(PTLC)에 의한 화합물의 정제를 실리카겔로 코팅된 20 $\times$ 20 cm 유리 prep 플레이트에서 수행하거나, 원심분리 크로마토그래피를 둘 다 애널테크(Analtech)로부터 상업적으로 입수가능한, 실리카겔로 코팅된 유리 로터를 이용하여 크로마토트론 상에서 수행하고;

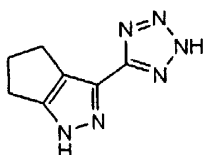
<428> (xi) 칼럼 크로마토그래피를 키셀겔(Kieselgel) 60, 0.063-0.200 mm (머크(Merck))를 이용하여 실리카겔 칼럼 상에서 수행하고;

<429> (xii) 마이크로웨이브 조사를 스미스 합성기(퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry))를 이용하여 수행하고;

<430> (xiii) 화학적 심볼은 그들의 보통 의미를 갖는다; 아래 약어가 또한 사용된다 v (부피), w (중량), b.p. (비점), m.p. (융점), L (리터), ml (밀리리터), g (그램), mg (밀리그램), mol (몰), mmol (밀리몰), eq 또는 equiv (당량), IC₅₀ (최대 가능 저해의 50%를 일으키는 몰 농도), EC₅₀ (최대 가능 효능 또는 반응의 50%를 일으키는 몰 농도), μ M (마이크로몰), nM (나노몰).

<431> 아래 실시예는 발명이 보다 충분히 이해되도록 제공된다. 그들은 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

<432> 실시예 9.1: 3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 1).



<433>

<434> 방법 A: 화합물 1의 제조.

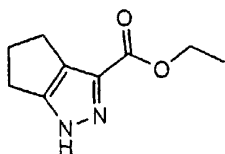
<435> 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (0.022 g, 0.165 mmol) 및 나트륨 아지드 (0.086 g, 1.30 mmol)를 DMF (3 cm³)에 가하고 마이크로웨이브 조사 하에서 175 $^{\circ}$ C로 20 분간 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 여과된 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합친 용액을 포화 수성 중탄산나트륨 (20 cm³)에 가하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 1 M 수성 염산을 가하여 수층을 pH 1로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 세척물을 합하고 용매를 감압 하에 제거하고, 결과 고체를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸을 백색 고체 (0.012 g, 0.068 mmol, 41%)로서 제공하였다.

¹H NMR δ (CD₃OD): 2.88 (t-양, 2H, J=7.0), 2.82 (t-양, 2H, J=7.3), 2.64 (퀀텟-양, 2H, J=7.1);
m/z (ES⁺): 177 [M+H]⁺.

<436>

<437> 중간체 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴을 아래 과정을 이용하여 제조하였다.

<438> 단계 A: 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르



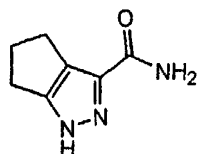
<439>

<440> 사이클로펜탄온 (10.0 g, 118.9 mmol)을 무수 에탄올 (30 cm³)에 가하고 나트륨 에톡사이드 (53 cm³, 에탄올 중 21%, 143 mmol)를 가하였다. 결과 용액을 아르곤 하에서 10 분간 교반한 후, 디에틸 옥살레이트 (19.1 g, 131 mmol)를 가하였다. 추가 에탄올 (10 cm³)을 가하고 용액을 75 °C에서 3 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 물 (20 cm³)에 가해진 염산하이드라진 (15 g, 19 mmol)을 가하고 용액을 75 °C로 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 결과물을 에틸 아세테이트 (200 cm³)에 가하고 물 (200 cm³)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고 용매를 감압 하에 제거하여 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 회백색 고체 (16.16 g, 90.0 mmol, 76%)로서 제공하였다.

δ_H (CD₃OD): 4.34 (q, 2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 2.78 (t 양, 2H, J=7.0), 2.72 (br s, 2H), 2.49 (br s, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.1, OCH₂CH₃). m/z (ES⁺): 181 [M+H]⁺.

<441>

<442> 단계 B: 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드.



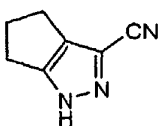
<443>

<444> 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.808 g, 4.48 mmol)을 메탄올성 암모니아 (약 7 M, 12 cm³)에 가하고 밤새 95 °C에서 교반하였다. 결과 용액을 차게 하고 침전된 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드를 백색 결정성 고체 (0.438 g, 2.90 mmol, 65%)로서 진공 여과에 의해 모았다.

δ_H (CD₃OD): 2.79 (t 양, 2H, J=6.9), 2.73 (t 양, 2H, J=7.3), 2.55 (br s, 2H); m/z (ES⁺): 152 [M+H]⁺.

<445>

<446> 단계 C: 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴.



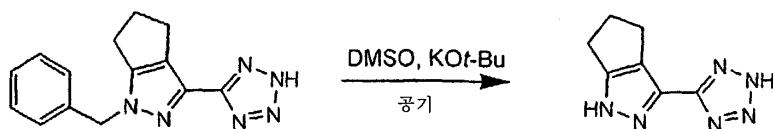
<447>

<448> 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (0.210 g, 1.39 mmol)를 무수 아세트니트릴 (12 cm³)에 가하고, 80 °C로 가열하고 염화나트륨 (2.0 g, 34 mmol)을 가하였다. 15 분 후 포스포러스 옥시클로라이드 (0.128 g, 0.83 mmol)를 가하고 용액을 밤새 80 °C로 가열하고, 여과하고, 모은 고체를 아세트니트릴로 세척하였다. 용매를 합해진 용액으로부터 감압 하에 제거하고 결과 고체를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴을 진보라색으로 착색된 고체 (0.031 g, 0.23 mmol, 17%)로 제공하였다.

δ_H (CD₃OD): 2.79 (t 양, 2H, J=7.3), 2.73 (t 양, 2H, J=7.1), 2.65-2.55 (m, 2H); m/z (ES⁺): 134 [M+H]⁺.

<449>

방법 B: 화합물 1의 제조.



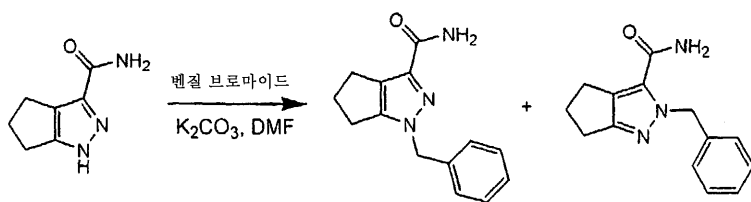
공기를 DMSO (50 ml) 중 1-벤질-3-(2H-테트라졸)-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (1.92 g, 7.21 mmol) 및 KOt-Bu (65 ml의 THF 중 1 M 용액)의 교반 용액을 통해 2.0 h의 기간 동안 버블링하였다. HCl (3 M aq)을 첨가하여 반응물을 pH = 2로 산성화하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축하여 휘발성분을 제거하였다. 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하였다: 페노메텍스(Phenomenex)® 루나(Luna) C18 칼럼 (10 μ , 250 $\times$ 50 mm), 50% H₂O로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% (v/v) CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 60 ml/min, λ = 214 nm. 배리언 본드일루트(BondElut)® 60 ml, 10g SCX 카트리지 상에 물질을 로딩하여 산물을 추가로 정제하였다. MeOH (150 ml)를 칼럼을 통해 통과시켜 미결합 불순물을 제거하였다. 그런 다음 MeOH (150 ml) 중 2 N NH₃의 용액을 칼럼을 통해 통과시켜 산물을 용출하였다. 용출물의 농축은 **화합물 1**의 암모늄염 (947 mg, 5.38 mmol, 75% 수율)을 백색 고체로서 생성시켰다.

¹H NMR (암모늄염, 400MHz, CD₃OD): δ 2.88 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.52 (2H, quin, J = 6.8 Hz).

HPLC/MS: 디스커버리(Discovery)® C18 칼럼 (5 μ , 50 $\times$ 2.1 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 0.75 ml/min, t_r = 1.22 min, ESI⁺ = 177.3 (M + H). C₇H₈N₆ (중성 화합물)에 대한 분석계산치: C, 47.72; H, 4.58. 실측치: C, 47.27; H, 4.16. C₇H₁₁N₇ (암모늄염)에 대한 분석계산치: C, 43.51; H, 5.74. 실측치: C, 42.94; H, 5.30.

중간체 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸을 아래 과정을 이용하여 제조하였다.

단계 A: 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 및 2-벤질-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드의 제조.



25 °C에서 DMF (34 ml) 중 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (2.57 g, 17.0 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (5.87 g, 42.5 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (4.36 g, 25.5 mmol)를 가하였다. 반응물을 주변 온도에서 16 h 동안 교반하고 이 시간에 혼합물을 EtOAc (75 ml)로 희석하고 여과하였다. 여액을 H₂O (100 ml)로 세척하고 수상을 EtOAc (75 ml) 및 CH₂Cl₂ (75 ml)로 역추출하였다. 합해진 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 95% EtOAc로의 헥산 중 50% EtOAc 구배)에 의한 정제는 백색 고체로 단리되는 2-벤질-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (739 mg, 3.07 mmol, 18% 수율)에 이어서 백색 고체로 단리되는 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (3.24 g, 13.4 mmol, 79% 수율)를 제공하였다.

<459> 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아미드.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.30 (3H, m), 7.19 (2H, m), 6.67 (1H, bs), 5.34 (1H, bs), 5.19 (2H, s), 2.82 (2H, m), 2.51 (4H, m). ¹³C APT NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 업 : 164.8, 155.2, 139.0, 136.0, 129.5, 55.3, 31.2, 24.1; 다운 : 129.0, 128.3, 127.8.

<460>

<461> HPLC/MS: 올테크(Alltech)® 프리베일(Prevail) C18 칼럼 (5 μ, 50×4.6 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 3.5 ml/min, t_r = 2.13 min, ESI⁺ = 242.2 (M + H).

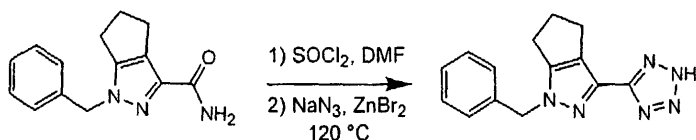
<462> 2-벤질-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아미드.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.21 (5H, m), 5.76 (2H, s), 5.70-5.38 (2H, bs), 2.78 (4H, m), 2.49 (2H, m). ¹³C APT NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 업 : 161.9, 160.1, 138.3, 128.3, 127.1, 55.1, 29.9, 24.8, 24.7; 다운 : 128.6, 128.0, 127.6.

<463>

<464> HPLC/MS: 올테크® 프리베일 C18 칼럼 (5 μ, 50×4.6 mm), H₂O 중 9% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 3.5 ml/min, t_r = 1.98 min, ESI⁺ = 242.1 (M + H).

<465> 단계 B: 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타 피라졸의 제조



<466>

<467> rt에서 DMF (25 ml) 중 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아미드 (3.02 g, 12.53 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(1.94 g, 16.3 mmol)를 가하였다. 반응물을 18 h 동안 교반하고 이 시간에 NaHCO₃ (sat. aq., 6 ml)를 가하여 과량의 티오닐 클로라이드를 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc (150 ml)로 희석하고 NaHCO₃ (sat. aq., 100 ml)와 염수 (100 ml)로 순차적으로 세척하였다. 수성 세척물을 EtOAc (2× 100 ml)로 역-추출하고 합해진 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 농축하여 조 황색 오일을 생성시켰다.

<468>

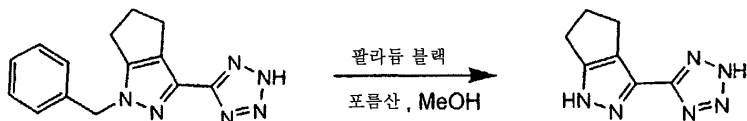
농축물을 DMF (20 ml)에 용해시키고 중벽 밀봉 반응 용기에 위치시키고 그 시간에 거기로 ZnBr₂ (4.70 g, 18.0 mmol)와 NaN₃ (2.73 g, 42.0 mmol)를 순차적으로 가하였다. 용기를 밀봉하고 120 °C로 18 h 동안 가열하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고 HCl (3 M aq., 2 ml)을 가하고 교반을 5 분간 계속하였다. 혼합물을 EtOAc (150 ml)로 희석하고 HCl (1 M, aq., 100 ml)로 세척한다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축한다. 실리카겔 크로마토그래피 (100:0.2, EtOAc:AcOH로 50:50:0.2, 헥산:EtOAc:AcOH 구배)에 의한 정제가 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (2.06 g, 7.74 mmol, 62% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.36-7.25 (5H, m), 5.30 (2H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.62-2.56 (4H, m). ¹³C APT NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 업 : 153.8, 151.9, 137.6, 131.5, 128.9, 55.8, 31.9, 24.8, 24.6; 다운 : 129.9, 129.1, 129.0

<469>

<470> HPLC/MS: 디스커버리® C18 칼럼 (5 μ, 50×2.1 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 0.75 ml/min, t_r = 2.18 min, ESI⁺ = 267.1 (M + H).

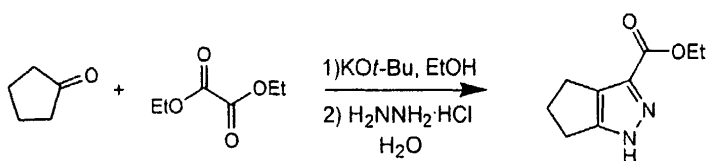
방법 C: 화합물 1의 제조.



10% 포름산/MeOH (vol/vol, 900 ml) 중 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (59.4 g, 223 mmol)의 용액에 팔라듐 블랙 (39.8 g, 374 mmol)을 가하였다. 혼합물을 24 h 동안 N₂ 대기 하에 기계적으로 교반하였다. 반응물을 여과 농축하였다. 산물을 추가 정제하고 아래에 의해 물질 (MeOH 중 용액으로서)을 본데실(Bondesil) SCX SPE 레진 (750 g)을 함유하는 칼럼 상으로 로딩함으로써 암모늄염으로 전환시켰다. 칼럼을 MeOH (2.0 l)로 씻어 미결합 불순물을 제거하였다. 산물을 2 N NH₃/MeOH (대략 1.5 l)를 이용하여 용출하였다. 농축 시 테트라졸의 암모늄염 (39.3 g, 203 mmol, 91% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

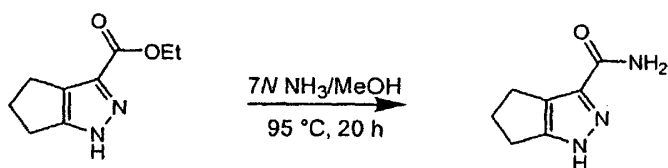
중간체 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸을 아래 과정을 이용하여 제조하였다.

단계 A: 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조.



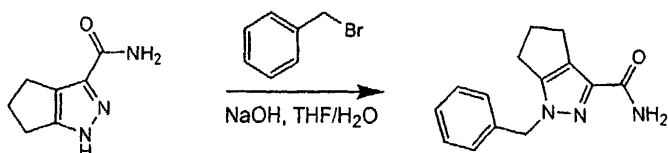
N₂ 하 rt에서 EtOH (2.5 l) 중 사이클로펜탄온 (42.0 g, 0.50 mol) 및 디에틸 옥살레이트 (73.1 g, 0.50 mol)의 용액에 THF (500 ml의 1 M 용액, 0.50 mol) 중 KOt-Bu의 용액을 0.5 h에 걸쳐 첨가 편셀을 통해 가하였다. 반응물을 3.5 h 동안 가하고 이 시간에 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. H₂O (250 ml) 중 염산하이드라진 (37.6 g, 0.55 mol)을 첨가 편셀을 통해 0.5 h에 걸쳐 가하였다. 반응물을 rt로 가온하고 16 h 동안 교반하였다. 휘발성분을 진공 제거하고 결과 고체를 NaHCO₃ (sat. aq., 500 ml)와 H₂O (500 ml)로 세척하였다. 진공에서의 추가 농축이 순수한 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (63.6 g, 0.35 mol, 71% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

단계 B: 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드의 제조.



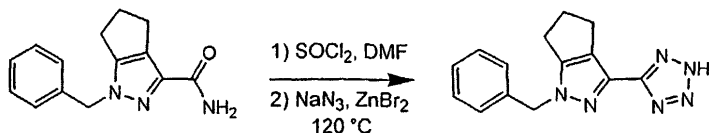
1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (63.5 g, 0.35 mmol)를 7 N NH₃/MeOH (1.0 l)의 용액에 용해시켰다. 용액을 네 동일한 부분으로 나누고 각각을 350 ml 중벽 밀봉 반응 용기로 옮겼다. 용기를 95 °C로 가열하고 20 h 동안 교반하였다. 반응물을 rt로 냉각시키고 이 시간에 고체가 침전하였다. 용액을 여과하고 고체를 NaOH (1 N aq., 200 ml)로 세척하여 순수한 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (42.0 g, 0.20 mol, 80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

단계 C: 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 및 2-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드의 제조.



<483> rt에서 THF (460 ml) 중 1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (41.5 g, 275 mmol)의 용액에 NaOH (5 N aq., 110 ml, 0.54 mol)의 용액을 가하였다. 5 분간 교반한 후 벤질 브로마이드 (49.2 g, 0.29 mol)를 가하고 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 제거하고 결과 고체를 H₂O (3×250 ml)로 세척하였다. 추가 농축이 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드와 2-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드의 위치이성체 (65.3 g, 270 mmol, 98% 수율)를 20:1 혼합물로 제공하고 분리 없이 사용하였다.

<484> 단계 D: 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸의 제조

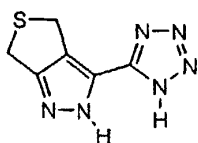


<485>

<486> N₂ 대기 하에 건조 튜브가 장착된 플라스크를 무수 DMF (250 ml)로 충전하였다. 플라스크를 0 °C로 냉각시키고 티오닐 클로라이드 (36.7 g, 309 mmol)를 5 분의 기간에 걸쳐 주사기를 통해 가하였다. 부가적인 10 분간 교반한 후, DMF (310 ml) 중 1-벤질-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (67.7 g, 281 mmol)의 용액을 첨가 편셀을 이용하여 5 분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 rt로 천천히 가온하고 16 hr 동안 교반하였다. NaHCO₃ (sat. aq., 100 ml)를 가하고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 휘발물질을 진공 제거하고 잔사를 EtOAc (700 ml)와 NaHCO₃ (sat. aq., 700 ml)로 세척하였다. 층을 분리하고 수상을 EtOAc (400 ml)로 역-추출하였다. 합해진 유기물을 NaHCO₃ (sat. aq., 600 ml)와 염수 (600 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 63.1 g의 니트릴을 갈색 고체로서 제공하였다.

<487> DMF (560 ml) 중 니트릴 (위로부터의)의 용액에 ZnBr₂ (95.6 g, 425 mmol)에 이어서 NaN₃ (55.2 g, 849 mmol)를 가하였다. 혼합물을 120 °C로 가열하고 14 h 동안 교반하였다. 반응물을 rt로 냉각시키고 DMF를 진공 건조하였다. HCl (2 N aq., 800 ml)을 가하고 혼합물을 15 분간 교반한 후 여과하였다. 고체를 EtOAc (500 ml)와 HCl (5 N aq., 300 ml)의 2상 혼합물에 가하고 0.5 h 동안 교반하였다. 용액을 여과하고 층을 분리하였다. 잔존 고체를 다시 상기한 바와 같이 EtOAc와 HCl (5 N aq.)로 세척하고 이 과정 (교반, 여과, 분리)을 모든 고체 물질이 용해될 때까지 반복하였다. 합해진 유기 여액을 농축시켜 1-벤질-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (61.0 g, 229 mmol, 아마이드로부터 81% 수율)을 명갈색 고체로 제공하였다.

<488> 실시예 9.2: 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피라졸 (화합물 2).



<489>

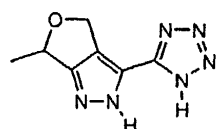
<490> 화합물 2를 실시예 9.1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하고, NMR과 MS에 의해 특성분석하였다;

¹H NMR (400MHz, MeOD): (400 MHz, CD₃OD) δ4.11 (dd, *J* = 4.0, 2.2 Hz, 2 H), 4.03 (dd, *J* = 3.6, 2.2 Hz, 2 H).

<491>

<492> HPLC/MS: 워터스® YMC ODS-A C18 칼럼 (5 μ, 50×4.6 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 3.5 ml/min, *t_r* = 1.27 min, ESI⁺ = 194 (M + H).

<493> 실시예 9.3: 6-메틸-3-H-테트라졸-S-일)-2,6-디하이드로-4H-푸로[3,4-c]피라졸 (화합물 3).



<494>

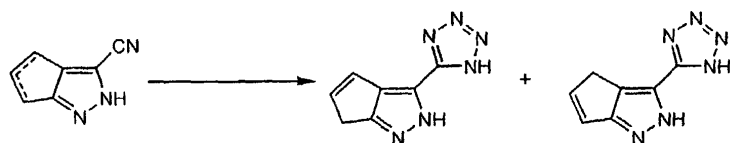
화합물 3을 실시예 9.1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하고, 위치이성체의 칼럼 크로마토그래피에 의한 분리를 피라졸 형성 후 수행하였다.

화합물 3을 NMR과 MS에 의해 특성분석하였다;

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 5.20 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 34.7, 10.3 Hz, 2 H), 1.39 (d, J = 4.4 Hz, 3 H).

HPLC/MS: 올테크® 프리베일 C18 칼럼 (5 μ, 50×4.6 mm), H₂O 중 9% v/v CH₃CN 으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 3.5 ml/min, t_r = 1.03 min, ESI⁺ = 192 (M + H).

실시예 9.4: 3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 4) 및 3-(1H-테트라졸-5-일)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 5).



화합물 9.4A

DMF (2 ml) 중 이성체 혼합물로서의, 화합물 9.4A (50 mg, 0.38 mmol), 나트륨 아지드 (86.5 mg, 133 mmol) 및 브롬화아연 (300 mg, 133 mmol)을 6 시간 동안 200 °C에서 마이크로웨이브 하에서 조사하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 2 N HCl 용액으로 처리하고, EtOAc로 추출하고, H₂O로 세척하고 진공 농축하였다. HPLC 분리 (C18 칼럼, H₂O 중 5 내지 99% CH₃CN)가 분리된 이성체의 2:1 혼합물로서 40.3 mg (61%)의 목적 산물을 제공하였다.

LC-MS m/z 175 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (m, 0.5 H), 6.87 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 6.40 (m, 0.5 H), 3.35 (m, 3 H).

이성체를 역상 HPLC에 의해 분리하였다: 페노메넥스® 루나 C18 칼럼 (10 μ, 250×21.2 mm), 70% H₂O로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% (v/v) CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 20 ml/min, λ = 280 nm.

대안으로 이성체를 정상-상 HPLC에 의해 분리하였다: 다이내믹스 마이크로소브(Dynamax Microsorb) Si (prep) 칼럼 (8 μ, 250×10 mm), 99% EtOAc로의 헥산 (2% v/v AcOH 함유) 중 80% (v/v) EtOAc (2% v/v AcOH 함유) 구배, 7.5 ml/min, λ = 280 nm.

이성체 용출의 순서는 정상- 및 역-상 칼럼 모두에 대해 동일하다.

이성체 1 (고 R_f 이성체):

¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 6.79 (2H, m), 3.42 (2H, m).

HPLC/MS: 디스커버리® C18 칼럼 (5 μ, 50×2.1 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 0.75 ml/min, t_r = 1.10 min, ESI⁺ = 174.9 (M + H).

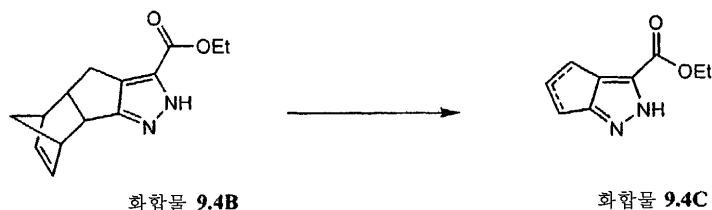
이성체 2 (저 R_f 이성체):

¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 6.98 (1H, m), 6.44 (1H, m), 3.33 (2H, m).

HPLC/MS: 디스커버리® C18 칼럼 (5 μ, 50×2.1 mm), H₂O 중 99% v/v CH₃CN으로의 H₂O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH₃CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 0.75 ml/min, t_r = 1.11 min, ESI⁺ = 175.1 (M + H).

이성체 혼합물로서의, 중간체 **화합물 9.4A**를 아래 단계를 이용하여 제조하였다:

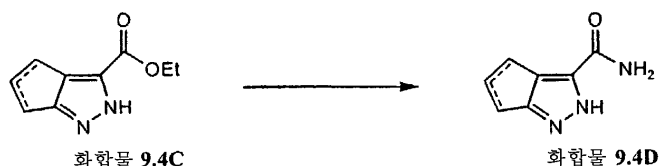
단계 A: 2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 및 2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (혼합물)의 제조.



화합물 9.4B를 피라졸 에스테르의 제조를 위해 여기에 기재된 유사한 방법 (실시예 14.2 참조)을 이용하여 상응하는 케톤으로부터 제조하였다. 페닐 에테르 (25 ml) 중 화합물 9.4B (2.0 g, 8.19 mmol)의 용액을 2 시간 동안 질소 하에서 환류 (250-260 °C)에서 가열하였다.

용액을 실온으로 냉각시킨 후, 그것을 SiO₂ 칼럼 상으로 로딩하고, DCM으로 씻어 페닐 에테르를 밀어내고, EtOAc/Hex (1/3)로 용출하여 1.05 g (72%)의 화합물 9.4C를 올레핀 이성체의 혼합물로서 제공하였다. LC-MS *m/z* 179 (M+1).

단계 B: 2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 및 2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (혼합물)의 제조.



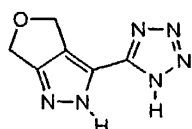
이성체 혼합물로서의, 화합물 9.4C (1.0 g, 5.61 mmol)를 최소량의 디옥산 (< 5 ml)에 용해시키고 단단하게 밀봉된 용기 중에서 28 % 수산화암모늄 용액 (100 ml)과 혼합하였다. 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하고 진공 농축하여 이성체 혼합물로서 화합물 9.4D를, 고체로서 정량적 수율로 제공하였다. LC-MS *m/z* 150 (M+1).

단계 C: 2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



아세트ونی트릴 (30 ml) 중 이성체 혼합물로서의, 화합물 9.4D (0.80 g, 5.36 mmol) 및 탄산칼륨 (0.445 g, 3.22 mmol)의 현탁액에 POCl₃ (0.785 ml, 8.58 mmol)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류에서 가열하였다. 진공 농축한 후, 잔사를 EtOAc (150 ml)로 희석하고, H₂O와 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 농축하여 141 mg (20 %)의 화합물 9.4A를 이성체 혼합물로서 제공하였다. LC-MS *m/z* 132 (M+1).

실시예 9.5: 3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-4H-푸로[3,4-c]피라졸 (화합물 6).



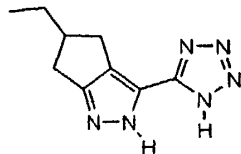
<526> 화합물 6을 실시예 9.1에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하고, NMR과 MS에 의해 특성분석하였다;

LC-MS m/z 179 (M+1);

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.07 (t, $J=2.2$ Hz, 2 H), 4.92 (t, $J=2.2$ Hz, 2 H).

<527>

<528> 실시예 9.6: 5-에틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 7).



<529>

<530> 화합물 7을 실시예 9.1에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하고, NMR과 MS에 의해 특성분석하였다;

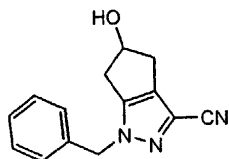
^1H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 3.07 (1H, dd, $J=14.8, 7.6$ Hz), 2.94-2.82 (2H, m), 2.51

(1H, dd, $J=15.2, 6.8$ Hz) 2.41 (1H, dd, $J=13.6, 5.6$ Hz), 1.6 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

<531>

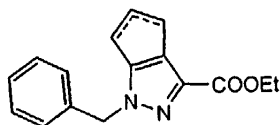
<532> HPLC/MS: 디스커버리® C18 칼럼 (5 μ , 50×2.1 mm), H_2O 중 99% v/v CH_3CN 으로의 H_2O (1% v/v TFA 함유) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA 함유) 구배, 0.75 mL/min, $t_r = 1.42$ min, $\text{ESI}^+ = 205.2$ (M + H).

<533> 실시예 9.7: 중간체 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로-펜타[c]피라졸-3-카르보니트릴의 제조.



<534>

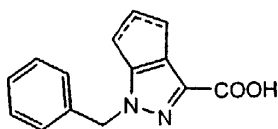
<535> 단계 A: 1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 및 1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (혼합물)의 제조.



<536>

<537> 무수 THF (100 mL) 중 피라졸 (화합물 9.4C, 실시예 9.4, 단계 A 참조, 2.0 g, 11.22 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (5.36 mmol, 44.88 mmol)와 NaOH (1.79 g, 44.88 mmol)를 가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 1 N HCl (100 mL)로 킨칭하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공 농축하였다. 이 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 바이오티지(biotage) 플래시 40M 칼럼 (SiO_2) 상에서 정제하였다. 무색의 오일을 수득하였다. LC-MS: 3.22 min; (M+Na)=291.1.

<538> 단계 B: 1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 및 1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 (혼합물)의 제조.

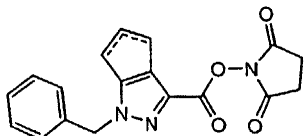


<539>

<540> 1:1 THF/MeOH (40 mL) 중 단계 A로부터의 중간체 (3.55 g, 13.23 mmol)의 용액에 NaOH 용액 (5 N, 3.9 mL, 20

mmol)을 가하였다. 실온에서 3 시간 후, 반응물을 1 N HCl (22 ml)을 가하여 원청하였다. 수층을 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 황색 고체를 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: 2.62 min; (M+H) = 241.1.

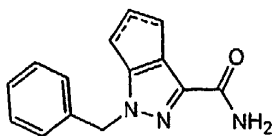
<541> 단계 C: 1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 및 1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 (혼합물)의 제조.



<542>

<543> CH₂Cl₂ (200 ml) 중 단계 B로부터의 중간체 (3.17 g, 13.23 mmol)의 용액에 N-하이드록시 석신이미드 (3.04 g, 26.46 mmol)에 이어서 EDC (5.07 g, 26.46 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 그것을 진공 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 황색 고체를 수득하였다. LC-MS: 2.99 min; (M+H) = 338.1.

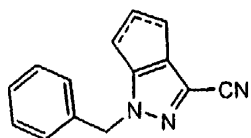
<544> 단계 D: 1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 및 1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아마이드 (혼합물)의 제조.



<545>

<546> 1,4-디옥산 (150 ml) 중 단계 C로부터의 중간체 (4.45 g, 13.22 mmol)의 용액에 NH₄OH (14.8 N, 10.0 eq, 9.1 ml)를 가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 실온에서 15 분간 교반한 후 반응 혼합물을 소결된 편셀을 통해 여과하고 침전물을 1,4-디옥산으로 세척하였다. 여액을 진공 농축하여 황색 고체를 제공하였다. LC-MS: 2.55 min; (M+H) = 240.1.

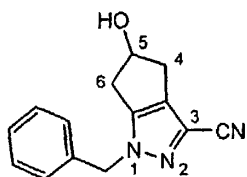
<547> 단계 E: 1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



<548>

<549> 무수 DMF (50 ml) 중 단계 D로부터의 중간체의 용액에 시아누르산 클로라이드 (2.33 g, 13.2 mmol)를 가하였다. 실온에서 15 분간 교반한 후 반응물을 물 (100 ml)에 부어 원청하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 20% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 바이오티지 플래시 40M 칼럼 (SiO₂) 상에서 정제하였다. 백색 고체를 수득하였다. LC-MS: 3.22 min; (M+H) = 222.2.

<550> 단계 F: 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴의 제조.



<551>

<552> N₂ 대기 하에 0 °C로 냉각된 무수 THF (40 ml) 중 단계 E로부터의 중간체 (0.95 g, 4.29 mmol)의 용액에 보란-

THF (23 mmol, 5.36 eq, 1.0 M 용액)를 가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 0 °C로 냉각하였다. 물을 가한 후 (3 ml) NaOH (4.29 mmol, 1.43 ml, 3N)와 H₂O₂ (12.88 mmol, 1.32 ml, 30% 수용액)를 가하였다. 50 °C에서 30 분간 반응물을 가열한 후, 실온으로 냉각시키고 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 C-5 및 C-6 알코올의 1:1 혼합물을 제공하였다.

<553> 덜 극성인 이성체 (C-6 알코올, 화합물 17)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.2 (m, 5H), 5.35 (d, J=14.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J=3.4, 6.9 Hz, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.35 (m, 1H).
LC-MS: 2.76 min; (M+H)=240.1.

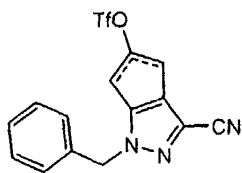
<554>

<555> 더 극성인 이성체 (C-5 알코올)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.28 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J=14.9 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.13 (dd, J=6.4, 15.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=6.6, 16.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=3.7, 16.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=3.4, 16.2 Hz, 1H). LC-MS: 2.60 min; (M+H)=240.1.

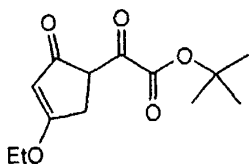
<556>

<557> 실시예 9.8: 위치-이성체 혼합물로서의 중간체 트리플루오로-메탄설폰산 1-벤질-3-시아노-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르 및 트리플루오로-메탄설폰산 1-벤질-3-시아노-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르의 제조.



<558>

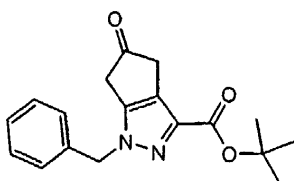
<559> 단계 A: (4-에톡시-2-옥소-사이클로펜트-3-에닐)-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르의 제조.



<560>

<561> 질소 대기 하에서 -78 °C로 냉각된 무수 THF (40 ml) 중의 3-에톡시 사이클로펜텐온 (2.12 g, 16.82 mmol)의 용액에 리튬 디소프로필 아마이드 (12 ml, 24 mmol, THF 중 2.0 M)를 가하였다. 15 분 후, THF (15 ml) 중 디-tert-부틸디옥살레이트 (3.73 g, 18.5 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 15 분간 교반한 후 -20 °C로 가온하고 부가적인 15 분간 교반하였다. 반응을 1 N HCl (40 ml)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 35% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO₂)에 의해 정제하여 목적 산물 (2.53 g)을 회백색 고체로서 제공하였다.

<562> 단계 B: 1-벤질-5-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조.

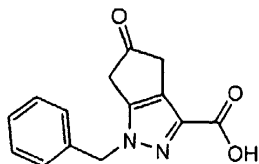


<563>

<564> 에탄올 (100 ml) 중 단계 A로부터의 중간체 (2.15 g, 8.45 mmol)의 용액에 벤질 하이드라진 하이드로클로라이드

(1.8 g, 9.22 mmol)와 HOAc (10 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후 70 °C에서 30 분간 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 물, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO₂)에 의해 정제하여 목적 산물 (1.64 g)을 갈색 오일로서 제공하였다.

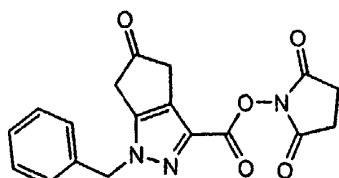
<565> 단계 C: 1-벤질-5-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산의 제조.



<566>

<567> 디클로로메탄 (20 ml) 중 단계 B로부터의 중간체 (1.64 g, 5.25 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (20 ml)을 가하고 결과 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고 톨루엔 (3×)으로 농비화하였다. 이 물질 추가 정제 없이 다음 단계로 계속하였다.

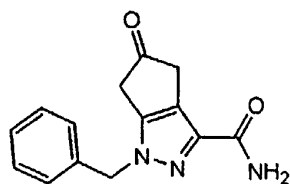
<568> 단계 D: 1-벤질-5-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르의 제조



<569>

<570> CH₂Cl₂ (50 ml) 중 단계 C로부터의 중간체 (1.34 g, 5.25 mmol)의 용액에 N-하이드록시 석신이미드 (1.21 g, 10.5 mmol)에 이어서 EDC (2.01 g, 10.5 mmol)를 가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 황색 고체를 수득하였다.

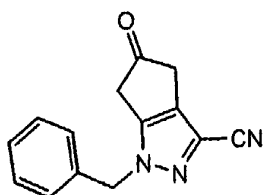
<571> 단계 E: 1-벤질-5-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아미드의 제조.



<572>

<573> 1,4-디옥산 (50 ml) 중 단계 D로부터의 중간체 (2.0 g, 5.25 mmol)의 용액에 NH₄OH (14.8 N, 10.0 eq, 3.53 ml)를 가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 실온에서 15 분간 교반한 후 반응 혼합물을 여과하고 하소된 펄스를 통해 여과하고 침전물을 1,4-디옥산으로 세척하였다. 여액을 진공 농축하여 고체를 제공하였다.

<574> 단계 F: 1-벤질-5-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴의 제조.



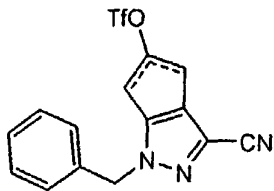
<575>

<576> DMF (60 ml) 중 단계 E로부터의 중간체 (5.25 mmol)의 용액에 시아누르산 클로라이드 (3.12 g, 17 mmol)를 부분으로 가하였다. 실온에서 30 분 후, 반응물을 물로 쿨링하고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 유기

층을 물, 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하여 목적 산물 (0.95 g)을 황색 고체로서 제공하였다.

<577>

단계 G: 트리플루오로-메탄설폰산 1-벤질-3-시아노-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르 및 트리플루오로-메탄설폰산 1-벤질-3-시아노-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르 (혼합물)의 제조.



<578>

<579>

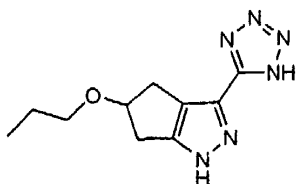
-78 °C에서 무수 THF (14 mL) 중 단계 F로부터의 중간체 (447 mg, 1.87 mmol)의 용액에 신선하게 제조한 THF (6 mL) 중의 리튬 디소프로필 아마이드 (1.89 mmol)의 용액을 가하였다. 반응물을 -78 °C에서 30 분간 교반한 후 2-[N,N-비스(트리플루오로메틸포닐)아민]-5-클로로피리딘 (1.4 g, 3.6 mmol)을 가하였다. 반응물을 -20 °C로 가온하고 3 시간 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 1 N HCl 용액, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 2000-마이크론 로터 (SiO_2) 및 용출제로서 5% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 크로마토트론 상에서 정제하여 393 mg의 목적 산물을 이중 결합 위치-이성체의 2:1 혼합물로서 제공하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (주 이성체) δ 7.45-7.3 (m, 5H), 6.06 (bt, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.56 (bd, 2H). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (부 이성체) δ 7.45-7.3 (m, 5H), 6.63 (bt, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.18 (bd, 2H). LC-MS: (M+H)=370.25.

<580>

<581>

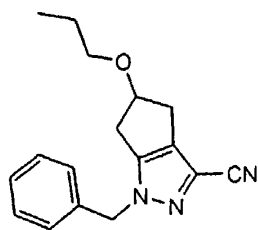
실시예 9.9: 5-프로폭시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 12).



<582>

<583>

단계 A: 1-벤질-5-프로폭시-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴의 제조.

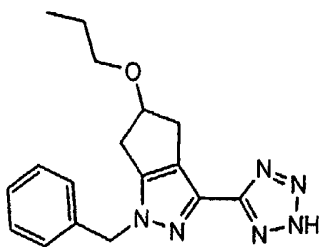


<584>

<585>

무수 DMF (2 mL) 중 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로-펜타[c]피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 9.7 참조, 30 mg, 0.125 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드 (6 mg, 0.15 mmol, 오일 중 60% 분산액)를 가하였다. 3 분간 교반한 후 프로필 브로마이드를 가하고 (14 μL , 0.15 mmol) 결과 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이 시간의 끝에 나트륨 하이드라이드 (6 mg, 0.15 mmol, 오일 중 60% 분산액) 및 프로필 브로마이드를 가하였다. 30 분 후 반응물을 포화 NH_4Cl (3 mL)을 가하여 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공 농축하였다. 잔사를 15% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 PTLC (SiO_2)에 의해 정제하여 목적 산물을 제공하였다.

<586> 단계 B: 1-벤질-5-프로폭시-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸의 제조.



<587>

<588> 2-프로판올 (1 ml) 중 단계 A로부터의 중간체 (25 mg, 0.089 mmol)의 용액에 물 (2 ml), 나트륨 아지드 (14 mg, 0.222 mmol) 및 브롬화아연 (10 mg, 0.04 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 18 시간 가열한 후, 실온으로 냉각시키고 HCl (3 ml, 3 N)을 가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 100% 에틸 아세테이트를 이용하여 PTLC (SiO₂)에 의해 정제하여 목적 산물을 제공하였다.

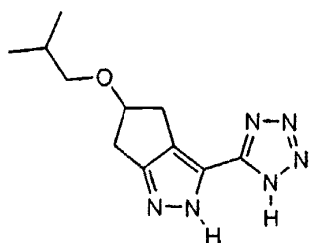
<589> 단계 C. 5-프로폭시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 12).

<590> DMSO (0.6 ml) 중 단계 B로부터의 중간체 (26 mg, 0.08 mmol)의 용액에 칼륨-t-부톡사이드 (0.6 ml, 0.6 mmol, THF 중 1.0 M)를 가하였다. 산소 기체를 반응 혼합물을 통해 15 분간 버블링하였다. 반응물을 HCl (3 ml, 3 N)로 킁칭하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트 (5×)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.80 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.24 (dd, J=6.8, 15.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=6.9, 16.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=4.1, 15.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=4.4, 16.1 Hz, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS: 2.15 min; (M+H)=235.

<591>

<592> 실시예 9.10: 5-이소부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 15).



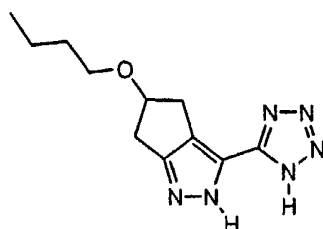
<593>

<594> 표제 화합물을 실시예 9.8의 합성을 위해 기재된 유사한 과정을 이용하여 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 9.7 참조)로부터 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.77 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.23 (dd, J=6.9, 15.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=6.9, 16.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=4.1, 15.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=4.2, 15.9 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS: 2.42 min; (M+H)=249.

<595>

<596> 실시예 9.11: 5-부톡시-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 16).



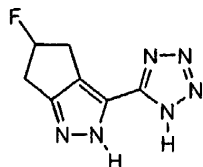
<597>

<598> 표제 화합물을 실시예 9.8의 합성을 위해 기재된 유사한 과정을 이용하여 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라

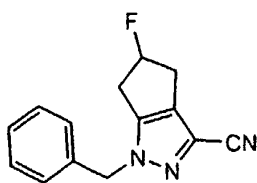
하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 9.7 참조)로부터 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.78 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=6.8, 15.6\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (dd, $J=6.9, 15.9\text{ Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J=4.1, 15.6\text{ Hz}$, 1H), 2.77 (dd, $J=4.6, 16.0\text{ Hz}$, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: 2.50 min; ($\text{M}+\text{H}$)=249.

실시예 9.12: 5-플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 14).

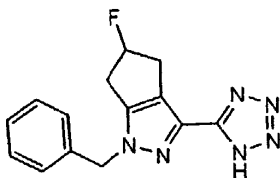


단계 A: 1-벤질-5-플루오로-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴의 제조.



무수 디클로로메탄 (0.9 ml) 중 1-벤질-5-하이드록시-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로-펜타[c]피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 9.7 참조, 30 mg, 0.125 mmol)의 용액에 DAST (33 μl , 0.25 mmol)를 질소 대기 하에 가하였다. 실온에서 15 분간 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 PTLC (SiO_2)에 의해 정제하여 목적 화합물 (16 mg)을 제공하였다.

단계 B: 1-벤질-5-플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸의 제조.



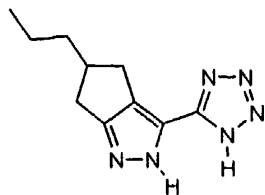
화합물을 실시예 9.8, 단계 B에 기재된 유사한 과정을 이용하여 단계 A로부터의 시아노 중간체로부터 제조하였다.

단계 C: 5-플루오로-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 14).

MeOH (1 ml) 중 단계 B로부터의 중간체 (13 mg, 0.04 mmol)의 용액에 포름산 (0.1 ml)에 이어서 팔라듐 블랙 (10 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에서 96 시간 동안 교반한 후, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC (길슨)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.9 mg)을 제공하였다.

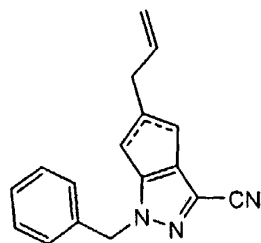
$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 5.8 (d, $J=51.9\text{ Hz}$, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.14-2.92 (m, 2H).
LC-MS: 0.99 min; ($\text{M}+\text{H}$)=195.17.

<611> 실시예 9.13: 5-프로필-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 11).



<612>

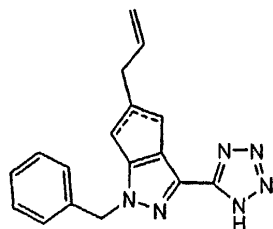
<613> 단계 A: 5-알릴-1-벤질-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 5-알릴-1-벤질-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



<614>

<615> 무수 THF (2 ml) 중 실시예 9.8에 기재된 트리플루오로메탄설폰산 에스테르 중간체 (114 mg, 0.307 mmol)의 용액에 트리-n-부틸 알릴 주석 (112 mg, 0.338 mmol), 염화리튬 (39 mg, 0.923 mmol) 및 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (0) (7.1 mg, 0.006 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 잔사를 진공 농축시키고 2000-마이크론 로터 (SiO₂) 및 용출제로서 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 크로마토트론 상에서 정제하여 목적 산물 (33 mg)을 제공하였다.

<616> 단계 B: 5-알릴-1-벤질-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 및 5-알릴-1-벤질-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (혼합물)의 제조.



<617>

<618> 화합물을 실시예 9.8, 단계 B에 기재된 유사한 과정을 이용하여 단계 A에서 수득한 중간체로부터 제조하였다.

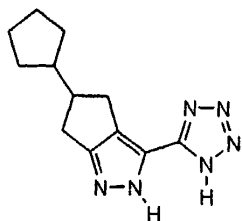
<619> 단계 C: 5-프로필-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸.

<620> 메탄올 중 단계 B로부터의 중간체 (18 mg, 0.059 mmol)의 용액에 소수 방울의 농축 HCl을 반응물이 균질해질 때까지 가하였다. Pd/C (1.8 mg)를 가하고 결과 혼합물을 수소 대기 (풍선) 하에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 농축하고 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 3.06 (m, 2H), 2.97 (dd, J=7.5, 15.1 Hz, 1H), 2.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC-MS: 2.60 min; (M+H)=219.36.

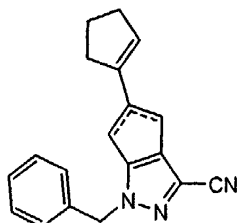
<621>

<622> 실시예 9.14: 5-사이클로펜틸-3-*H*-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 13).



<623>

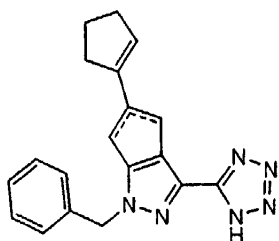
<624> 단계 A: 1-벤질-5-사이클로펜트-1-에닐-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 1-벤질-5-사이클로펜트-1-에닐-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



<625>

<626> 1,4-디옥산 중 실시예 9.8에 기재된 트리플루오로메탄설폰산 에스테르 중간체 (185 mg, 0.501 mmol)의 용액에 사이클로펜텐-1-일-붕산 (62 mg, 0.551 mmol), 인산칼륨 (160 mg, 0.751 mmol) 및 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (0)을 가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 가열하였다. 반응이 완료된 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N NaOH, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에 건조하였다. 용액을 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 2000-마이크론 로터 (SiO₂) 및 용출제로서 20% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 크로마토트론 상에서 정제하였다.

<627> 단계 B: 1-벤질-5-사이클로펜트-1-에닐-3-(1*H*-테트라졸-5-일)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 및 1-벤질-5-사이클로펜트-1-에닐-3-(1*H*-테트라졸-5-일)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (혼합물)의 제조.



<628>

<629> 화합물을 실시예 9.8, 단계 B에 기재된 유사한 과정을 이용하여 단계 A에서 수득한 중간체로부터 제조하였다.

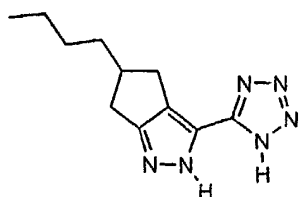
<630> 단계 C. 5-사이클로펜틸-3-(1*H*-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 13).

<631> 메탄올 (2 ml) 중 단계 B로부터의 중간체 (16 mg, 0.048 mmol)의 용액에 포름산 (200 μ l)을 가하였다. 팔라듐 블랙 (8.2 mg, 0.078 mmol)을 가하고, 결과 혼합물을 질소로 퍼지하고 24 시간 교반하였다. 또 한 부분의 팔라듐 블랙을 가하였다 (8.2 mg, 0.078 mmol). 48 시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과하고, 진공 농축하고 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 3.1-2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (m, 2H). LC-MS: 2.99 min; (M+H)=245.46.

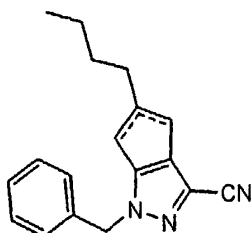
<632>

<633> 실시예 9.15: 5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 8).



<634>

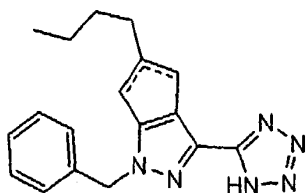
<635> 단계 A: 1-벤질-5-부틸-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 1-벤질-5-부틸-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



<636>

<637> 톨루엔 (3 ml) 중 실시예 9.8에 기재된 트리플루오로메탄설포산 에스테르 중간체 (180 mg, 0.486 mmol)의 용액에 n-부틸 붕산 (99 mg, 0.973 mmol), K₂CO₃ (201 mg, 1.46 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (12 mg, 0.0146 mmol) 및 Ag₂O (225 mg, 0.973 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고 여과하였다. 잔사를 진공 농축하고 2000-마이크론 로터 (SiO₂) 및 용출제로서 20% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 크로마토트론 상에서 정제하여 목적 산물 (52 mg)을 제공하였다.

<638> 단계 B: 1-벤질-5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 및 1-벤질-5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (혼합물)의 제조.



<639>

<640> 화합물을 실시예 9.8, 단계 B에 기재된 유사한 과정을 이용하여 단계 A에서 수득한 중간체로부터 제조하였다.

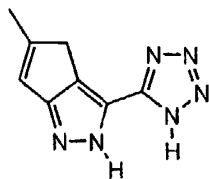
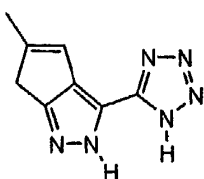
<641> 단계 C: 5-부틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 8).

<642> 화합물을 실시예 5 단계 C에 기재된 유사한 과정을 이용하여 단계 B에서 수득한 중간체로부터 제조하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 4H), 0.9 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: 2.86 min; (M+H)=233.34.

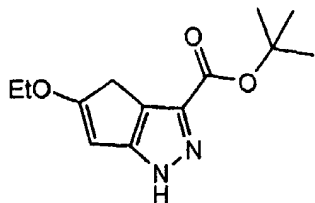
<643>

<644> 실시예 9.16: 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 9) 및 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 10).



<645>

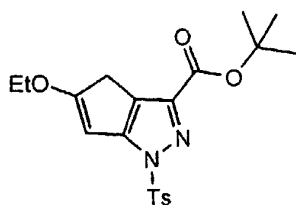
<646> 단계 A: 5-에톡시-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조.



<647>

<648> 위 실시예 9.8의 단계 A에서와 같이 3-에톡시 사이클로펜텐온으로부터 제조된 케토에스테르 (254 mg, 1.0 mmol)의 에탄올 (5 ml) 용액에 하이드라진 수화물 (34 μ l, 1.1 mmol)에 이어서, 아세트산 (0.5 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 진공 농축하였다. 잔사를 물에 현탁하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 25% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하여 목적 산물을 백색 고체로서 제공하였다.

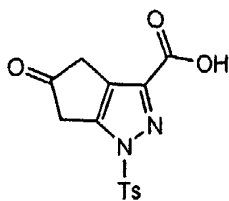
<649> 단계 B: 5-에톡시-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조.



<650>

<651> CH_2Cl_2 (5 ml) 중 위 단계 A로부터의 피라졸 중간체 (275 mg, 1.1 mmol)의 용액에 피리딘 (178 μ l, 2.2 mmol)과 p-톨루엔 설폰닐 클로라이드 (230 mg, 1.21 mmol)를 가하였다. 결과 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 교반한 후 CH_2Cl_2 로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 10% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하였다.

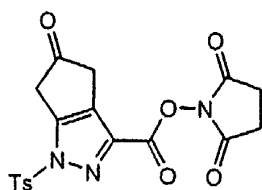
<652> 단계 C: 5-옥소-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산의 제조.



<653>

<654> CH_2Cl_2 (2 ml) 중 위 단계 B로부터의 중간체 (414 mg, 1.02 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 가하였다. 반응물을 실온에서 1.5 시간 교반한 후 진공 농축시키고 톨루엔 (2 $\times$)으로 공비화하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<655> 단계 D: 5-옥소-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르의 제조.

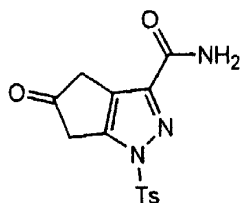


<656>

<657> CH_2Cl_2 (20 ml) 중 위 단계 C로부터의 중간체 (320 mg, 1.02 mmol)의 용액에 N-하이드록시 석신이미드 (230 mg, 2.0 mmol)에 이어서 EDC (384 mg, 2.0 mmol)를 가하였다. 실온에서 18 시간 교반한 후, 반응 혼합물을 진공

농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (20 ml)로 세척하고, 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 황색 고체를 수득하였다.

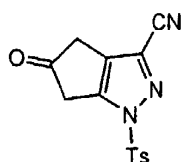
<658> 단계 E: 5-옥소-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르복실산 아미드의 제조.



<659>

<660> 1,4-디옥산 (10 ml) 중 위 단계 D로부터의 중간체 (380 mg, 0.91 mmol)의 용액에 NH_4OH (14.8 N, 10.0 eq, 0.61 ml)를 가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 실온에서 15 분간 교반한 후 반응 혼합물을 소결된 편셀을 통해 여과하고 침전물을 1,4-디옥산으로 세척하였다. 여액을 진공 농축하여 황색 오일을 제공하였다.

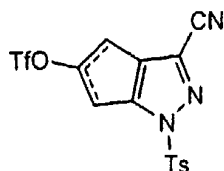
<661> 단계 F: 5-옥소-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴의 제조.



<662>

<663> 무수 DMF (5 ml) 중 위 단계 E로부터의 중간체 (0.91 mmol)의 용액에 시아누르산 클로라이드 (334 mg, 2.0 mmol)를 두 부분으로 가하였다. 실온에서 15 분간 교반한 후, 반응물을 물 (10 ml)에 부어 퀀칭하였다. 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 25% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하였다. 백색 고체를 수득하였다.

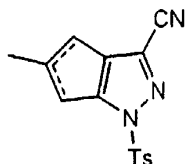
<664> 단계 G: 트리플루오로-메탄설폰산 3-시아노-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르 및 트리플루오로-메탄설폰산 3-시아노-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-5-일 에스테르 (혼합물)의 제조.



<665>

<666> -78°C 에서 무수 THF (5 ml) 중 단계 F로부터의 중간체 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 THF (6 ml) 중 리튬 디이소프로필 아미드 (0.33 mmol, 166 μl , THF 중 2.0 M)를 가하였다. 반응물을 -78°C 에서 30 분간 교반한 후 2-[N,N-비스(트리플루오로메틸설폰닐)아민]-5-클로로피리딘 (195 mg, 0.496 mmol)을 가하였다. 반응물을 0°C 로 가온하고 45 분간 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 용액으로 퀀칭하고, 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 용출제로서 5% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하여 79 mg의 목적 산물을 4:1 혼합물의 이중 결합 위치-이성체의 혼합물로 제공하였다.

<667> 단계 H: 5-메틸-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 5-메틸-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조



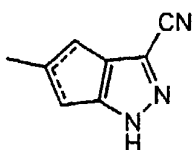
<668>

<669>

톨루엔 (1.5 ml) 중 위 단계 G로부터의 중간체 (79 mg, 0.182 mmol)의 용액에 염화리튬 (39 mg, 0.912 mmol), 테트라메틸 주석 (126 μ l, 0.912 mmol) 및 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (0)을 가하였다. 반응 혼합물을 45 분간 환류시킨 후 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하여 (28 mg) 목적 산물을 제공하였다.

<670>

단계 I: 5-메틸-1,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 및 5-메틸-1,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보니트릴 (혼합물)의 제조.



<671>

<672>

무수 THF (3 ml) 중 위 단계 H로부터의 중간체 (28 mg, 0.093 mmol)의 용액에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (93 μ l, 0.093 mmol, THF 중 1.0 M)를 가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고 진공 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하였다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래시 크로마토그래피 (SiO_2)에 의해 정제하여 백색 고체를 제공하였다.

<673>

단계 J: 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,6-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 9) 및 5-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)-2,4-디하이드로-사이클로펜타피라졸 (화합물 10).

<674>

2-프로판올 (1 ml) 중 위 단계 1로부터의 중간체 (9.0 mg, 0.062 mmol)의 용액에 물 (0.5 ml), 나트륨 아지드 (12 mg, 0.186 mmol) 및 브롬화아연 (6.5 mg, 0.031 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 18 시간 가열한 후, 실온으로 냉각시키고 HCl (1.5 ml, 3 N)을 가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 NaSO_4 상에서 건조하고 여과하고 진공 농축하여 목적 산물을 2:1 비율의 이중 결합 위치-이성체를 제공하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 6.43 (bs, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.2 (s, 3H). 이성체 (b): ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6.58 (bs, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: 1.86 min, (M+H)=189.1.

<675>

<676>

본 출원 전체에서, 다양한 간행물, 특허 및 공개된 특허출원이 인용된다. 본 출원에 참조된 이들 간행물, 특허 및 공개된 특허출원의 개시내용은 이로써 그들 전체로 본 개시내용에 도입된다. 당업자의 범위 내에 있는 개시된 발명의 변형 및 확장은 상기 개시내용과 하기하는 청구범위 내에 포함된다.

<677>

다양한 발현벡터가 당업자에게 입수가가능할지라도, 내생적 및 비-내생적 인간 GPCR 모두를 위해 이용하기 위한 목적을 위해, 사용되는 벡터가 pCMV인 것이 가장 바람직하다. 이 벡터는 1998년 10월 13일 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC) (10801 유니버시티 Blvd., 매나싸스, VA 20110-2209 USA)에 특허 절차의 목적을 위한 미생물 기탁의 국제적 인정을 위한 부다페스트 조약의 규정 하에 기탁되었다. DNA는 ATCC에 의해 시험되고 생존한 것으로 결정되었다. ATCC는 pCMV에 아래 수탁번호를 지정하였다: ATCC #203351.