(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07C 321/30
C07C 323/23
C07C 317/44

(11) 공개번호 10-2004-0063897
(43) 공개일자 2004년07월14일

(21) 출원번호 10-2004-7003851
(22) 출원일자 2004년03월15일
번역문 제출일자 2004년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/029232
(87) 국제공개번호 WO 2003/024395
(86) 국제출원출원일자 2002년09월13일
(87) 국제공개일자 2003년03월27일

(30) 우선권주장
60/322,556 2001년09월14일 미국(US)
60/335,434 2001년11월30일 미국(US)
60/378,627 2002년05월07일 미국(US)
60/386,833 2002년06월06일 미국(US)

(71) 출원인
툴라릭, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94080, 사우쓰 샌프란시스코, 투 코포레이트 드라이브

재팬 토바코 인코포레이티드
일본, 오사카 569-1125, 타카츠키, 무라사키초, 1-1

(72) 발명자
아베,히로유키
일본,오사카569-1125,타카츠키,무라사키초,1-1

하우제,조나단
미국,캘리포니아94402,산마테오,티콘데로가드라이브2383

카와사키,히사시
일본,오사카569-1125,타카츠키,무라사키초,1-1

카이져,프랭크
미국,캘리포니아94114,샌프란치스코,넘버25,세븐틴스스트리트4150

샤르마,라지브
미국,캘리포니아94555,프레몬트,샤툭스에비뉴5419

스페리,사무엘
미국,캘리포니아92131,산디에고,한드리치드라이브11867

(74) 대리인
이상용
제갈혁
구현서

심사청구 : 없음

(54) 링크된 바이아릴 화합물

요약

본 발명은 대사장애, 염증성 질병 및 종양의 치료에 유용한 화합물, 조성물 및 치료방법에 관한 것으로 특히 본 발명은 지질 대사에 관여하는 단백질들의 발현 및/또는 기능을 조절하는 화합물을 제공한다. 본 화합물들은 링크된 바이아릴 화합물들이다.

명세서

기술분야

본 발명은 대사장애, 염증성 질병 및 종양 질병 및 그것의 합병증의 진단 및 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

심혈관 질환과 관련된 몇가지 독립적인 위험인자가 있다. 이들은 고혈압, 증가된 피브리노겐 수치, 높은 수준의 트리글리세라이드, 증가된 저 밀도 지방단백질(LDL) 콜레스테롤, 증가된 전체 콜레스테롤, 및 낮은 고 밀도 지방단백질(HDL) 콜레스테롤을 포함한다. HMG CoA 환원효소(reductase) 저해제(inhibitors) (예를 들어 statins)은 높은 LDL 콜레스테롤 수준에 의하여 특성이 나타내어진 질병을 치료하는데 유용하다. LDL 콜레스테롤을 낮추는것은 몇몇 환자들, 특히 정상 상태 LDL 콜레스테롤 레벨을 갖는 환자들에게는 심혈관 질환의 위험을 감소하는데 충분하지 않은 것이 나타났다. 이들 집단 군은 낮은 HDL 콜레스테롤의 독립적인 위험요소에 의하여 확인되었다. 낮은 HDL 콜레스테롤 수준과 연관된 심혈관 질환의 증가된 위험은 약 치료에 의해 아직 성공적으로 해결되지 않고 있다(즉 현재 시장에는 HDL 콜레스테롤을 증가시키는데 유용한 약이 없다). 예를 들어 Bisgaier 등 (1998) Curr.Pharm. Des.4: 53-70 참조.

심혈관 질환, 증후군 X(대사 증후군을 포함하여)와 같은 심혈관 질환과 연관된 질 환, 및 당뇨병, 비만 및 암에 대한 치료제의 개발을 위한 타겟은 지질 대사 및 항상성을 조절하는데 관련된 전사 인자들을 포함한다.

퍼옥시좀 증식 활성화된 수용체(peroxisome proliferator-activated receptors ;PPAR)은 스테로이드/갑상선/레티노이드 수용체 상과(superfamily)에 속하는 트랜스듀서(transducer) 단백질이다. 그 PPAR은 알려진 리간드들이 없는 고아(orphan) 수용체들로 처음 밝혀졌으나 지방산 퍼옥시좀 증식자의 다면적인(pleiotropic) 효과를 중재하는 그들의 능력이 알려졌다.

세 종류의 포유류 PPAR(PPARγ, PPARα 및 PPARδ(PPARδ, NUC1)이 분리되었다.

이들 수용체들은 RXR와 헤테로다이머(heterodimers)로서 그들의 반응하는 DNA 서열에 결합아여 타겟 유전자들의 발현을 조절하는 리간드-조절되는 전사인자로 작용한다. 타겟 유전자들은 지질 대사 및 지방세포의 분화와 관련된 효소를 코딩한다. PPARγ는 지방 조직 특이적인 형태로 발현되는 것으로 알려졌다. 그것의 발현은 몇 종류의 전지방세포(preadipocyte) 세포주의 분화 과정 중에 초기에 유도된다. 추가적인 연구는 PPARγ가 지방생성(adipogenic) 신호 경로에 중요한 역할을 하는 것으로 현재 알려졌다. PPARγ는 또 에너지 항상성 및 지방세포 분화를 조절하는데 관여하고, 항-비만과 당뇨병에 대한 표적이 되는 중요한 단계로 알려진 ob/렙틴(leptin) 유전자를 조절한다.

지방세포 분화에서 PPARγ의 역할을 이해하기 위한 노력에서 몇 연구자들은 PPARγ 활성인자의 확인에 촛점을 맞추었다. 인 비트로에서 전지방세포 및 간엽모세포(mesenchymal stem cell)에서 지방생성 효과를 갖고 비 인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)의 동물모델에서 항당뇨효과를 갖는 것으로 알려진 일 계열의 화합물인 싸이아졸리딘다이온(thiazolidinediones)이 PPARγ 선택적인 리간드들로 알려졌다(Lehmann 등 (1995) J. Biol. Chem. 270: 12953-12956). 더 최근에는 쥐 PPARγ를 선택적으로 활성화하는 화합물들은 마우스에서 인 비보 항-당뇨 활성을 갖는다는 것이 알려졌다.

싸이아졸리딘다이온과 같은 PPARγ의 활성제들은 임상에서 NIDDM 당뇨를 갖는 환자들에서 인슐인 작용을 증가시키고, 혈청 포도당을 낮추고 적지만 중요하게 혈청 트리글리세리드 레벨을 감소시는 효과를 보인다. 예를 들어 Kelly 등 (1998) Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes 5 (2): 90-96, Johnson 등 (1997) Ann.Pharmacother. 32 (3): 337-348 및 Leutenegger 등 (1997) Curr. Ther. Res. 58 (7): 403-416 참조.

이런 트리글리세리드를 낮추는 효과에 대한 작용기작은 지방단백질 리파제(LPL) 유전자 발현의 유도를 통하여 매우 저 밀도 지방단백질(VLDL)의 증가된 제거인 것 같다. 예를 들어 B. Staels 등 (1997) Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.17 (9): 1756-1764 참조.

피브레이트들(Fibrates) 혈청 트리글리세리드를 20-50% 낮추고, LDL 콜레스테롤을 10-15 % 낮추고, 더 아테롬발생성(atherogenic) 작고 조밀한(dense) LDL 입자 크기를 정상 조밀로 이동하고 HDL 콜레스테롤를 10-15% 증가시킨다. 시험적인 증거는 혈청 지질에 대한 피브레이트들의 효과는 PPARα 활성화를 통하여 중재되는 것을 나타낸다. 예를 들어 Staels 등 (1997) Pharm.Des. 3(1) : 1-14 참조. PPARα 활성 화는 지방산 이화작용을 증가시키는 효소의 전사를 야기하고, 감소된 트리글리세리드 합성 및 VLDL 생산/분비를 일으키는 간에서 드 노브 지방산 합성을 감소하는 효소의 전사를 야기한다. 그 외에도 PPARα 활성화는 apoC-III의 생산을 감소시킨다. LPL의 저해제인 apoC-III의 감소는 VLDL의 제거를 증가시킨다. 예를 들면 Auwerx 등 (1996) Atherosclerosis, (Shannon, Irel.) 124 (Suppl.): S29-S37 참조.

증거는 PPARδ는 또한 지방산들의 퍼옥시좀(peroxisomal) 베타-산화 경로를 조절한다는 것을 제안한다. PPARδ 활성제는 역 콜레스테롤 전달을 촉진하는 것으로 알려져있고, 이것은 HDL 콜레스테롤 수준을 올릴 수 있다. Oliver 등 (2001) Proc.Natl. Acad.Sci. USA 98 (9): 5306-5311 참조. PPARδ 활성제는 염증성 중재자 유도 질산 산화물 합성효소(inflammatory mediator's inducible nitric oxide synthase;iNOS)와 종양 괴사 인자(TNF)의 형성을 방해하는 것이 알려졌다. 국제 공개번호 No. WO02/28434 Buchan 등 참조. 게다가, PPARγ 또는 PPARα와 다르게 PPARδ는 화학예방(chemoprevention)에 대한 특별한 중요성을 갖는 베타-카테닌/Tcf-4 표적을 나타낸는 것을 알려졌다(He 등 (1999) Cell 99 : 335-345).

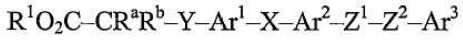
PPARδ을 조절하는 화합물의 동정은 PPARδ-중재되는 과정을 프로브하는 기회를 제공하고 심혈관 질환, 동맥 경화증, 당뇨병, 비만, X 증후군 그리고 악성 질환과 같은 질환 및 병에 대한 새로운 치료제를 발견할 기회를 제공한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 대사장애, 염증성 질병 및 종양 질병의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명을 실시하기 위해서는 화합물의 작용기작을 완전하게 이해할 필요는 없지만 그 화합물들은 PPARδ의 조절를 통하여 그들의 효과를 수행하는 것으로 알려졌다. 본 발명은 또 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 그 화합물들 및 조성물들을 사용하여 대사장애, 염증성 질병 및 종양 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

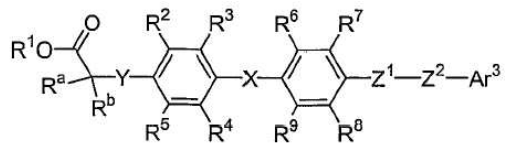
본 발명에서 제공된 화합물들은 하기 화학식(Ia)을 갖는다.



Ia

상기 식에서 X는 O, S(O)$_m$, CR'R' 및 SO$_2$NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^{2}는 O, S(O)$_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^{2}는 (C$_2$-C$_4$)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^{2}는 독립적인 방향족 군이고; Ar^{3}는 아릴(aryl); R1은 수소, (C$_1$-C$_8$)알킬 및 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C$_1$-C$_4$)알킬, 아릴, 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; R^{a}와 R^{b}는 각기 수소, (C$_1$-C$_4$)알킬, 아릴,및 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수이나, 상기 화합물은 3-아미노-4-[4-(페닐메톡시)페녹시]페녹실아세트산, 4-[3,5-디요도-4-(페닐메톡시)페녹시]-3,5-디요도벤젠프로판산 또는 4-[4-(벤질옥시)-3-요도페녹시]-3,5-디요도하이드로신남산은 아닌 것을 특징으로 한다.

본 발명은 또한 하기 화학식(Ib)를 갖는 화합물을 제공한다.



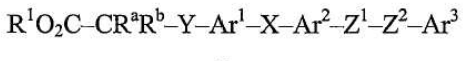
Ib

상기 식에서 X는 O, S(O)$_m$, CR'R' 및 SO$_2$NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^{2}는 O, S(O)$_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^{2}는 (C$_2$-C$_4$)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^{3}는 아릴(aryl); R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^{9}는 수소, 할로겐, (C$_1$-C$_4$)알킬, (C$_5$-C$_6$)사이클로알킬, 플루오 로(C$_1$-C$_4$)알킬, O

R', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 으로 구성된 군으로부터 선택된 두 인접한 R 그룹들은 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 그들이 붙어 있는 탄소원자들과 결합할 수 있고, 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 대안적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7 각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고, R^a 와 R^b 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 것을 특징으로 한다.

또한 상기 화학식들에서 제공된 화합물들은 모든 약리학적으로 수용가능한 염, 함수화합물, 용해물(solvate) 및 그것의 프로드러그를 포함하는 것을 의미한다.

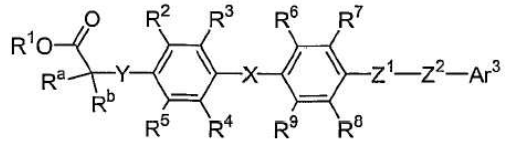
본 발명의 약학적 조성물은 하기 화학식 Ia의 화합물이 약리학적으로 수용 가능한 캐리어, 첨가제 또는 희석제과 혼합하여 존재하는 것을 포함한다.



Ia

상기 식에서 X는 O, S(O)$_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2 는 O, S(O)$_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2 는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2 는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3 는 아릴(aryl); R^1 은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a 와 R^b 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 것을 특징으로 한다.

본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 하기 화학식 Ib의 화합물이 약리학적으로 수용가능한 캐리어, 첨가제 또는 희석제과 혼합하여 존재하는 것을 포함한다.



Ib

상기 식에서 X는 O, S(O)$_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2 는 O, S(O)$_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2 는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^3 는 아릴(aryl); R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 는 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 으로 구성된 군으로부터 선택된 두 인접한 R 그룹들은 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 그들이 붙어 있는 탄소원자들과 결합할 수 있고, 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 대안적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7 각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고, R^a 와 R^b 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 것을 특징으로 한다.

본 발명은 또한 PPARδ에 의해 매개되는 질병 또는 이상을 치료하는 방법 및 PPARδ에 반응하는 질병 또는 이상을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 iNOS 또는 TNF에 의해 매개되는 질병 또는 이상을 치료하는 방법 및 iNOS 또는 TNF에 반응하는 질병 또는 이상을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 HDL 콜레스테롤 레벨을 증가시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 LDL 콜레스테롤 레벨을 감소시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 트리글리세라이드 레벨을 감소시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 당뇨, 동맥경화 또는 X 증후군과 관련된 질환들을 치료하는 방법을 제공하고 인슐린 저항성을 감소시키고 혈압을 낮추고, 비만을 치료하는 방법을 제공한다.

약어 및 정의

본 발명의 명세서에서 사용된 약어는 특별한 언급이 없으면 통상적이다.

본 명세서에서 사용된 치료하다('treat'), 치료하는('treating'), 및 치료('treatment')는 (1) 질병 및 그것의 부수적인 증상을 경감하거나 제거하는 것; (2) 생물체(subject)가 병을 얻는 것을 방해하는 것; (3) 병을 얻는 생물체의 위험을 감소시키는 것; (4) 병이 걸릴 가능성을 감소시키거나 가능성을 제거하는 것; (5) 질병을 예방하는 것, 즉 질병에 노출될 수 있거나 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 그 질병의 증상을 경험하거나 나타내지 않은 포유류에서 질병의 임상 증상을 발생하지 않게하는 것; (6) 질병을 억제하는 것, 즉 그 질병 및 그것의 임상적 증상의 발달을 금지하거나 감소시키는 것; 또는 (7) 질병을 경감하는 것 즉 그 질병 및 그것의 임상적 증상의 퇴화를 야기하는 것을 포함하는 것을 의미한다.

'치료적으로 유효한 양'이란 단어는 그 질병 자체의 원인을 완화하거나 제거하는 것 뿐 아니라 치료되는 질병이나 이상의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하거나 증상의 발달을 예방하는데 충분하게 투여되는 화합물의 양을 의미한다.

'조절한다'라는 단어는 PPARδ의 기능 및/또는 발현을 증가시키거나 감소시키는 능력을 의미하고, 여기서 PPARδ 기능은 전사 조절 활성 및/또는 단백질 결합을 포함할 수 있다. 조절은 인 비트로 또는 인 비보에서 나타날 수 있다. 본 명세서에 기재된 조절은 PPARδ과 직 간접적으로 관련된 기능 또는 특징의 길항, 작용(agonism), 부분적 길항 및/또는 부분적 작용 및/또는 직 간접적으로 PPARδ 발현의 업레귤레이션 또는 다운레귤레이션을 포함한다. 작용제들은 예를 들어 신호 전달에 결합, 촉진, 증가, 개시, 활성화, 가능케, 활성화를 촉진, 활성화, 민감화 또는 업레귤레이션하는 화합물들이고, 길항제들은 신호 전달에 결합, 촉진을 부분적 또는 전체적으로 억제. 감소, 저해, 억제, 활성화를 지연, 불활성화, 민감성을 줄임 또는 다운레귤레이션하는 화합물들이다. 조절자는 PPARδ 기능을 저해 및/또 는 PPARδ 발현을 다운레귤레이션하는 것이 바람직하다. 조절자는 PPARδ 기능을 저해 또는 활성화 및/또는 PPARδ 발현을 다운레귤레이션 또는 업레귤레이션하는 것이 더욱 바람직하다. 조절자는 PPARδ 기능을 활성화 및/또는 PPARδ 발현을 업레귤레이션하는 것이 가장 바람직하다. 그 외에도 바람직한 실시예에서, 조절은 직접적이다. PPARδ 기능을 저해하는 화합물의 능력은 바인딩 어세이 또는 세포 기초 어세이 예를 들어 트랜지언트 트랜스펙션 어세이로 나타낼 수 있다.

여기에 사용된 '당뇨'는 타입I 당뇨병(어린이(juvenile)개시 당뇨병,인슐린 의존 당뇨병 또는 IDDM) 또는 타입II 당뇨병(비 인슐링 의존성 당뇨병 또는 NIDDM)을 의미하고 바람직하게는 NIDDM을 의미한다.

여기에 사용된 'X 증후군'은 과인슐린증(hyperinsulinemia), 비만, 증가된 수준의 트리글리세리드, 요산, 피브리노겐, 적은 조밀한 LDL 입자들 및 프라즈미노겐 활성제 억제자 1(PAI-1) 및 감소된 레벨의 HDL 콜레스테롤을 포함하는 이상의 총칭을 의미한다. X 증후군은 대사 증후군을 포함하는 것을 더욱 의미한다.

여기에 사용된 '식이 이상(eating disorder)'은 체중의 초과적인 감소와 관련된 감정적 및/또는 행동적 불안 및/또는 예를 들어 단식, 자기 유도된 구토, 하제 또는 이뇨제 남용과 같은 체중 증가를 피하려는 부적절한 노력을 의미한다. 예시적인 식이 이상은 신경성 무식욕증(anorexia nervosa)과 과식증(bulimia)을 포함한다.

여기에 사용된 '비만'은 체지방의 초과 축적을 의미한다. 비만은 유전학적, 환경 적(예를 들어 소실되어야 하는 것보다 적은 에너지를 소비하는 것)와 조절적인 결정 요소들을 가질 수 있다.

비만은 외부적인, 과인슐린(hyperinsulinar), 하이퍼프라즈믹(hyperplasmic), 갑상선기능부전(hypothyroid), 시상하부(hypothalamic), 징후적인(symptomatic), 유아기(infantile), 상체(upper body), 영양적인(alimentary), 성선기능저하증(hypogonadal), 단순 및 중앙 비만, 하수체(hypophyseal) 지방 및 과식증(hyperphagia)을 포함한다. 고혈압과 관상동맥 질환과 같은 심혈관 질환은 및 하이퍼리데미아(hyperlidemia)와 당뇨병과 같은 대사 장애들은 일반적으로 비만과 관련이 있다.

여기에 사용된 'PPARδ 반응성 질병 또는 이상'은 PPARδ 활성의 조절에 알맞게 반응하는 질병 또는 이상을 의민한다. PPARδ 조절에 알맞은 반응은 그 질병또는 그에 부수하는 증상을 경감하거나 제거 및/또는 그 질병을 억제 즉 그

질병 및 그것의 임상적 증상의 발달을 금지하거나 감소시키는 것 및/또는 그 질병 및 그것의 임상적 증상의 퇴화를 포함한다. PPARδ 반응성 질병 또는 이상은 PPARδ-조절에 대한 완전한 또는 부분적인 반응일 수 있다. PPARδ 반응성 질병 또는 이상은 PPARδ 활성의 부적절한(예를 들어 정상보다 더 또는 덜) 것과 연관이 있을 수 있다. 부적절한 PPARδ 기능적 활성은 정상적으로는 PPARδ를 발현하지 않는 세포에서 PPARδ의 발현, 감소된 PPARδ 발현(예를 들어 지질 및 대사 장애 또는 질환을 이끄는) 또는 증가된 PPARδ 발현의 결과로 일어날 수 있다. PPARδ 반응성 질병 또는 이상은 PPARδ 매개되는 질환 또는 질병을 포함할 수 있다.

여기에 사용된 'PPARδ 매개되는 질병 또는 이상' 및 관련된 단어 및 구는 예를 들어 정상 PPARδ활성보다 더 또는 덜한 부적당한 활성에 의해 특징지어지는 질병 또 는 이상을 의미한다. 부적당한 PPARδ 기능적 활성은 정상적으로는 PPARδ를 발현하지 않는 세포에서 PPARδ의 발현, 감소된 PPARδ 발현(예를 들어 대사 및 염증성 이상 또는 질환을 이끄는) 또는 증가된 PPARδ 발현의 결과로 일어날 수 있다.

PPARδ 매개되는 질병 또는 이상은 부적당한 PPARδ 기능적 활성에 의해 완전히 또는 부분적으로 중재될 수 있다. 그러나 PPARδ 매개되는 질병 또는 이상은 PPARδ 의 조절이 기본적인 질병 또는 이상에 대한 일부 효과를 야기하는 것이다(예를 들어 PPARδ 작용제는 적어도 일부 환자에 이어서는 일부개선을 야기한다).

여기서 사용된 'iNOS-반응성 질병 또는 이상' 및 관련된 단어 및 구는 각각 iNOS 또는 TNF 활성의 조절에 알맞게 반응하는 질병 또는 이상을 의미한다. iNOS 또는 TNF 조절에 알맞은 반응은 그 질병 및/또는 그것의 부수적인 증상의 완화 및 제거, 그 질병을 억제 즉 그 질병 및 그것의 임상적 증상의 발달을 금지하거나 감소시키는 것 및/또는 그 질병 및 그것의 임상적 증상의 퇴화를 포함한다. 한 iNOS- 또는 TNF-반응성 질병 또는 이상은 iNOS 또는 TNF 조절에 완전히 또는 부분적으로 반응할 수 있다. iNOS- 또는 TNF-반응성 질병 또는 이상은 iNOS 또는 TNF 활성이 부적절한(예를 들어 정상보다 더 또는 덜) 것과 연관이 있을 수 있다. 부적당한 iNOS 또는 TNF 기능적 활성은 산화질소(NO)의 과생성, 정상적으로는 iNOS 또는 TNF를 발현하지 않는 세포에서 iNOS 또는 TNF의 발현, 감소된 iNOS 또는 TNF 발현(예를 들어 지질 및 대사 장애 또는 질환을 이끄는) 또는 증가된 iNOS 또는 TNF 발현의 결과로 일어날 수 있다. iNOS- 또는 TNF-반응성 질병 또는 이상은 iNOS- 또는 TNF-중재되는 질병 또는 이상을 포함할 수 있다.

여기에 사용된 'iNOS-매개되는 질환 또는 이상', 'TNF-매개되는 질환 또는 이상' 및 관련 단어 및 구는 각각 iNOS- 또는 TNF- 활성이 부적절한(예를 들어 정상보다 더 또는 덜) 것에 특징지울 수 있다. 부적당한 iNOS 또는 TNF 기능적 활성은 iNOS에 의한 산화질소(NO)의 과생성, 정상적으로는 iNOS 또는 TNF를 발현하지 않는 세포에서 iNOS 또는 TNF의 발현, 감소된 iNOS 또는 TNF 발현, 증가된 iNOS 또는 TNF 발현의 결과로 일어날 수 있다. 그러나 iNOS 또는 TNF 매개되는 질병 또는 이상은 iNOS 또는 TNF의 조절이 기본적인 질병 또는 이상에 대한 일부 효과를 야기하는 것이다(예를 들어 iNOS 또는 TNF 저해제는 적어도 일부 환자에 이어서는 일부개선을 야기한다).

자체 또는 다른 치환기의 일부로서 '알킬(alkyl)'이란 단어는 별도의 언급이 없으면 정해진 다수의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 곁사슬 또는 싸이클형 탄화 수소 래디컬, 또는 그것의 결합을 의미하고, 완전히 포화, 모노- 또는 폴리불포화일 수 있고, 이가- 및 다가-래디컬을 포함할 수 있다(즉 C_{1}-C_{10} 은 1에서 10개의 탄소를 의미). 포화탄화수소 래티컬의 예는 메틸기, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 세크부틸(secbutyl), 사이클로헥실(cyclohexyl), 사이클로헥실메틸기, 사이클로프로필메틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 및 그 유사물의 동족체 및 이성질체를 포함한다.

불포화 알킬기는 하나이상의 이중 결합 또는 삼중결합을 갖는 것이다.

불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸(crotyl), 2-이소펜테닐(isopentenyl), 2-(부타디에닐;butadienyl), 2,4-펜타디에닐, 3-(1, 4-펜타디에닐), 에티닐(ethynyl),1-및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더 고차 동족체 및 이성질체를 포함한다. '알킬'은 특별한 언급이 없으면 '헤테로알킬', '사이클로알킬' 및 '알킬렌(alkylene)'와 같이 하기에서 더욱 상세하게 기재된 알킬 유도체들을 포함한다. 그 자체 또는 또 다른 치환기로 '알킬렌'은 $CH_2CH_2CH_2CH_2$-에 의해 예를 드는 것과 같이 알칸에서 유래한 이가 래디컬을 의미한다. 전형적으로 알킬기는 탄소수 1에서 24개를 갖는 것이고 본 발명에서는 10 내지 그 보다 적은 수의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. '저급(lower) 알킬' 또는 '저급 알킬렌'은 8 내지 그보다 더 적은 수의 탄소 원자를 갖는 더 짧은 알킬기 또는 알킬렌기이다.

그 자체 또는 다른 단어와 결합된 '헤테로알킬'은 다른 언급이 없으면 상기의 언급된 수의 탄소원자 및 O, N, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1에서 3 헤테로원자(여기서 질소 및 황원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 콰터나이즈(quaternize)될 수 있다)로 구성된 직쇄 또는 곁사슬 또는 사이클릭 탄화수소 래디컬, 또는 그것의 혼합물을 의미한다. 헤테로 원자(들) O, N 그리고 S는 헤테로알킬기의 내부 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자Si는 알킬기가 분자의 나머지에 붙어 있는 위치를 포함하는 헤테로알킬기의 어느 위치에 있을 수 있다. 예들은 $-CH_2-CH_2-CHO-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 포함한다. 두 헤테로원자까지는 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 -

CH_2-O-Si(CH_3)$_3$ 는 연속적일 수 있다. '헤테로알킬'은 '헤테로알킬렌' 및 '헤테로싸이클로알킬'와 같이 하기에 더욱 상세하게 기재된 래디컬을 포함한다. 그 자체 및 또 다른 치환체의 일부로서의 '헤테로알킬렌'은 예를 들어 -CH_2CH_2-S-CH_2CH_2- 및 -CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-와 같은 헤테로알킬로부터 유도된 이가 래디컬을 의미한다. 헤테로알킬렌기에서 헤테로 원자는 체인 말단의 한쪽 또는 양쪽에 위치할 수 있다. 더욱 더 알킬렌 및 헤테로알킬렌 링킹 그룹에서 링킹 그룹의 방향성은 없다.

그 자체들 또는 다른 단어들과 결합하여 '싸이클로알킬' 및 '헤테로싸이클로알킬'은 특별한 언급이 없으면 각각 '알킬' 및 '헤테로알킬'의 싸이클 버전을 나타낸다. 부가적으로, 헤테로싸이클로알킬에서 헤테로원자는 헤테로싸이클이 분자의 나머지에 붙어 있는 위치를 점할 수 있다. 헤테로알킬의 예는 싸이클로펜틸, 싸이클로헥실, 1-싸이클로헥세닐, 3-싸이클로헥세닐, 싸이클로헵틸, 및 그것의 유사체를 포함한다. 헤테로싸이클로알킬의 예들은 1-(1,2,5,6 테트라하이드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모포리닐(morpholinyl), 3-모포리닐, 테트라하이드로푸란-2-일(yl), 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로싸이엔 (tetrahydrothien)-2-일, 테트라하이드로싸이엔-3-일, 1-피레라지닐, 2-피페라지닐, 및 그 유사체를 포함한다.

그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로의 '할로(halo)' 또는 '할로겐'은 특별한 언급이 없으면 불소, 염소, 브롬, 요오드 원자를 의미한다. 부가적으로 '할로알킬'와 같은 단어는 1에서 (2m'+1)의 범위의 수인 같거나 다른 할로겐 원자로 알킬을 치환 한 것을 포함한다, 여기서 m'는 알킬기의 탄소의 전체 수이다. 예를 들어 '할로(C_1-C_4)알킬'은 트리후로로메틸2,2,2-트리후로로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 및 그 유사체를 의미한다. 따라서 '할로알킬' 단어는 모노할로알킬(하나의 할로겐 원자로 치환된 알킬기)와 폴리할로알킬(2에서 (2m'+1) 할로겐 원자 범위의 수의 할로겐 원자로 치환된 알킬,여기서 m'는 알킬기의 탄소의 전체 수이다)을 포함한다. '퍼할로알킬(perhaloalkyl)'은 특별한 언급이 없으면 (2m'+1) 할로겐 원자로 치환된 알킬,여기서 m'는 알킬기의 탄소의 전체 수이다. 예를 들어 퍼할로(C_1-C_4) 알킬'은 트리후로로메틸, 펜타클로로에틸, 1,1,1-트리후로로-2-브로모-2-클로로에틸 및 그 유사체를 의미한다.

단독 또는 다른 단어와 결합하여(예를 들어 아릴옥시(aryloxy), 아일싸이옥시(arylthioxy), 아릴알킬(arylalkyl)) 사용된 '아릴(aryl)'은 특별한 언급이 없는 한 함께 융합되는 또는 공유결합된 단일 고리 또는 다수 고리(세개 까지)일 수 있는 방향족 치환체를 의미한다. 그 고리들은 N,O, 및 S에서 선택된 0에서 4 헤테로 원자를 가질 수 있다. 여기서 여기서 질소 및 황원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 콰터나이즈(quaternize)될 수 있다. 헤테로 원자들을 포함한 아릴기는 '헤테로아릴'로 언급될 수 있고, 헤테로 원자를 통하여 그 분자의 나머지에 붙을 수 있다. 아릴기의 비한정적인 예는 페닐기, 1-나프틸(naphthyl), 2-나프틸(naphthyl), 4-비페닐, 1-피롤릴(pyrrolyl), 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라조릴(pyrazolyl), 2-이미다조릴(imidazolyl), 4-이미다조릴, 피라 지닐(pyrazinyl), 2-옥사조릴(oxazolyl), 4-옥사조릴, 2-페닐-4-옥사조릴, 5-옥사조릴, 3-이소옥사조릴, 4-이소옥사조릴, 5-이소옥사조릴, 2-싸이아조릴(thiazolyl), 4-싸이아조릴, 5-싸이아조릴, 2-푸릴(furyl), 3-푸릴, 2-싸이에닐(thienyl), 3-싸이에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜(pyrimidyl), 4-피리미딜, 5-벤조싸이아조릴(benzothiazolyl), 푸리닐, 2-벤지이미다조릴, 5-인도릴(indolyl), 1-이소퀴노릴(isoquinolyl), 5-이소퀴노릴, 2-퀴노옥사리닐(quinoxalinyl), 5-퀴노옥사리닐, 3-퀴노릴, 및 6-퀴노릴을 포함한다. 상기 언급된 아릴 고리 시스템의 각각의 치환체는 하기에서 기재된 수용가능한 치환체의 그룹으로부터 선택된다.

'아릴알킬'은 아릴기가 알킬기(예를 들어 벤질, 페닐에틸, 피리딜메틸 및 그 유사체) 또는 헤테로알킬기(예를 들어 페녹시메틸, 2-피리딜오시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 및 그 유사체)에 붙어 있는 래디컬들을 포함하는 것을 의미한다.

상기 각각의 단어들(예를 들어 '알킬', '헤테로알킬' 및 '아릴')은 나타낸 래디컬의 치환 또는 비치환형태를 포함한다. 각 타입의 래디컬의 바람직한 치환체는 하기와 같다.

알킬 및 헤테로알킬 래디컬에 대한 치환체(그 그룹들은 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 싸이크로알킬, 헤테로싸이크로알킬, 싸이크로알케닐 및 헤테로싸이크로알케닐을 포함하는)는 0에서 (2N+1)까지의 범위의 수의 -OR',=O,=NR',=N-OR',-NR'R',-SR',-할로겐-, SiR'R'R'',-OC(O)R',-C(O)R',-CO_2R',- CONR'R',-OC(O)NR'R',-NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)$_2$R', -NH-C(NH_2)-NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NH-, C(NH_2)=NR',-S(O)R',-S(0)$_2$R',-S(O)$_2$NR'R',-CN 및 -NO_2,여기서 N은 그러한 래디컬내의 전체 탄소 원자의 수이다. R', R' 및 R''는 각 독립적으로 수소, 비치환된 (C_1-C_8)알킬 및 헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1-3할로겐들로 치환된 아릴, 비치환된 알킬, 알콕시 또는 싸이오알콕시기 또는 아릴-(C_1-C_4)알킬기를 의미한다. R' 및 R'가 동일한 질소 원자에 붙었을 때, 그들은 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 갖는 5-, 6- 또는 7각형 고리를 형성하기 위해 그들이 그 질소 원자와 결합되어 있는 탄소원자와 결합할 수 있다. 예를 들어 -NR'R'는 1-피로리디닐(pyrrolidinyl) 및 4-모포리닐(morpholinyl)을 포함하는 것을 의미한다. 치환체의 상기 언급으로부터 당업자는 '알킬'은 할로알킬(예를 들어 -CF_3 및 -CH_2CF_3) 및 아실(예를 들어 -C(O)CH_3, -C(O)CF_3, -C(O)$CH_2$0CH_3, 및 그 유사체)을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해할 것이다.

유사하게 아릴기의 치환체들은 다양하고 -0에서 방향족 링 시스템 상 오픈 원자가(valence)의 전체수 범위의 수의 할로겐,-OR',-OC(O)R',-NR'R',-SR',-R',-CN,-N0 $_2$,-CO $_2$R',-CONR'R', C(NH $_2$)=NH, -NR'C(NH $_2$)=NH, -NH-C(NH $_2$)=NR', -S(O)R', -S(O) $_2$R', -S(O) $_2$NR'R', -N $_3$, -CH(Ph) $_2$, 푸로로(fluoro)(C $_1$-C $_4$)알콕시, 및 푸로로(C $_1$-C $_4$)알킬로부터 선택된다. 여기서 각 R', R' 및 R''는 수소, (Cl-C8)알킬 및 헤테로 알킬, 비치환된 아릴, (비치환된 아릴)-(C $_l$-C $_4$)알킬 및 (비치환된 아릴)옥시-(C $_l$-

C $_4$)알킬로부터 독립적으로 선택된다.

아릴 링의 인접한 원자에 치환기들 중 둘은 선택적으로 화학식-T-C(O)-(CH $_2$)q-U-의 치환체로 대체될 수 있다. 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH- , O , -CH $_2$ - 또는 단일 결합이고 q는 0로부터 2까지 정수이다.

대안적으로 아릴 고리의 인접한 원자에 대한 치환기들 중 둘은 화학식-A-(CH $_2$)r-B-의 치환기로 선택적으로 대체될 수 있다. 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH $_2$-,-O-,-NH-,-S-,-S(O)-,-S(O) $_2$-,-S(0) $_2$NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1-3의 정수이다. 그 렇게 형성된 새로운 링의 단일 결합 중 하나는 이중 결합으로 선택적으로 대체될 수 있다. 대안적으로 아릴 고리의 인접한 원자에 대한 치환기들 중 둘은 화학식- (CH $_2$)s-X-(CH $_2$)t-의 치환체로 선택적으로 대체될 수 있다. 여기서 s 및 t는 독립적으로 0-3의 정수이고, X는 -O-,-NR'-,-S-,-S(O)-,-S(O) $_2$-, 또는 -S(0) $_2$NR'-이다. -NR'-및 -S(0) $_2$NR'-에서 치환체 R'은 수소 및 비치환된(C $_l$-C $_6$)알킬로부터 선택된다.

여기에 사용된 '헤테로원자'는 산소, 질소, 황 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다.

'약리학적으로 수용가능한 염'은 여기서 언급한 화합물들에서 발견되는 특정 치환체에 의존하는 비교적 비독성 산 및 염기로 제조된 활성 화합물의 염들을 포함한 다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 산성 기능성을 포함할 때, 염기(base) 부가 염들은 충분한 양의 원하는 염기, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약리학적으로 수용가능한 염기 부가 염의 예들은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 염기성 기능성을 포함할 때, 산성 부가 염들은 충분한 양의 원하는 산, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약리학적으로 수용가능한 산성 부가 염의 예들은 초산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살릭산(oxalic), 마레익(maleic) , 말로닉(malonic) , 안식향성, 숙신산, 수버릭(suberic) , 푸마릭(fumaric), 만데릭(mandelic), 프탈릭(phthalic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), p-토릴설포닉(tolylsulfonic) , 구연산, 주석산, 메탄솔포닉(methanesulfonic), 및 그 유사체를 포함하는 상대적으로 비독성 유기산에서 유래한 염들 뿐만 아니라, 염화수소, 브롬화 수소, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소 또는 아인산(phosphorous acid) 및 그 유사체를 포함한다. 또한 알긴네이트(arginate)와 그 유사체와 같은 아미노산의 염 및 글루쿠로닉(glucuronic) 또는 갈락투노릭(galactunoric) 산들과 그 유사체와 같은 유기산의 유사체를 포함한다(예를 들어 Berge 등 (1977)J. Pharm.Sci. 66: 1-19). 본 발명의 일부 특정한 화합물들은 화합물들을 염기성 또는 산성 부가(addition) 염들로 전환케하는 염기성 및 산성 기능성 모두를 갖는다.

그 화합물들의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉하고 통상의 방법으로 부모 화합물을 분리하여 재생될 수 있다..

화합물의 부모 형태는 극성 용매에서 용해도와 같은 일정한 물리적 성질들에서 다양한 염 형태과 다르다 그러나 그렇지 않으면 그 염들은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 부모형태와 동등하다.

염 형태 외에도 본 발명은 프로드러그 형태인 화합물들을 제공합니다.

여기에 설명된 화합물들의 프로드러그들은 본 발명의 화합물을 제공하는 생리적 조건하에서 화학적 변화를 용이하게 수행하는 화합물들이다.

부가적으로, 프로드러그들은 엑스 비보(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법들에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 적당한 효소 또는 화학적인 시약을 가지고 경피성(transdermal) 패치 저장소에 있을 때 프로드러그들은 본 발명의 화합물들로 천천히 전환될 수 있다. 본 발명에서 가수분해될 수 있는(hydrolizable) 에스테르는 특히 바람직한 프로드러그들이다.

Patani 등 (1996) Chem. Rev. 96(8): 3147-3176에서 기재된 바와 같이 CR ^{a}R ^{b}에 부착된 CO $_2$H에 대한 바이오이소스테릭(bioisosteric) 치환체를 갖는 화합물들은 본 발명으로부터 유추될 수 있고 본 발명의 범위내에 포함될 것이다.

Rev. 96 : 3147 ㅡ 3176는 현재 발명에 의하여 찬찬히 보아지고 현재 발명의 범위에 있으려고 예정됩니다.

본 발명의 일부 화합물들은 수화한 형태를 포함하여 용매화된 형태 뿐만 아니라 비 용매화된(unsolvated) 형태로 존

재할 수 있다.

대체로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태에 상당하고 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 본 발명의 일부 화합물들은 다수 결정 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 모든 물리적 형태는 본 발명에서 유추된 용도들에 상당하고 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.

본 발명의 일부 화합물들은 비대칭탄소원자들(광학적 센터) 또는 이중 결합들; 라세미체들, 에난치오머, 디아스테레오머, 기하 이성질체들 및 개별 이성질체들은 본 발명의 범위에 있다.

이들 이성질체는 '광학적으로 순수한'(즉 그것의 다른 이성질체가 실질적으로 없는), 바람직하게는 85%, 90%, 95% 또는 97% 이성질체를 만드는 통상의 방법을 사용하여 만들거나 비대칭적으로 합성될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 또한 그런 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자들에 비자연적인 부분의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어 삼중수소(^{3}H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 표지할 수 있다. 방사성 동위원소 표지된 화합물들은 예를 들어 암 치료제와 같은 치료제, 어세이 시약과 같은 연구 시약들 및 인 비보 이미징 시약과 같은 진단 시약으로 유용하다.

본 발명의 화합물들의 모든 동위원소 변이체는 방사성이든 아니든 간에 유용한 범위내에 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1a 및 1b는 본 발명의 바람직한 화합물의 구조를 예시한 것이다.

실시예

발명의 실시예 (Embodiments of the Invention)

PPARδ와 반응하는 일련의 화합물들을 발견하였다. (예를 들어 세포 타입, 호스트의 병리학적 상태 등에 따라) 이 화합물들은 PPARδ의 활동을 활성화시키거나 또는 방해할 수 있다. 이 화합물들은 PPARδ수용체를 활성화함으로써 PPARδ 또는 PPARδ조정에 의해 일어나는 상태 및 장애를 조정할 수 있는 치료제로서의 용도를 찾을 수 있다. 위에서 언급된 것처럼 그러한 질환의 예로는 대사장애(metabolic disorders), 심혈관계 질환(cardiovascular diseases), 염증상태(inflammatory conditions), 종양병(neoplastic diseases) 등이 있다. 더우기 이 화합물들은 이러한 질환과 장애들의 합병증에 유용하다(그 예로는 신경병증(neuropathy), 망막병증(retinopathy), 사구체경화증(glomerulosclerosis) 등이 있다). 본 발명의 화합물들이 PPARδ의 조절을 통하여 그들의 효과를 발휘한다고 생각되지만, 이 화합물들이 작용하는 작용기전은 본 발명의 모든 실시예에 있어 어떠한 제한을 가하는 것은 아니다. 예를 들어 본 발명의 화합물들은 다른 PPAR 수용체의 동형(isotype) 즉, PPARα와 상호작용할 수 있다.

화합물들

실예로 본 발명은 아래와 같은 화학식Ia 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드러그을 가지는 화합물을 제공한다.

[화학식 Ia]

$$R^1O_2C–CR^aR^b–Y–Ar^1–X–Ar^2–Z^1–Z^2–Ar^3$$

Ia

여기에서 X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 또는 SO_2NR이며, Y는 O 또는 CR'R' 이다.

Z^1과 Z^2는 각기 O, $S(O)_m$, $(CR'R')_n$, N(R'), C(O)NR 또는 CR'R'C(O)NR 이거나, -CH=CH-와 같은 (C_2-C_4)알케닐을 형성하며 부착된 탄소원자와 연결되어질 수도 있다. Z^1과 Z^2는 안정한 일부분인 $-Z^1-Z^2-$를 형성하도록 연결되어졌음이 이해되어야 한다. 예를 들어 $-Z^1-Z^2-$가 -O-O-(peroxides) 또는 이와 유사한 구조의 화합물인 경우는 본 발명의 범주에 포함되도록 의도되지 아니한다.

Ar^1와 Ar^2는 각기 아로마틱 그룹(aromatic group)이다. 바람직하게는 Ar^1와 Ar^2는 각기 벤젠(benzene), 나프탈렌(naphthalene), 피롤(pyrrole), 이미다졸(imidazole), 피라진(pyrazine), 옥사졸(oxazole), 티아졸(thiazole), 퓨란(furan), 티오펜(thiophene), 피리딘(pyridine), 피리미딘(pyrimidine), 벤조티아졸(benzothiazole), 벤즈이미다졸(benzimidazole), 인돌(indole), 이소퀴놀린(isoquinoline) 또는 퀴놀린(quinoline)이다.

Ar^3는 아릴(aryl)이다. 바람직하게 Ar^3는 페닐, 나프틸, 피롤일(pyrrolyl), 이미다졸일(imidazolyl), 벤즈이미다졸일, 인돌일(indolyl), 이소퀴놀일(isoquinolyl) 또는 퀴놀일이다. Ar^3의 예로 페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-옥사졸일, 5-티오졸일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-벤즈이미다졸일, 4-퀴놀일, 5-퀴놀일 또는 6-퀴놀일 등을 들 수 있다. 다만, Ar^3는 상기 예에 한정되는 것은 아니다.

R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 또는 아릴(C_1-C_4)알킬이다.

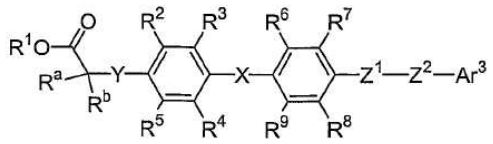
R^a와 R^b는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 선택되어 질 수 있다.

각 R', R', R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬이다. 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며, 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수이다. 다만 상기 화합물은 3-아미노-4-[4-(페닐메톡시)페녹시]페녹실아세트산, 4-[3,5-디요도-4-(페닐메톡시)페녹시]-3,5-디요도벤젠프로판산 또는 4-[4-(벤질옥시)-3-요도페녹시]-3,5-디요도하이드로신남산은 아니다.

바람직하게는 Ar^1와 Ar^2는 모두 벤젠이다. 보다 바람직하게는 Ar^1와 Ar^2는 각 기 치환기를 가지지 않은 벤젠-1,4-디일 또는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN, N(R')S(O)$_m$R'의 그룹 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환기를 가진 벤제-1,4-디일 또는 상기 치환기들중 2개가 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 탄소원자끼리 연결된 치환기를 가진 벤제-1,4-디일이다.

바람직한 실시예들 중 한 그룹을 아래 화학식(Ib)에 나타내었다.

[화학식 Ib]



Ib

여기에서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN, N(R')S(O)$_m$R' 또는 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알 칸 링을 형성하도록 탄소원자끼리 연결되어질 수 있는 2개의 (R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 선택된) R 그룹들(예를 들어 R^2와 R^3, R^4와 R^5, R^6와 R^7, R^8와 R^9)이다.

바람직한 실시예의 다른 그룹은 X가 O, Z^1이 O, Z^2가 CH_2, Ar^3가 비치환된 페닐, Y가 O 또는 CH_2가 아닌 화학식Ib로 나타내어질 수 있다.

바람직한 실시예의 또 다른 그룹은 X가 S(O)$_m$, CR'R' 또는 SO_2NR'이다.

바람직한 실시예의 이들 그룹들 각각 중에 아래와 같은 더욱 바람직한 몇몇 그룹이 있다.

X는 바람직하게 S(O)$_m$, CR'R' 또는 SO_2NR'이다. X가 CR'R'인 경우에, R'와 R'는 바람직하게는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. CR'R'의 바람직한 예들 중에는 CH_2와 $C(CH_3)_2$이 있다. 더욱 바람직하게 X는 S(O)$_m$이고 가장 바람직하게는 X는 S이다.

Y는 바람직하게 O 또는 CR'R' 이다. Y가 CR'R'인 경우에, R'와 R'는 바람직하게는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. CR'R'의 바람직한 예들 중에는 CH_2와 $C(CH_3)_2$이 있다. 더욱 바람직하게 Y는 O이다.

Ar^3 는 바람직하게는 페닐 또는 피리딜이다. 더욱 바람직하게는 Ar^3 는 치환된 페닐이고 가장 바람직하게는 Ar^3 는 적어도 하나 이상의 플루오로(C_1-C_4)알킬로 치환 된 페닐이다.

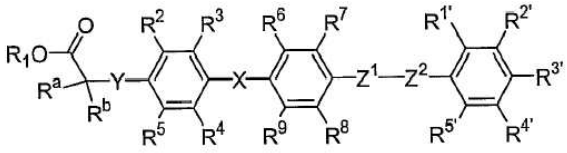
R_1 은 바람직하게는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. 더욱 바람직하게는 R_1 은 수소이다.

R^a 와 R^b 는 모두 바람직하게는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. 더욱 바람직하게는 R^a 와 R^b 는 수소 또는 메틸이다. 가장 바람직하게는 R_a 와 R_b 는 모두 수소이다.

바람직하게는 Z^1 과 Z^2 는 각기 O, $(CR'R')_n$, N(R') 또는 CR'R'C(O)NR''이다. 더욱 바람직하게는 Z^1 과 Z^2 는 각기 O, $(CR'R')_n$, N(R')'이다. 더욱 바람직한 실시예로는 Z^1 는 O, Z^2 는(CR'R')이다. -Z^1-Z^2-의 바람직한 예는 -O-CH_2-와 -O-$(CH_2)_2$-가 있을 수 있다. 별도로, 더욱 바람직한 실시예로는 Z^1 은 $(CR'R')_n$, Z^2 는 O이다. -Z^1-Z^2-의 바람직한 예는 -CH_2-O-와 -$(CH_2)_2$-O-가 있을 수 있다. 다른 더욱 바람직한 예로는 Z^1 은 $(CR'R')_n$, Z^2 는 N(R')이다. -Z^1-Z^2-의 바람직한 예는 -CH_2-NH-, -CH_2-N(CH_3)-, -$(CH_2)_2$-NH-, -$(CH_2)_2$-N(CH_3)-, -$(CH_2)_2$-N(CH_2CH_3)-가 있을 수 있다. 또 다른 더욱 바람직한 예로는 Z^1 은 N(R'), Z^2 는 $(CR'R')_n$ 이다. -Z^1-Z^2-의 바람직한 예는 -NH-CH_2-, -N(CH_3)-CH_2-, -NH-$(CH_2)_2$-, -N(CH_3)-$(CH_2)_2$-가 있을 수 있다. 별도의 더욱 바람직한 예로는 Z^1 은 O, Z^2 는 CR'R'C(O)NR''이다. -Z^1-Z^2-의 바람직한 예는 -O-CH_2C(O)NH-, -O-CH_2C(O)N(CH_3)-, -CH_2C(O)N(CH_2CH_3)-, -O-CH_2C(O)N($CH_2C_6H_5$)-가 있을 수 있다.

상기 바람직한 그룹들 중 각각을 연결하는 그러한 실시예들 또한 더욱 바람직하다. 따라서, 더욱 바람직한 실시예들 중 하나의 그룹은 다음의 화학식II에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 II]



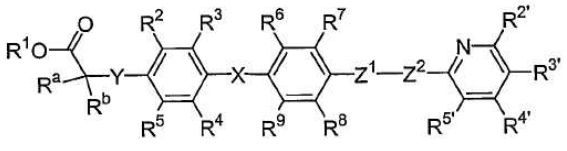
II

여기에서 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'이다. X, Y, Z^1, Z^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

바람직하게는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 더욱 바람직하게는 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 플루오로(C_1-C_4)알킬이다. 더더욱 바람직하게는 $R^{3'}$ 는 CF_3 이고, $R^{4'}$ 또는 $R^{5'}$ 가 CF_3 이다.

더욱 바람직한 실시예들 중 또 하나의 그룹은 다음의 화학식IV에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 IV]

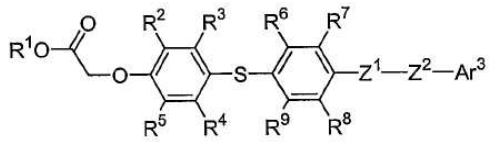


IV

여기에서 $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'이다. X, Y, Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹에서 X는 S이고 Y는 O이다. 이 그룹에서 바람직한 화합물들은 화학식V에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 V]



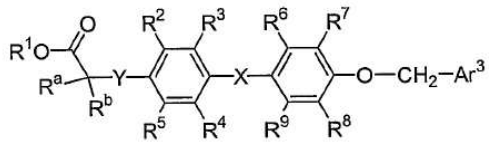
V

여기에서 Ar ^{3}, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8}, R ^{9}, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹은 Ar ^{3}가 적어도 하나의 플루오로(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬기로 치환된 페닐인 화학식 V에 의하여 나타내어질 수 있다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹은 화학식VII에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 VII]

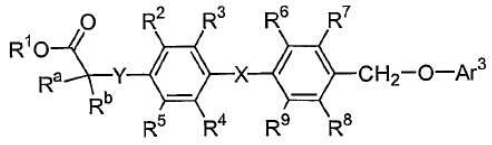


VII

여기에서 X, Y, Ar ^{3}, R ^{a}, R ^{b}, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8}, R ^{9}, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹은 화학식VIII에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 VIII]

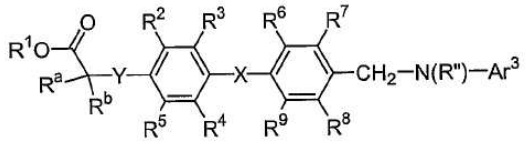


VIII

여기에서 X, Y, Ar ^{3}, R ^{a}, R ^{b}, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8}, R ^{9}, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

또다른 더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹은 화학식IX에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 IX]

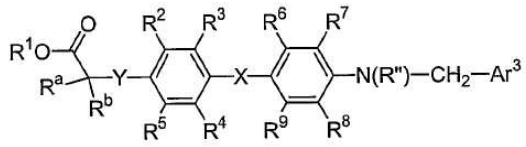


IX

여기에서 X, Y, Ar ^{3}, R ^{a}, R ^{b}, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8}, R ^{9}, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹은 화학식 X 에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 X]

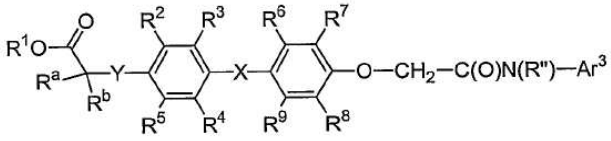


X

여기에서 X, Y, Ar^3, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

더욱 바람직한 실시예들의 다른 그룹을 화학식 XI에 의하여 나타내어질 수 있다.

[화학식 XI]



XI

여기에서 X, Y, Ar^3, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R', R' 및 R''는 상기 언급된 의미들과 바람직한 그룹들을 말한다.

적절한 바람직한 화합물들은 그림1에 나타내었다.

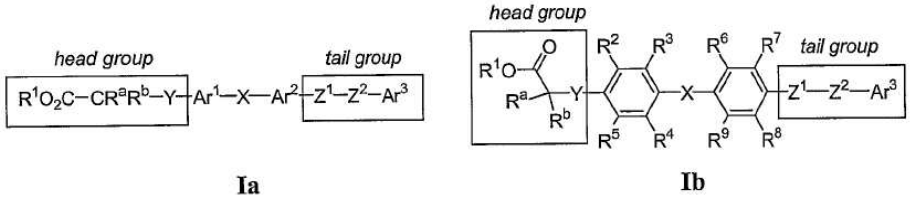
요약하면 본 발명은 신규 화합물, 신규 약제학적 조성물 그리고/또는 신규 사용방법을 포함한다. 여기에서 언급된 몇몇 화합물들은 상업적으로 판매되어 구입가능하지만, 약제학적 조성물 또는 이 화합물들의 사용방법은 신규한 것이다. 달리 언급되지 않는한 본 발명은 여기에서 언급된 신규 화합물, 약제학적 조성물, 다양한 방법들 (예를 들어 PPARδ 관련 상태나 질환을 치료하는 방법 등) 및 본 발명의 새로운 화합물과 상업적으로 구입가능한 화합물들을 포함하는 이와 유사한 화합물, 약제학적 조성물 다양한 방법들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 상업적으로 이용가능한 화합물들의 예로 3-아미노-4-[4-(페닐메톡시)페녹시]페녹실아세트산, 4-[3,5-디요도-4-(페닐메톡시)페녹시]-3,5-디요도벤젠프로판산, 4-[4-(벤질옥시)- 3-요도페녹시]-3,5-디요도하이드로신남산 등이 있다.

화합물의 제조(Preparation of the Compounds)

본 발명의 화합물들의 예시적 합성방법을 아래의 도 1-13에 나타내었다. 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 다른 방법들 또한 유용하다는 것을 이해할 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물들은 본 기술분야에서 잘 알려진 출발물질, 여러 시약, 반응들을 이용하여 종래의 통상적인 유기 합성 방법에 의해 제조되어질 수 있다.

여기에서 사용된 용어 '헤드 그룹'(head group)와 '테일 그룹'(tail group)는 아래의 화학식 Ia 및 Ib에서 표시된 부분을 의미한다.

[화학식 Ia 및 Ib]

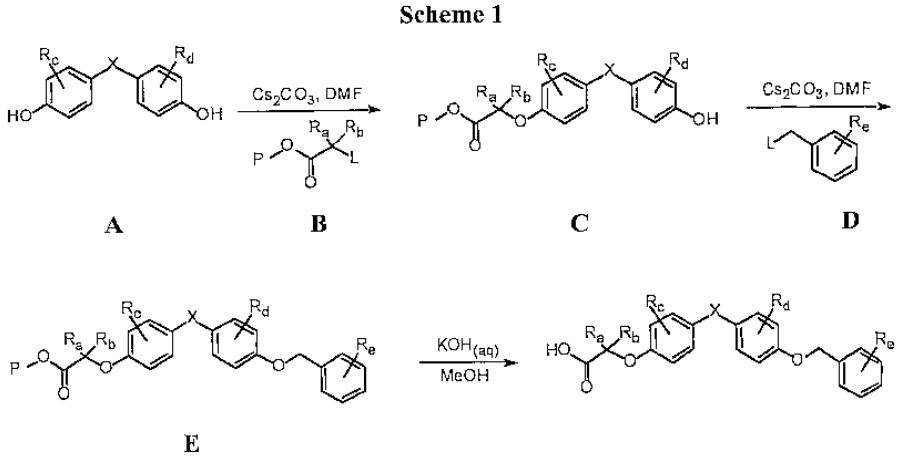


Ia Ib

본 발명의 일부 화합물들은 도1에 나타난 일반적 프로세스에 의해 간단하게 제조될 수 있다. 여기에서 비스-페놀 A(a bis-phenol A)는 K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH 또는 Et_3N 또는 다른 아민 염기 같은 비친핵성의 염기(non-nucleophilic base)의 존재하에서 α-할로 에스테르 B 와 반응하고, 또 아릴(C_1-C_4)알킬 할로겐화합물 D와 반응하여 연속적으로 알킬화될 수 있다. 다른 방법으로 알킬화는 할로겐화합물 B와 D의 존재하에서 대응되는 알코올의 미추노브 반응(Mitsunobu reaction)에 의하여 이루어질 수 있다. 필요한 경우에 에스테르 E는 카르복시 산에 쉽게 비누화(s

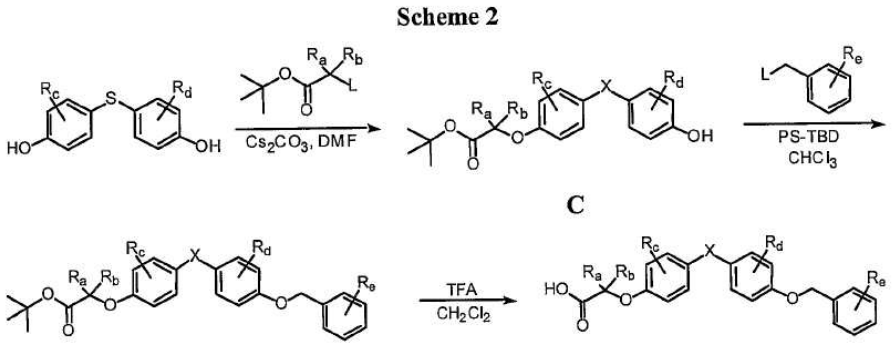
aponification)될 수 있다.

[도 1]



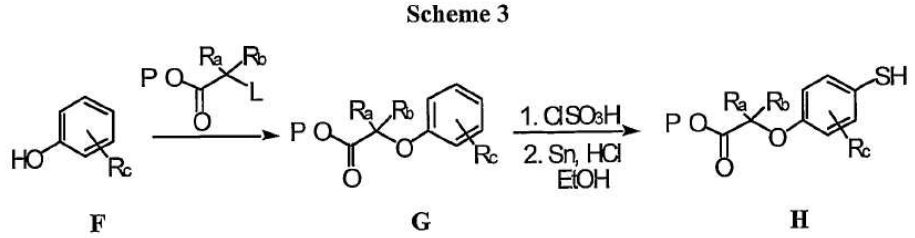
상기 도를 응용하여 본 발명의 다양한 화합물들을 제조하는 것이 가능하다. R^c가 3차 부틸인 페놀 C는 도1에서와 같이 제조될 수 있다. 두번째 알킬화는 염기로 서 TBD(1,5,7-트리아자비사이클로[4.4.0]데크-5-엔) (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene)을 지지하는 고분자를 사용하여 수행될 수 있다. 3차 부틸 에스테르는 TFA를 가지고 처리하여 제거할 수 있고, 과도한 잔류 시약은 N-(2-메르캅토에틸)아미노메틸 폴리스티렌과 MP-카르보네이트 수지를 사용하여 제거할 수 있다. 다양한 라이브러리 합성을 위한 이 방법의 이점은 감압건조나 여과를 통하여 부산물을 쉽게 제거할 수 있다는 점이다.

[도 2]



R^c와 R^d가 동일한 비스-페놀 같은 화학식 A의 다양한 대칭성 비스-페놀 화합물들이 상업적으로 이용가능하다. 본 발명에서 R^c와 R^d가 동일하지 않은 비스-페놀 같은 비대칭성 비스-페놀 화합물들은 아래의 도3에 따라 제조되었다. 아릴옥시아세트산 헤드 그룹은 적절히 치환된 아릴 알코올 F의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 술포닐 클로라이드 부분의 환원 후 클로로술폰화하여 티오페놀 H를 제조할 수 있 다. 화학식H의 티오페놀은 본 발명의 다양한 화합물들을 제조하는데 유용하다.

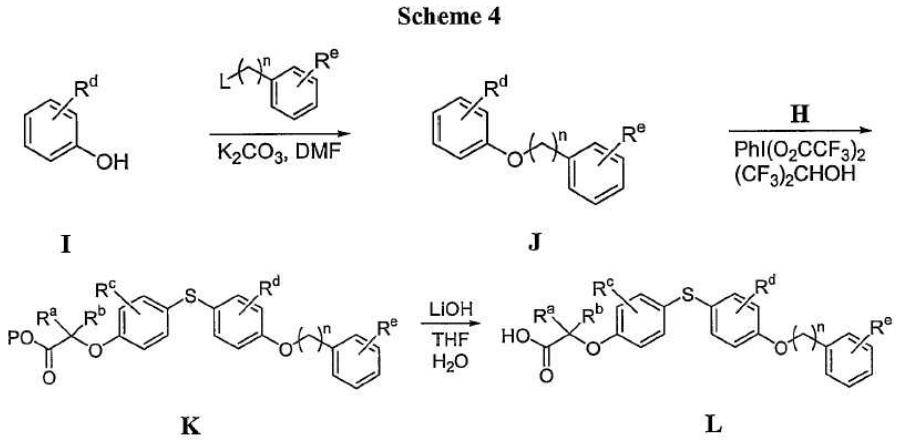
[도 3]



테일 그룹 또한 적절히 치환된 아릴 알코올 I의 알킬화에 의해 제조될 수 있다(도4 참조). 생성된 에테르 J는 헥사플루

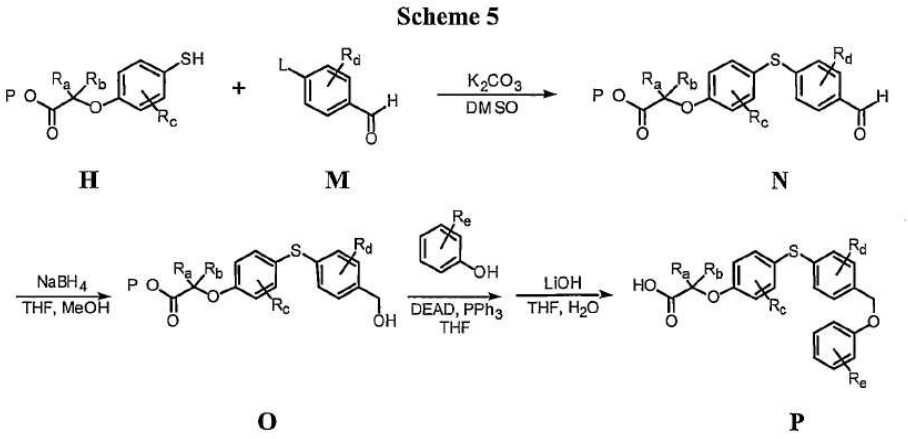
오로이소프로판올에서 [비스(트리플루오로아세톡시)요도]벤젠을 사용하여 제조된 티올에 직접적으로 커플화될 수 있다(Kita *et al*. (1995) *J. Org. Chem.* **60** :7144-7148). R ᵃ 가 브롬, 요오드 같은 적당한 할로겐이라면, 디아릴 설파이드 K는 구리를 촉매로 사용한 울만형 프로세스(copper-catalyzed Ullmann-type process)에 의하여 제조될 수 있다(Palomo *et al.* (2000) *Tetrahedron Lett.* **41** :1283-1286). 당업자라면 다양한 팔라듐, 니켈 또는 구리 촉매를 사용한 커플링이 K(도4) 또는 A(도1) 같은 링크된 비아릴 중간체를 제조하는데 유용하다는 것을 인식할 것이다(Hartwig (1998) *Acc. Chem. Res.* **31** :852-860 및 거기에 수록된 참고논문 참조). 커플링후 에스테르 K는 카르복시 산 L과 비누화될 수 있다.

[도 4]



A같은 비스-페놀 중간체를 가지고 제조할 수 없는 본 발명의 화합물들은 설파이드 H를 이용한 친핵성 아로마틱 치환에 의하여 제조할 수 있다. 쌍극성의 아프로틱(aprotic) 용매하 알칼리성 상태에서 적절히 치환된 아로마틱 알데히드(M)와 H의 반응으로 디아일 설파이드 N을 생성할 수 있다. 알데히드는 환원되고, 테일 그룹은 미추노부 반응(Mitsunobu reaction)(Mitsunobu (1981) *Synthesis* 1-28)에 의하여 부착된다.

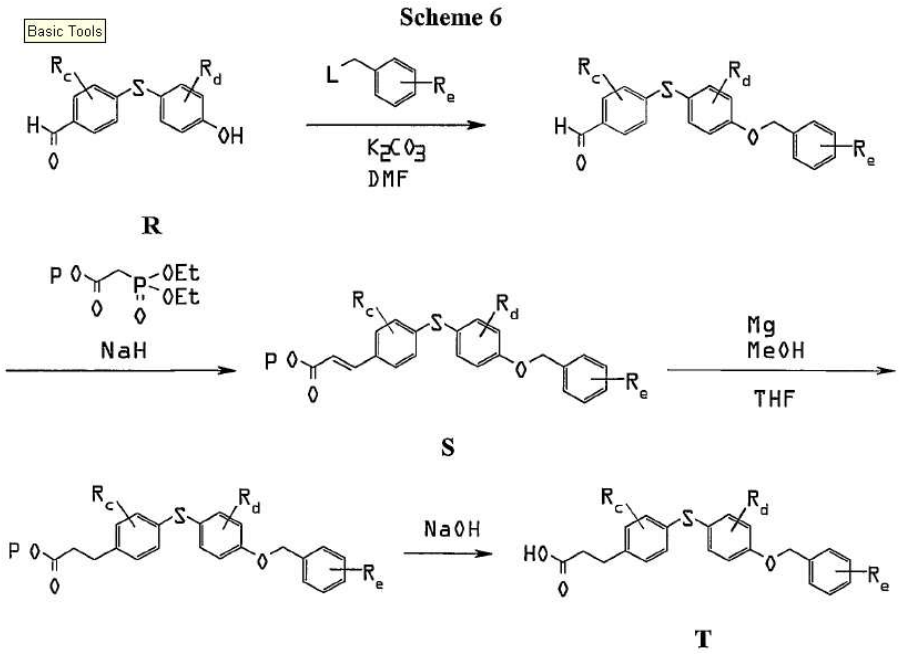
[도 5]



또, 알데히드 N은 환원되고, 테일 그룹은 알킬화 반응에 의하여 부착되어질 수 있다.

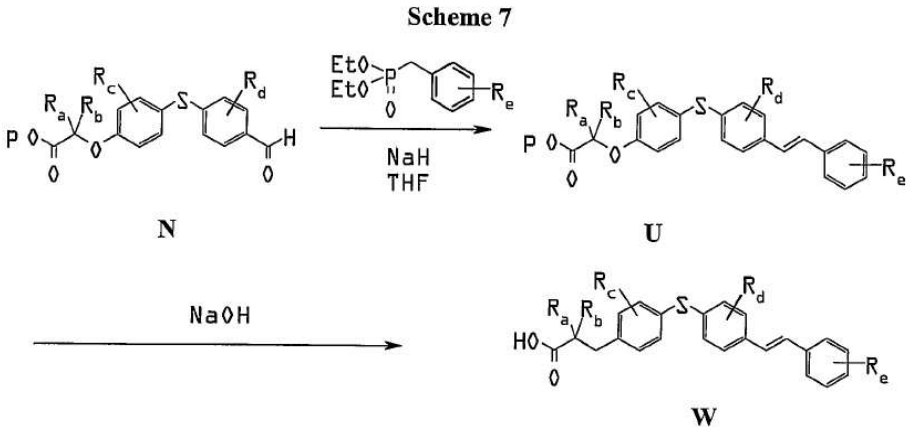
도6은 알데히드 R을 디에틸포스포노아세트산 에스테르와 반응시키고 계속하여 Mg로 환원시켜 헤드 그룹에 알킬렌을 포함하는 화합물을 제조하는 방법을 설명한다.

[도 6]



도7은 알데히드 N을 디에틸벤질포스포네이트와 반응시켜 테일 그룹에 알킬렌을 포함하는 화합물을 제조하는 방법을 설명한다.

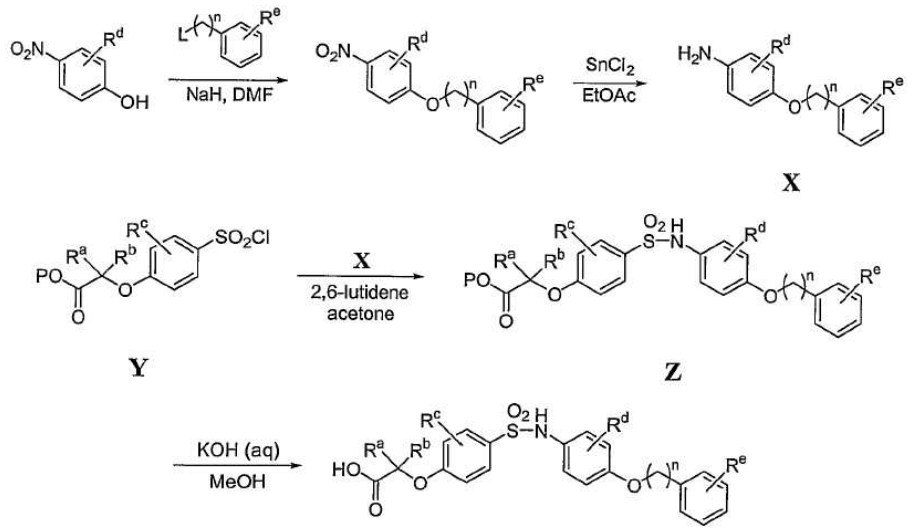
[도 7]



술폰아미드 결합을 포함하는 본 발명의 화합물들은 도8에서 보여주는 방법에 의하여 제조할 수 있다. 니트로 치환된 아릴 알코올을 알킬화하고 니트로 그룹을 환원하여 아릴아미노 화합물 X를 제조한다. 술포닐 클로라이드 Y (상기 언급한 것처럼 아릴옥시아세트산 유도체 G의 클로로술폰화를 통하여 제조)와 X를 반응시켜 술폰아미드 Z을 제조한다. 그후 필요한 경우 카르복시 에스테르를 비누화할 수 있다.

[도 8]

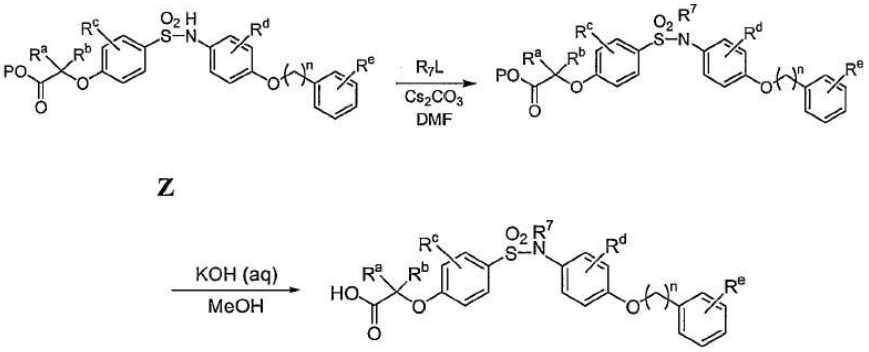
Scheme 8



술폰아미드 니트로젠의 다른 치환이 필요하다면 중간체 Z의 알킬화가 도9에서 보여주는 바와 같이 수행될 수 있다. 알킬화 후 필요에 따라 카르복시기 함유 에스테르를 비누화할 수 있다.

[도 9]

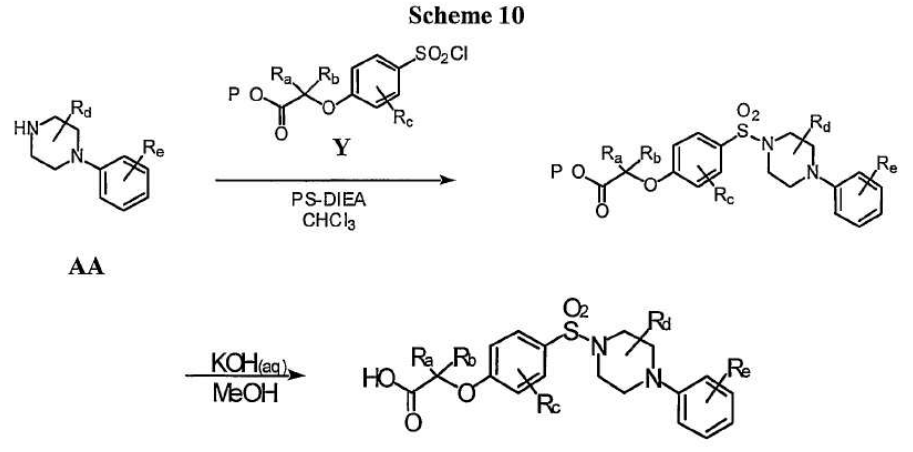
Scheme 9



술포닐 클로라이드 Y는 아닐린을 제외한 다른 종류의 아민과의 반응에 유용하게 사용된다. 예로 도10에 일련의 N-아릴 피페라진 화합물의 제조를 나타내었다. 술포닐 클로라이드 Y와 N-아릴 피페라진 AA의 반응은 고분자 지지 Hunig's 염기에 의해 촉진된다. 고분자 지지 시약의 제거 후에 필요에 따라 에스테르를 절단할 수 있다.

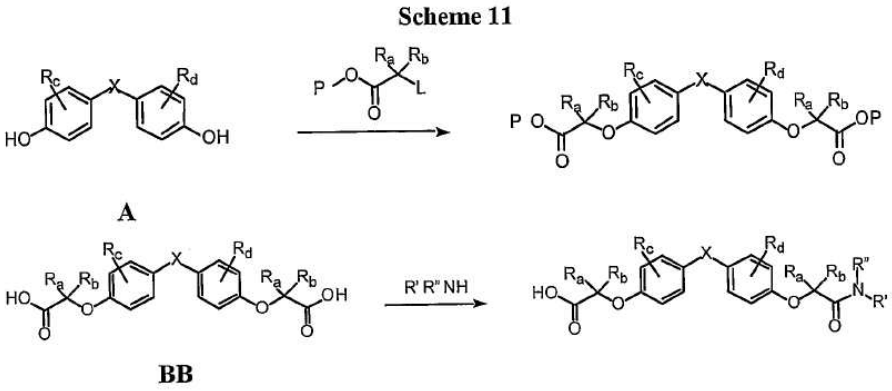
[도 10]

Scheme 10



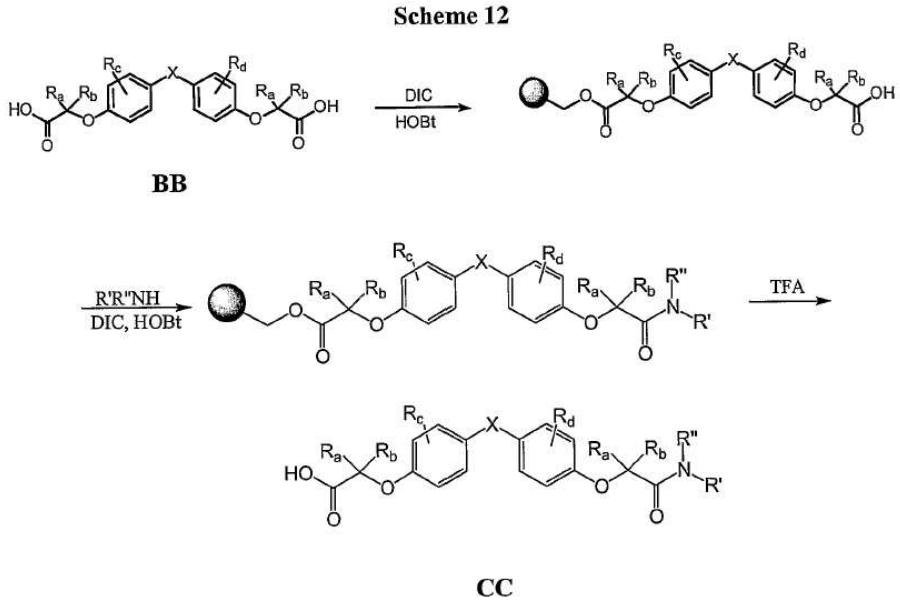
카르복사미드를 포함하는 본 발명의 화합물들은 도11에 나타나는 중간체 A를 거쳐 제조될 수 있다. A를 α-할로 에스테르를 가지고 철저히 알킬화한 후, 비누화를 통해 디엑시드 BB를 제조할 수 있다. 그후 디엑시드는 적절한 아민과 커플된다.

[도 11]



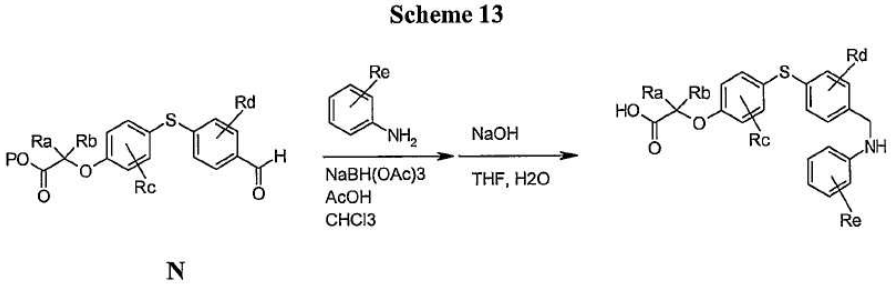
또, 디엑시드 BB를 고체 지지체 위에 부착하고 남아있는 유리 산을 일련의 아민과 커플화할 수 있다. 고체지지체와 화합물의 분리를 통하여 원하는 엑시드 화합물 CC를 얻을 수 있다. 이 방법은 일련의 유사화합물들을 빠르게 제조하는데 적당하다.

[도 12]



도13은 테일 그룹에 일정 아미노메틸 결합을 가진 화합물을 제조하는 방법을 설명한다. 치환된 아닐린을 이용한 알데히드 N(도5 참조)의 환원 아민반응 후 이를 에스테르 가수분해함으로써 이러 형태의 화합물을 제조할 수 있다.

[도 13]



상기 도1-13에서 설명된 분자 구조와 관련하여, 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 나프틸과 같이 페닐이외의 아릴 그룹을 가진 전구체 및 중간체가 본 합성 방법에 사용될 수 있음을 예측할 수 있을 것이다. 더우기, 그룹 R^c, R^d, R^e가 아릴 그리고/또는 피페라지닐 그룹의 치환체를 나타낸다는 것을 쉽게 예측할 수 있다. R^c, R^d 및 R^e는 동일할 수도 있고 다를 수도 있다. R^c, R^d 및 R^e는 단일 치환체 또는 다중 치환체를 나타낼 수도 있다. R^c, R^d 및 R^e가 다중 치환체를 나타내는 경우 각각의 R^c, R^d 및 R^e는 동일할 수도, 다를 수도 있다.

O-P 및 L 그룹이 각각 기본 조건(예를 들어 알킬 에스테르)하에서 제거될 수 있는 카르복실 보호 그룹(예를 들어 Greene *et al*. (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2 nd Edition, New York: Wiley and Kocienski (1994) *Protecting Groups*, New York: Thieme, pp.224-276 참조) 및 리빙 그룹(leaving group)(예를 들어 할로겐, 술포네이트 및 이와 유사한 물질)을 의미한다는 것을 쉽게 예측할 수 있다.

여기에서 실시예로 언급된 방법 및 예들은 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

조성물(Compositions)

다른 측면에서 본 발명은 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 첨가제 및 본 발명에서 언급한 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

실예로 식염수, 메틸셀룰로오스 수용액, 세정용액 또는 다른 용매, 물, 젤라틴, 오일 등의 약제학적으로 허용되는 첨가제와 혼합된 해당 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 조성물은 단독으로 혹은 어떤 편리한 운반체, 부형제 등과 함께 혼합하여 투여될 수 있고 그러한 투여 제형은 단회투여 또는 반복투여일 수도 있다. 조성물은 멸균상태이고, 특히 주사용제제로 사용될 경우 멸균상태이다. 그러나 경구용 제제는 멸균상태일 필요는 없다. 유용한 운반체는 수용성 또는 비수용성 고체, 지방산, 미셀, 역미셀(inverse micelles), 리포솜 및 반고형 용제 또는 수용액 및 비독성 유기용매같은 액상 용매일 수 있다. 상기 모든 제제는 초음파, 교반, 혼합, 고응력혼합(high-shear mixed), 가열, 연마(ground), 분쇄, 에어로졸화, 가루화, 동결건조 등을 통하여 약제학적으로 허용되는 조성물로 제조될 수 있다.

본 발명의 상기 화합물을 가지고 약제학적 조성물을 제조하기 위하여 첨가되는 약제학적 허용 운반체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형제제는 분말, 정제, 필제, 캅셀제, 캐셋(cachets), 좌제, 산제 등 이다. 고형 운반체는 부형제, 착향제, 결합제, 방부제, 붕해제 또는 캡슐화 물질 등으로 작용하는 하나 이상의 물질일 수도 있다.

분말에 있어, 운반체는 미세하게 분리된 활성물질과 혼합된 미세 분할 고체이다. 정제에 있어, 활성물질은 적절하고, 필요한 결합력을 가지며 원하는 모양과 크기로 압축될 수 있는 운반체와 혼합된다.

바람직하게는, 분말 및 정제는 5% 또는 10%부터 70%의 활성물질을 함유한다. 적당한 운반체로는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 설탕, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 소디움 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점의 왁스, 코코아 버터 또는 이와 유사한 물질이 사용된다. 용어 '제조(preparation)'는 운반체로서 캅셀로 제조될 수 있는 캅셀화물질을 이용하여 캅셀안에 활성 화합물이 단독으로 또는 다른 운반체와 함께 존재하거나, 활성화합물이 운반체에 의해 둘러싸인 캅셀을 제조하는 것을 포함하는 의미이다. 유사하게 캐셋(cachets)과 마름모꼴 정제로도 이용가능하다. 정제, 분말제, 캅셀제, 환제, 캐셋 및 마름모꼴는 경구용으로 적당한 고형 제형으로 사용될 수 있다.

좌제의 제조를 위하여, 지방산 글리세라이드나 코코아 버터 같은 저융점 왁스가 먼저 용융되고, 그안에 활성 화합물이 교반에 의하여 균일하게 분산된다. 이 용융된 균질 혼합물을 적당 크기의 몰드에 부어, 식힌 후 고체화한다.

액체 제형으로는 물, 물/프로필렌 글리콜 용액 같은 용액제, 현탁액제, 유제 등이 있다. 주사제로는 수용성 폴리에틸렌 글리콜 용액이 제조될 수 있다.

경구용으로 적당한 수용액제는 활성 화합물을 물에 용해시키고 적당한 착색제, 착향제, 안정화제, 필요한 경우 점성화제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구용으로 적당한 현탁액제는 미분화된 활성 화합물을 천연 또는 합성검, 수지, 메틸셀룰로오스, 소디움 카르복시메틸셀룰로오스 및 잘 알려진 현탁화제 같은 점성 물질을 가진 물에 분산시켜 제조할 수 있다.

경구투여를 위해서 사용 직전 제조하는 액제를 만들기 위한 고형제제 또한 포함된다. 그러한 액제 제형에는 용액제, 현탁액제, 유제 등이 있다. 이러한 제제는 부가적으로 착색제, 착향제, 안정화제, 완충제, 인공 또는 천연 감미제, 분산제, 점증제, 가용화제 또는 이와 유사한 물질들을 첨가할 수 있다.

약제학적 제제는 바람직하게는 유닛 투약 제형이다. 그러한 제제에 있어서 제조물은 적당한 양의 활성물질을 갖도록

유닛 복용량별로 나뉘어 진다. 유닛 투약 제형은 포장된 형태일 수 있으며, 정제, 캅셀제 및 바이알 또는 앰퓰안의 분말 처럼 분리된 양의 제조물을 함유하는 포장 형태일 수 있다. 또한, 유닛 투약 제형은 캅셀제, 정제, 캐셋 또는 마름모꼴 정제 그 자체일 수도 있으며, 또한 그것은 포장된 형태 안의 적당수의 상기 제형일 수 있다.

하나의 유닛 복용량안에 포함된 활성 화합물의 양은 0.1mg부터 1000mg으로 매우 다양하며, 바람직하게는 특정 적용 및 활성 화합물의 효능, 역가에 따라 1.0mg부터 100mg이다. 필요한 경우 조성물은 다른 배합가능한 치료 물질을 포함할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 여기에서 언급된 것과 같은, 대사장애치료, 심혈관계 질환, 염증 상태, 종양 질환 및 당뇨병성 신경병증과 같이 이 질환들과 관련된 다른 병리에 대한 치료효능을 가지는 활성 화합물 및 다른 첨가물을 포함할 수도 있다. 많은 예에서 본 발명의 화합물 및 대체 물질을 포함하는 조성물은 투여되었을 때 부가적이거나 협력적인 결과를 보인다.

사용 방법(Methods of Use)

다른 측면에서 본 발명은 본 발명 화합물들 중 적어도 하나 이상의 화합물을 치료학적으로 유효한 양만큼 치료가 필요한 개체에게 투여함으로써 대사 장애, 심혈관계 질환, 염증 상태 또는 종양 질환 등을 치료하는 방법을 제공한다.

다른 측면으로 본 발명은 PPARδ에 의하여 조절되는 상태 및 장애를 치료하는 발명을 제공한다. 이 방법들은 치료학적으로 유효한 양만큼 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 여기서 '개체(subject)'는 포유동물과 같은 동물들을 포함하는 것으로 정의되지만, 인간과 같은 영장류, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 및 이와 유사한 동물에 한정되지 아니한다.

다른 측면으로, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양만큼 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 개체에게 투여함으로써 PPARδ 조절에 따라 발생하는 상태 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양만큼 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 개체에게 투여함으로써 HDL 콜레스테롤 수치를 상승시키는 방법, LDL 콜레스테롤 수치를 줄이는 방법 및 트리글리세라이드 수치를 줄이는 방법을 제공한다.

본 발명은 더 나아가 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시켜 PPARδ를 조절하는 방법을 제공한다. 바람직하게는 그 화합물은 PPARδ의 작용제(agonist)이다.

지질대사, 염증, 세포증식과 관련된 질환 및 상태는 본 발명의 화합물 및 조성물에 의하여 치료될 수 있다. 실예로 만성질환을 포함한 인간 또는 다른 종의 질환 또는 상태는 PPARδ기능 활성제에 의하여 치료될 수 있다. 이러한 질환 또는 상태는 (1) 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 이상지질혈증(예를 들어 LDL콜레스테롤 수치상승, 총 콜레스테롤 수치상승, 저 HDL 콜레스테롤), 혼합된 이상지질혈증, 고중성지방혈증, 고혈당증, 당뇨병, 비만, 신드롬 X, 식이장애, 인슐린저항 및 고인슐린혈증 같은 대사성 장애, (2) 동맥류, 죽상경화증, 동맥경화증, 심근병증, 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 고혈압, 허혈/역관류, 재협착(restenosis) 및 혈관협착 같은 (본 예에 한정되는 것은 아님) 심혈관계질환, (3) 죽상경화증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 보철관절질환, 앨러지 질환(예를 들어 전신성 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 앨러지, 곤충에 쏘여 발생하는 앨러지, 음식 앨러지), 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양결장염, 회장염, 장염, 위염, 감염으로 생기는 점막염증, 비스테로이드성 염증치료제에 의해 생기는 창자병증), 질염, 건선, 염증성 피부질환(예를 들어 피부염, 습진, 아토피 피부염, 앨러지 접촉 피부염, 두드러기, 화상), 혈관염, 척추관절병증, 피부경화증, 천식, 호흡기 앨러지 질환(예를 들어 앨러지성 비염, 과민성 폐질환, 성인호흡곤란증후군, 낭종섬유증, 이와 유사한 질환) 같은 염증성 상태 또는 질환, (4) 자가면역질환(예를 들어 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다중경화, 전신성홍반루푸스, 제1형 당뇨병, 사구체신염 및 이와 유사한 질환), (5) 이식거부(동종이식거부 및 이식대숙주병을 포함함) 및 이와 관련된 상태, (6) 감염 쇼크를 포함하는 바이러스성 또는 박테리아성 감염에 의한 염증성 후유증, (7) 죽상경화증, 근육염, 신경퇴행성질환(예를 들어 알쯔하이머 질환), 뇌염, 수막염, 간염, 신염, 패혈증, 사르코이드증, 결막염, 이염, 만성폐쇄폐질환, 부비동염, 심근염, 녹내장, 베셋 신드롬(Behcet's syndrome)같은 불필요한 염증반응이 억제되야 하는 다른 질환들, (8) 고형암, 피부암, 흑색종, 림프종, 내피암, 예를 들어 유방암, 폐암, 직장결장암, 전립선암, 신장암, 간암, 위암, 방광암, 난소암, 위장관암 같은 종양성 질환, (9) PPARδ 기능 조절에 민감하거나 반응하는 다른 상태 및 질환를 말한다.

PPARδ기능 활성제는 또한 (1) 예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 보철관절질환, 궤양결장염, 크론병, 다른 염증성 장질환, 위염, 감염에 의해 야기된 점막성 염증질환, 비스테로이드성 염증치료제에 의해 창자병증, 성인호흡곤란증후군, 천식, 낭섬유증, 만성폐쇄성폐질환, 심근염, 다중경화증, 당뇨병 및 그의 합병증, 사구체신염, 피부염, 건선, 습진, 두드러기, 녹내장, 장기이식거부, 전신성홍반루푸스, 바이러스 또는 박테리아 감염에 의한 염증성 후유증, 죽상경화증, (역관류현상과 함께 또는 없이 나타나는) 저산소성 또는 허혈성 발작을 수반하는 (예를 들어 뇌성 또는 심장

성) 상해와 같은 염증성 상태 또는 면역장애, (2) 예를 들어 감염 쇼크, 출혈 쇼크, 외상 쇼크, 전격간부전 또는 TNF, IL-1, IL-2 같은 사이토카인을 이용한 치료 또는 예를 들어 5,6-디메틸크산테논 아세트산 같은 사이토카인 유발물질에 의한 치료로 야기되는 쇼크 같은 쇼크 상태, (3) 장폐쇄증 같은 위장관 운동 장애, (4) 편두통, 정신병, 불안, 정신불안증, 수면장애, 뇌성 허혈증, CNS 외상, 간질, 다중경화증, AIDS 치매, 루이체(Lewy Body) 치매 같은 만성신경퇴행성질환, 헌팅턴 질환, 파킨슨 질환, 알쯔하이머 질환, 급성 및 만성 통증 그리고 지속발기증, 비만, 과식증 같은 비아드레날린성 비콜린성 신경이 얽혀있는 상태 같은 중추신경계통(CNS) 질환 같은 iNOS 또는 TNF 자체에 의해 조절되거나, iNOS 또는 TNF 조절에 반응하는 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다.

치료해야 할 질환 및 개체의 상태에 따라 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구제, 주사제(예를 들어, 근육주사, 복강주사, 정맥주사, 십이지장내 주사, ICV, 수조내주사, 주입, 피하주사, 임플란트), 흡입제, 비강투여제, 질제, 직장투여제, 설하제, 트랜스더말제, 토피칼제로 투여될 수 있으며, 투여경로에 적당한 통상적으로 사용되고 비독성인, 약제학적으로 허용되는 운반체, 첨가제, 베히클을 포함하는 적당한 투여 유닛 제형으로 단독적으로 또는 함께 제제화될 수 있다. 본 발명은 또한 일정 시간 동안 약물을 지속적으로 방출할 수 있는 데포(depot) 제형을 본 발명의 화합물을 투여하는 방법으로 예기하고 있다.

상기 언급된 대사장애, 심혈관계 질환, 염증성 상태, 종양성 질환, 면역장애, 쇼크상태, 위장관운동 장애, CNS 질환의 치료를 위한 치료적 사용에 있어, 본 발명의 약제학적 방법들 중 사용된 화합물은 일당 약 0.001mg/kg부터 약 100mg/kg 의 초기 용량으로 투여될 수 있다. 약 0.1mg/kg부터 약 10mg/kg의 1일 투여 용량이 바람직하다. 그러나, 투여량은 환자의 필요성, 치료하고 있는 상태의 심각성, 사용된 화합물 등에 따라 다양하다. 특정 상황을 위한 적절한 투여량의 결정은 해당 의료인에 달려 있다. 일반적으로 치료는 그 화합물의 최적 투여량 보다 적은 소량의 투여량을 가지고 시작된다. 그후 상황에 따른 최적의 효과를 볼 때까지 투여량을 조금씩 증가한다. 필요에 따라 편리성을 위하여 총 1일 투여량이 나누어지고 하루동안 여러번 나누어 투여되어질 수 있다.

앞서 언급한 화합물들과 조성물들은 대사장애, 심혈관계질환, 염증 상태, 종양성 질환, 면역장애, 쇼크 상태, 위장관운동 장애, CNS 장애 및 당뇨병성 신경증과 같은 관련된 병리를 치료하는데 유용한 치료제들과 병용사용될 수도 있고, 또한 이 치료제들의 탄소원자와 결합되어 사용될 수도 있다. 많은 예에서 이러한 대체 치료제들과 병용하여 해당 화합물 또는 조성물을 투여하는 경우 이 물질들의 효능을 높일 수 있다. 따라서, 몇몇 예에 있어서 당뇨병 치료제 같은 약물과 병용투여하거나 이 약물의 탄소 원자에 부착되어 함께 투여된 본 발명의 화합물 및 조성물은 단독투여 또는 혼합투여시 예상되는 투여량 보다 적은 양의 투여량을 사용할 수 있다.

예를 들어 염증치료에 있어 본 발명의 화합물들은 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토로락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드성 앨러지치료제, 서페타닐, 슐린닥, 테니답 또는 이와 유사한 약물 즉, 아편마약성 작용제 같은 염증 또는 앨러지 치료제, 5-리폭시게나 제 억제제 같은 리폭시게나제 억제제, 사이클로옥시게나제-2 억제제 같은 사이클로옥시게나제 억제제, 인터로이킨-1 수용체 길항제 같은 인터로이킨 수용체 길항제, NMDA 수용체 길항제, 산화질소 억제제 또는 산화질소 합성 억제제, 비스테로이드성 항염증 치료제, 사이토카인 억제 염증 치료제와 병용투여될 수 있다. 유사하게, 이 화합물들은 통증경감제; 카페인, H2-길항제, 시메치콘, 알루미늄 또는 마그네슘 하이드록사이드 같은 보강제; 페닐에페드린, 페닐프로판놀아민, 슈도에페드린, 옥시페타졸린, 에피네프린, 나프졸린, 타이로메타졸린, 프로필헥세드린, 레보-데스옥시-에페드린 같은 충혈제거제; 코데인, 하이드로코돈, 카라미펜, 카베타펜탄, 덱스트라메쏘판 같은 진해제; 이뇨제; 진정제 또는 비진정성 항히스타민제와 병용투여될 수 있다. 상기 치료제의 투여시 투여경로 및 투여량은 일반적인 방법 및 양에 의하여 결정되고, 본 발명의 화합물들과 동시 또는 순차적으로 투여될 수도 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 투여되는 경우 몇몇 경우에 있어서는 본 발명의 화합물과 다른 약물이 하나의 약제학적 조성물에 함께 포함되는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 활성물질을 본 발명의 화합물과 같이 함유하는 조성물을 포함하고 있다. 개별적으로 투여되거나 하나의 약제학적 조성물안에 포함되거나 간에 본 발명의 화합물과 탄소 원자를 통하여 결합되어질 수 있는 다른 활성 물질의 예는 다음과 같은 것이 있다. 다만 본 발명의 범위가 다음의 예에 한정되는 것은 아니다.: (a) VLA-4 길항제, (b) 베크로메싸손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니솔론, 덱사메타손, 플루카손, 하이드로코티손 같은 코티코스테로이드 및 부데소나이드 같은 코 티코스테로이드 유사체, (c) 사이클로스포린 (사이클로스포린 A, *Sandimmune*¢, *Neoral*¢), 타크로리무스 (FK-506, Prograf¢), 라파미신 (시로리무스, *Rapamune*¢), 다른 FK-506 형태의 면역억제제 같은 면역억제제 및 미코페노레이트 모페틸 같은 미코페노레이트 (*CellCept*¢); (d) 브로모페니라민, 클로로페니라민, 덱스클로로페니라민, 트리프로리딘, 클레마스틴, 디페히드라진, 디페닐피라린, 트리페렌아민, 하이드록시진, 메트디라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 시프로헵타딘, 안타조린, 페니라민, 피일아민, 아스테미졸, 터페나딘, 로라타딘, 세트레진, 펙소페나딘, 데스카보에톡시로라타딘, 이와 유사한 화합물 같은 항히스타민제 (H1-히스타민 길항제); (e) β2-작용제(예를 들어 터부탈린,메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테롤, 비톨테롤, 피르부테롤), 테오필린, 크로모린 소디움, 아트로핀, 이프라트로피움 브로마이드, 류코트리엔 길항제(예를 들어 자피르루카스트, 몬테루카스트, 프라누카스트, 이라루카스트, 피비루카스트, SKB-106, 203), 류코트리엔 생합성 억제제(지루톤, BAY-1005) 같은 비스테로이드성 천식치료제; (f) 프로피오닉 산 유도체(예를 들어 알미노프로펜, 베녹사프로펜, 뷰클록시 산, 카르프로펜, 펜뷰펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 슈프로펜, 티아프로페닉 산, 티옥사프로펜), 아세트산 유도체(예를 들어 인도메타씬, 아세메타씬, 알클로페낙, 클리다

낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로직 산, 펜티아작, 퓨로페낙, 이뷰페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 슐린닥, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타씬, 조메피락), 페나믹 산 유도체(예를 들어 플루페나믹 산, 메클로페나믹 산, 메페나믹 산, 니플루믹 산, 톨페나믹 산), 비페닐카르복실릭 산 유도체(예를 들어 디플루니살, 플루페니살), 옥시캄스(예를 들어 이속시캄, 피록시캄, 슈독시캄, 테녹시캄), 살리실레이트(예를 들어 아세틸 살리실릭 산, 설파살라진), 피라졸론(예를 들어 아파존, 베지피페리론, 페프라존, 모페뷰타존, 옥시페뷰타존, 페닐뷰타존) 같은 비스테로이드성 염증치료제(NSAIDs); (g) 셀레콕시브(*Celebrex* ¢) 도는 로페콕시브(*Vioxx* ¢) 같은 사이클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제; �h 포스포디에스테라제 타입 IV (PDE-IV) 억제제; (i) 다른 PPAR 작용제들, 특히 PPARα 또는 PPARγ; (j) HMG-CoA 리덕타제 억제제(로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토바스타틴, 다른 스타틴계 약물)같은 콜레스테롤 저하제, 담즙산 분리 물질(예를 들어 콜레스티라민, 콜레스티폴), 니코틴 산(니아씬), 피브릭 산 유도체(젬피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 벤자피브레이트), 프로뷰콜, 니트로글리세린; (k)인슐린, 술포닐우레아(예를 들어 글리뷰라이드, 메그리나타이드) 같은 당뇨병 치료제, 비구아나이드, 예를 들어 메트포르민(*Glucophage* ¢), α-글루코시다제 억제제(아카보스), 티아조리딘디온 화합물, 예를 들어 로지그리타존(*Avandi* a¢), 트로그리타존(*Rezulin* ¢), 시그리타존, 피오그리타존(*Actos* ¢), 엔그리타존; (l) 인터페론 베타(인터페론 β-1 α, 인터페론 β-1 β) 제조물; (m) 에타네르셉트, (n) 오쏘클론(OKT3), 다크리주마브(*Zenapax* ¢), 바시릭시마브(*Simulect* ¢), 인프릭시마브(*Remicade* ¢) 같은 항체 치료제, (o) 인터페론 β-1 β(Betaseron¢), 인터페론 β-1 α(Avonex¢), 아자티오프린(Imurek¢, Imuran¢), 그라티라메르 아세테이트(Capoxone¢), 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니솔론), 사이클로포스파마이드 같은 다중 경화증 치료제, (p) β3 아드레네르직 수용체 작용제, 렙틴 또는 그 유도체, 뉴로펩타이드 Y(예를 들어 NPY5) 길항제; (q) 5-아미노살리실릭 산 또는 그 프로드러그 같은 다른 화합물, (r) DNA-알킬화제(예를 들어 사이클로포스파미드, 이포스파미드), 항대사체(예를 들어 아자티오프렌, 6-메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 포레이트 길항제, 5-플루오르우라실, 피리미딘 길항제), 미세관 파괴제(예를 들어 빈클리스틴, 빈블라스틴, 팍크리탁셀, 도세탁셀, 콜키씬, 노코다졸, 비노렐빈), DNA 삽입제(예를 들어 독소루비신, 다우노마이신, 시스플라틴), DNA 합성 억제제(예를 들어 하이드록시우레아), DNA 크로스링킹 제제(예를 들어 미토마이신 C) 같은 화학요법제, (s) 호르몬 치료제 (예를 들어 타목시펜, 플루타미드), (t) 산화질소 합성효소 (NOS) 억제제 (예를 들어 iNOS 또는 nNOS 억제제), (u) 튜머 네크로시스 인자 α (TNF α)의 방출 또는 작용 억제제. 두번째 활성 물질에 대한 본 발명의 화합물의 무게비는 다양하며 각 성분의 유용량에 따른다. 일반적으로, 각각의 유효량이 사용될 것이다. 그래서, 예를 들어, 본 발명 화합물이 NSAID와 탄소원자를 통하여 결합된 경우, NSAID에 대한 본 발명 화합물의 무게비는 일반적으로 약 1000:1부터 약 1:1000이며, 바람직하게는 약 200:1부터 1:200이다. 본 발명 화합물과 다른 활성 물질과의 조합은 상기 언급한 범위 안에서 이루어질 것이다. 다만, 각각의 경우에 있어서 각 활성 물질의 유효량이 사용되어야 한다.

다음의 실시예는 발명의 구체적 설명을 위한 것으로 본 발명의 범위를 한정 하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

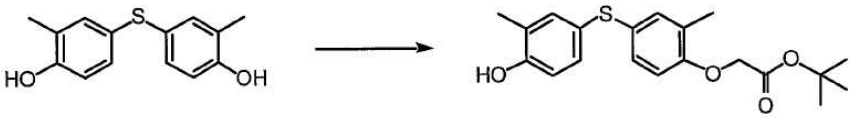
실시예

아래에 사용된 시약 및 용매들은 Aldrich Chemical Co. (Mivaukee, Wisconsin, USA)에서 구입할 수 있다. ^{1}H-NMR 스펙트라는 Bruker DPX 300 MHz spectrometer, JEOL JNM-A 300 MHz WB NMR spectrometer, Varian Gemini 400 MHz NMR spectrometer, Varian INNOVA 400 MHz NMR spectrometer를 사용하여 측정하였다. 중요 피크는 다음과 같이 순차적으로 테이블화하였다: 프로톤수, 다중성(multiplicity)(s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet;m, multiplet; br s, broad singlet), 헤르쯔(Hz)의 커플링 상수. 전자 이온화(EI) 매스 스펙트라는 Hewlett Packard 5989A mass spectrometer를 이용하여 측정하였다. 매스 스펙트로메트리 결과는 전하에 대한 질량비, (괄호를 사용) 각 이온의 상대적 과다정도(abundance)로 기록하였다. 표에서, single m/e 수치는 일반적인 전자 동위원소를 포함하는 M+H(또는 M-H) 이온을 말한다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 있어 예상되는 화학식과 일치한다. 전자분사 이온화(ESI) 매스 스펙트로메트리 분석은 샘플운반기기로 HP1100 HPLC를 사용한 Hewlett-Packard 1100 MSD electrospray mass spectrometer를 사용하였다. 일반적으로 시료를 0.1mg/ml의 농도가 되게 메탄올에 녹이고, 이 액 1 마이크로리터(μl)를 운반용매에 통해 매스 스펙트로미터에 주입하여 100부터 1500 달톤까지 스캔하였다. 모든 화합물은 운반용매로 1% 아세트산의 1:1 아세토니트릴/물 용매를 사용하여 포지티브 ESI 모드에서 분석될 수 있다. 아래에 언급한 화합물은 또한 2mM NH_4OAc 아세토니트릴/물 용매를 운반용매로 사용하여 네거티브 ESI 모드에서도 분석될 수 있다.

[실시예 1]

본 실시예는 {2-메틸-4-[3-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)-페닐술파닐]-페녹시}-아세트산(1)의 제조를 설명한다.

[화학식 1.1]

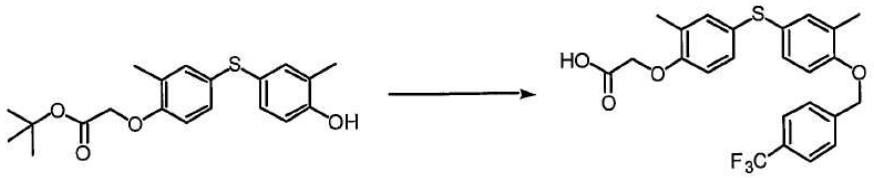


1.1

[4-(4-하이드록시-3-메틸-페닐술파닐)-2-메틸-페녹시]-아세트산 3차 부틸 에스테르(1.1) . 오븐에서 건조한 100 mL 둥근바닥 플라스크에 비스-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-설파이드 (8.6g, 34.9 mmol), 미분말의 Cs_2CO_3 (11.9g, 36.7 mmol), 무수 DMF (35ml)을 넣는다. 여기에 3차-부틸 브로모아세테이트 (5.2mL, 34.9 mmol, Aldrich)를 천천히 적가하여 가한 후, 실온에서 격렬히 교반하며 하룻밤동안 반응 시킨다. 반응액을 500mL의 물에 붓고, 50mL 메틸렌 클로라이드를 이용한 추출공정을 3회 실시한다. 이 혼합 유기용매를 150mL의 물을 사용하여 2회 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조 후, 옅은 노란색의 오일이 될 정도까지 농축한다.

그 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 gel 60, 10% 헥산 DCM--5% 헥산 DCM--100% DCM을 가지고 용출)를 사용하여 정제한다. 원하는 결과물인 **1.1** 만을 포함하는 프랙션을 합쳐 백색 고상(3.5g)이 될 때까지 농축하였다. 혼합 프랙션을 합치고, 농축하고, 동일한 크로마토그래피에 재적용하여 순수한 **1.1** 2.0g을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.13(2H,m);7.06(2H,m);6.70(1H,d, ♩=8.3Hz);6.59(1H,d, ♩=8.4Hz);4.50(2H,s);2.23(3H,s);1.48(9H,s).

[화학식 1.1 및 1]



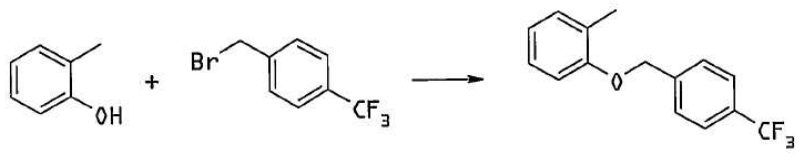
1.1 1

{2-메틸-4-[3-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)-페닐술파닐]-페녹시}-아세트산 (1) . 오븐에서 건조한 100mL 둥근바닥 플라스크에 화합물 **1.1** (400mg, 1.1 mmol), 미분말의 Cs_2CO_3 (405mg, 1.2 mmol), 무수 DMF (2ml)을 넣는다. 실온에서 격렬히 교반하며 하룻밤동안 반응시킨다. 반응액을 60mL의 물에 붓고, 20mL 메틸렌 클로라이드를 이용한 추출공정을 3회 실시한다. 이 혼합 유기용매를 50mL의 물을 사용하여 2회 세척하고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조 후, 옅은 노란색의 오일상(422mg)이 될 정도까지 농축한다. 이 조물질을 메틸렌 클로라이드 (2.5mL)에 용해한 후, 트리플루오르아세트산(1.2mL)를 천천히 가한다. 4시간 동안 교반하며 반응시킨 후, 증발물질을 진공하에서 제거하여 핑크색의 조오일을 얻었다. 이 핑크색의 조오일은 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 gel 60, 60% EtOAc/헥산을 가지고 용출)를 사용하여 정제하고, 생성되는 백색 고상을 메틸렌 클로라이드/헥산을 이용한 재결정을 통하여 미세백색결정(213mg)을 얻었다. MS ESI m/e: 461.1 (M-H). ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.65(2H,d, ♩=8.4Hz);7.54(2H,d, ♩=8.4Hz);7.20(1H,s);7.17-7.14(2H,d,m);7.10(1H,dd, ♩=13.0, 2.4Hz);6.77(1H,d, ♩=8.4Hz);6.65(1H,d, ♩=8.4Hz);5.12(2H,s);4.66(2H,s);2.25(3H,s);2.24(3H,s).

[실시예 4]

본 실시예는 4-[[3-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐]술파닐]-2-프 로필페녹시-아세트산(**4**)의 제조를 설명한다.

[화학식 4.1]

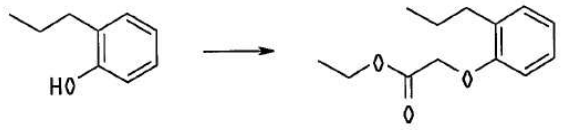


4.1

2-메틸-1-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)벤젠 (4.1) . 메틸페놀(12.53g, 115.9 mmol)을 DMF (60mL)에 녹인 후, 0

℃에서 교반하였다. 이 용액에 K_2CO_3 (24.03g, 173.9 mmol), 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드(23.08g, 96.6 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이 반응액에 물을 가하고, 생성물을 EtOAc를 이용하여 두번 추출하였다. 유기상을 물과 브라인을 이용하여 세척하고, Na_2SO_4를 사용하여 건조 후, 진공하에서 조잔여물(crude residue)이 될 때까지 농축하였다. 이 조잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30/1)를 사용하여 정제하고 **4.1** (25.1g)을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.64(2H,d, J=8.2Hz);7.56(2H,d, J=8.2Hz);7.18-7.08(2H,m);6.90(1H,t, J=7.2Hz);6.84(1H,d, J=8.1Hz);5.14(2H,s);2.30(3H,s).

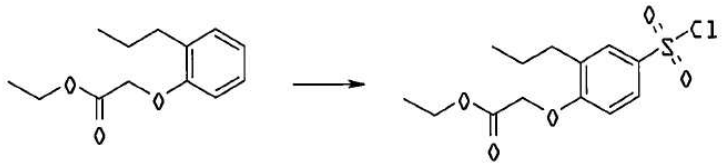
[화학식 4.2]



4.2

2-프로필페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (4.2) . 2-프로필페놀(15.0g, 110 mmol)을 DMF (70mL)에 녹인 후, 0℃에서 교반하였다. 이 용액에 K_2CO_3 (30.43g, 220.2 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트(13.43mL, 121.1 mmol)을 첨가하고 실온에서 3.5시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이 반응액을 물로 희석하고, 생성물을 EtOAc를 이용하여 두번 추출하였다. 유기상을 물과 브라인을 이용하여 세척하고, Na_2SO_4를 사용하여 건조 후, 진공하에서 잔여물(residue)이 될 때까지 농축하였다. 이 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc=30/1)를 사용하여 정제하고 **4.2** (25.4g)을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.18-7.08(2H,m);6.91(1H,t, J=7.4Hz);6.71(1H,d, J=8.1Hz);4.62(2H,s);4.25(2H,q, J=7.1Hz);2.68-2.57(2H,m);1.70-1.60(2H,m);1.29(3H,t, J=7.1Hz);0.95(3H,t, J=7.4Hz).

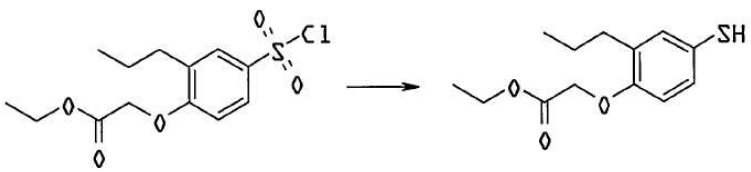
[화학식 4.2 및 4.3]



4.2 **4.3**

4-클로로술포닐-2-프로필페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (4.3) . 클로로설포닉 산(36.59mL, 550.5 mmol)을 아르곤 가스하에서 0℃로 냉각한다. 냉각된 클로로설포닉 산을 화합물 **4.2** (24.5g, 110.1 mmol)에 적가용 펀넬을 이용하여 천천히 적가한다. 0℃에서 30분 동안 교반하여 반응시킨다. 반응액을 냉각수에 붓고, 20분 동안 0℃에서 천천히 교반한다. 침전된 결정을 모은 후, 40℃에서 오븐을 사용하여 진공건조하여 옅은 노란색 결정의 **4.3** (30.8g)을 얻었다. ^{1}H NMR (300MHz) ($CDCl_3$) δ7.90-7.79(2H,m);6.81(1H,d, J=8.4Hz);4.75(2H,s);4.28(2H,q, J=7.1Hz);2.79-2.67(2H,m);1.77-1.60(2H,m);1.30(3H,t, J=7.1Hz);0.97(3H,t, J=7.3Hz).

[화학식 4.3 및 4.4]

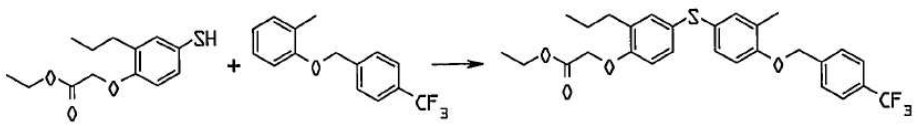


4.3 **4.4**

4-메르캅토-2-프로필페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (4.4) . 화합물 **4.3** (43.27g, 134.9 mmol)을 에탄올(168.6mL)에 녹인 후, 이 용액에 틴(80.1g, 674.5 mmol)을 가하고 실온에서 15분 동안 교반하여 반응시켰다. 그 후 0℃로 냉각하였다. 이 반응액에 4N HCl/디옥산 용액(168.6mL, 674.5 mmol)을 0℃에서 천천히 적가하여 첨가하였다. 그 후, 3.5시간 동안 리플럭스하였다. 실온으로 식힌 후, 반응액을 진공하에서 농축하고 녹지 않은 물질을 제거하기 위해 여과하였다. 여과액을 진공하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 생성된 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc=10/1)을 사용하여 정제하고, **4.4** (27.2g)를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.13(1H,d, J=2.3Hz);7

.09(1H,dd, J=2.4, 8.4Hz);6.60(1H,d, J=8.4Hz);4.59(2H,s);4.25(2H,q, J=7.1Hz);3.32(1H,s);2.63-2.55(2H,m);1.68-1.57(2H,m);1.28(3H,t, J=7.1Hz);0.95(3H,t, J=7.4Hz).

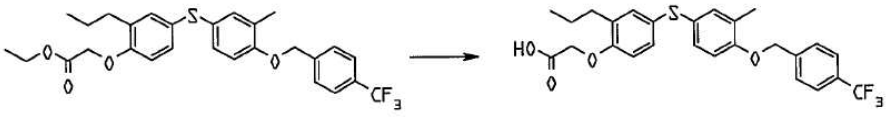
[화학식 4.4, 4.1 및 4.5]



4.4 4.1 4.5

4-[[3-메틸-4-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐]술파닐]-2-프로필페녹시-아 세트산 에틸 에스테르 (4.5) . 화합물 **4.4** (5.0g, 19.66 mmol)를 아르곤 가스하에서 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(30mL)에 용해시킨다. 이 용액에 반응온도를 10°C에서 17°C사이로 유지하면서 화합물 **4.1** (5.23g, 19.66 mmol)과 [비스(트리플루오로아세톡시)요도]벤젠(10.14g, 23.59 mmol)을 천천히 첨가한다. 15분간 교반 후, 반응액을 진공하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 생성된 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc=20/1)을 사용하여 정제하고, **4.5** (6.11g)를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.64(2H,d, J=8.2Hz);7.54(2H,d, J=8.1Hz);7.20-7.06(4H,m);6.76(1H,d, J=8.4Hz);6.62(1H,d, J=8.4Hz);5.11(2H,s);4.60(2H,s);4.25(2H,q, J=7.1Hz);2.63-2.56(2H,m);2.24(3H,s);1.67-1.55(2H,m);1.28(3H,t, J=7.1Hz);0.92(3H,t, J=7.4Hz).

[화학식 4.5 및 4]



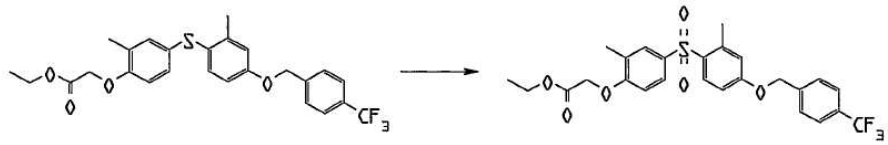
4.5 4

4-[[3-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐]술파닐]-2-프로필페녹시-아세트산 (4) . 화합물 **4.5** (32.7g, 63.0 mmol)를 THF (250mL)에 용해시킨다. 이 용액에 4N LiOH (31.5mL, 126 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하며 반응 시켰다. 그 후 물(31.5mL)를 첨가하고, 그 반응액을 30분 동안 교반하였다. 그 후 2N HCl (70mL)를 반응액에 첨가하고, 진공하에서 THF를 제거하였다. 잔여물을 헥산(250mL)로 교반, 희석하고, 침전된 결정을 여과하여 얻는다. 그 후 EtOAc-헥산으로 재결정하여 **4** (24.12g)을 얻었다. MS APSI m/e: 489 (M-H). ^{1}H NMR (400MHz) (DMSO-d_6) δ12.90(1H,brs);7.76(2H,d, J=8.2Hz);7.67(2H,d, J=8.2Hz);7.20-7.05(4H,m);6.99(1H,d, J=8.6Hz);6.81(1H,d, J=8.4Hz);5.23(2H,s);4.68(2H,s);2.56-2.47(2H,m);2.18(3H,s);1.60-1.47(2H,m);0.85(3H,t, J=7.4Hz).

[실시예 5]

본 실시예는 4-[[2-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐]술포닐]-2-메틸페녹시-아세트산(**5**)의 제조를 설명한다.

[화학식 5.1 및 5.2]

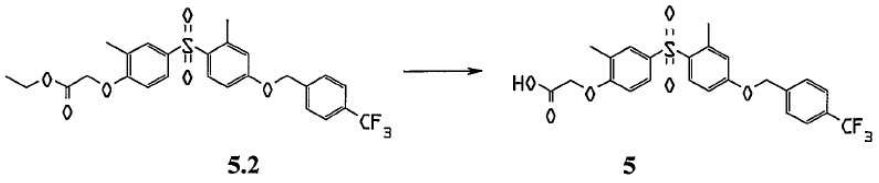


5.1 5.2

4-[[2-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐]술포닐]-2-메틸페녹시-아 세트산 에틸 에스테르 (5) . 화합물 **4.5** 에서 설명된 것과 유사한 방법(상기 실시예4 참조)으로 제조한 화합물 **5.1** (90mg, 0.18 mmol)을 디클로로메탄(2.0mL)에 용해시킨다. 이 용액에 0°C에서 70-75%의 m-클로로퍼벤조익산 (100mg, 41-44 mmol)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤동안 교반하여 반응시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 용액(5mL)과 NaS_2O_3 (100mg)을 이 혼합물에 첨가한 후, 1시간 동안 실온에서 교반한다. 생성물을 디클로로메탄(5.0mL)으로 추출하고, 유기상 추출물을 계속해서 1N NaOH 용액(5.0mL)와 브라인(5.0mL)로 세척한다. Na2SO4를 이용하여 건조하고, 진공 농축하여 잔여물을 얻었다. 생

성된 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0-30% AcOEt/헥산으로 용출)로 정제하고, **5.2** (86mg)를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ8.12(1H,m, J=8.8Hz);7.70-7.60(3H,m);7.60(1H,s);7.52(2H,d, J=8.0Hz);6.89(1H,dd, J=2.5,8.8Hz);6.79(1H,d, J=2.2Hz);6.71(1H,d, J=8.6Hz);5.15(2H,s);4.68(2H,s);4.25(2H,q, J=7.1Hz);2.42(3H,s);2.28(3H,s);1.28(3H,t, J=7.1Hz).

[화학식 5.2 및 5]



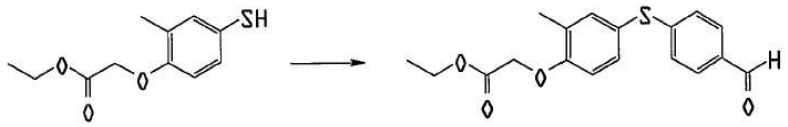
5.2 5

4-[[2-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐]술포닐]-2-메틸페녹시-아세트산 (5) . 화합물 **4** 에서 설명된 것과 유사한 방법(상기 실시예4 참조)으로 화합물 **5.2** (82mg)을 비누화하여 **5** (68mg)을 얻었다. MS APSI m/e: 493 (M-H). ^{1}H NMR (400MHz) ($DMSO-d_6$) δ13.00(1H,brs);8.02(2H,d, J=8.8Hz);7.76(2H,d, J=8.2Hz);7.67-7.59(4H,m);7.10(1H,dd, J=2.6,8.8Hz);7.02-7.00(2H,m);5.29(2H,s);4.81(2H,s);2.36(3H,s);2.22(3H,s).

[실시예 7]

본 실시예는 4-[[4-[(4-트리플루오로메틸페녹시)메틸]페닐]술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산(7)의 제조를 설명한다.

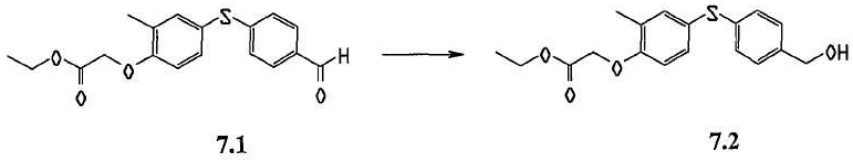
[화학식 10.3 및 7.1]



10.3 7.1

4-[(4-포르밀페닐)술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (7.1) . 화합물 **10.4** 에서 설명된 것과 유사한 방법(하기 실시예10 참조)으로 화합물 **10.3** (17.6g, 77.8 mmol)과 4-플루오로벤즈알데하이드(10.6g, 85.4 mmol)을 커플링하였다. 생성된 조물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 gel 60 N, AcOEt/헥산=1/4로 용출)로 정제하였다. 원하는 생성물만을 함유하는 프랙션을 모은 후, 옅은 노란색 오일(19.4g)이 되도록 농축하였다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ9.89(1H,s);7.69(2H,d, J=8.3Hz);7.40-7.30(2H,m);7.15(2H,d, J=8.3Hz);6.74(1H,d, J=8.2Hz);4.69(2H,s);4.28(2H,q, J=7.1Hzs);2.31(3H,s);1.30(3H,t, J=7.1Hz).

[화학식 7.1 7.2]



7.1 7.2

4-[(4-하이드록시메틸페닐)술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (7.2) . 화합물 **10.5** 에서 설명된 것과 유사한 방법(하기 실시예10 참조)으로 화합물 **7.1** (32.9g, 99.6 mmol)을 환원하였다. 생성된 조물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 gel 60 N, AcOEt/헥산=1/2로 용출)로 정제하였다. 원하는 생성물만을 함유하는 프랙션을 모은 후, 옅은 노란색 오일(30.0g)이 되도록 농축하였다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.30-7.20(4H,m);7.18(2H,d, J=8.2Hz);6.67(1H,d, J=8.4Hz);4.64(2H,s);4.63(2H,d, J=5.9Hz);4.26(2H,q, J=7.1Hz);2.26(3H,s);1.61(1H,t, J=5.9Hz);1.30(3H,t, J=7.1Hz).

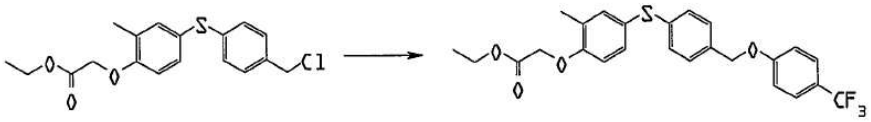
[화학식 7.2 및 7.3]



7.2 7.3

4-[(4-클로로메틸페닐)술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르 (7.3) . 오븐에서 건조한 1L 둥근바닥 플라스크에 화합물 **7.2** (30.0g, 90.2 mmol), 클로로포름 (300mL)을 넣고, 혼합물을 0°C로 냉각한다. 0°C에서 티오닐 클로라이드(7.90mL, 107 mmol)을 천천히 적가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응물을 진공에서 농축하여 옅은 노란색 오일인 **7.3** (33.5g)을 얻었다. 그 후 정제하였다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.30-7.20(4H,m);7.12(2H,d, ♩=8.3Hz);6.68(1H,d, ♩=8.4Hz);4.65(2H,s);4.53(2H,s);4.27(2H,q, ♩=7.1Hz);2.27(3H,s);1.30(3H,t, ♩=7.1Hz).

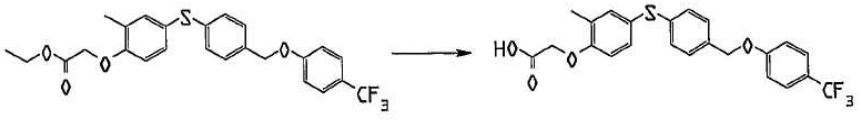
[화학식 7.3 및 7.4]



7.3 7.4

4-[[4-[(4-트리플루오로메틸페녹시)메틸]페닐]술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(7.4). 건조한 500 mL 둥근바닥 플라스크에 조 **7.3** (**7.2** 에서 제조(30.0g, 90.2 mmol)), DMF (200mL)을 넣고, 혼합물을 0°C로 냉각한다. 그 후 0°C에서 4-하이드록시벤조트리플루오라이드(17.5g, 108 mmol) 및 K2CO3 (24.9g, 180 mmol)를 첨가하고, 70-80°C로 가열한 후 2시간 동안 교반한다. 반응액을 냉각수(400mL)에 붓고, 그 후 생성물을 톨루엔(400mL)으로 추출한다. 그 유기상을 물(2X300mL)과 브라인(400mL)을 이용해 연속하여 세척하고, $MgSO_4$ 를 사용하여 건조 후, 농축하여 옅은 노란색 오일을 얻었다. 그 오일을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 gel 60 N, AcOEt/헥산=1/6을 가지고 용출)를 사용하여 정제한다. 원하는 결과물만을 포함하는 프랙션을 합치고 농축하여 옅은 노란색 오일(40.9g)을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ7.53(2H,d, ♩=8.6Hz);7.30-7.20(4H,m);7.17(2H,d, ♩=8.4Hz);7.00(2H,d, ♩=8.7Hz);6.68(1H,d, ♩=8.4Hz);5.04(2H,s);4.66(2H,s);4.27(2H,q, ♩=7.1Hz);2.27(3H,s);1.30(3H,t, ♩=7.1Hz).

[화학식 7.4 및 7]

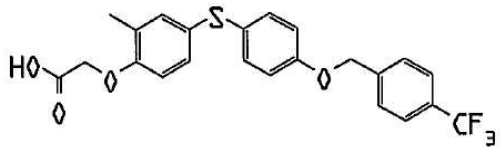


7.4 7

4-[[4-[(4-트리플루오로메틸페녹시)메틸]페닐]셀파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 (7) . 1L 둥근바닥 플라스크에 화합물 7.4(40.9g, 85.8 mmol), THF(100mL), MeOH(100mL)을 넣는다. 여기에 2N-NaOH (86mL, 172 mmol)를 천천히 적가하여 가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하며 반응시킨다. 그 용액을 2N HCl(86mL)를 사용하여 중화하고, 유기용매를 증발시켜 수용액 및 녹지않는 오일을 만든다. 잔여물을 AcOEt(300mL)과 1N HCl (300mL)를 사용하여 희석하고, 분배한다. 그 유기상을 물(400mL)과 브라인(400mL)을 이용해 연속하여 세척하고, $MgSO_4$ 를 사용하여 건조 후, 농축하여 백색 결정을 얻었다. 520mL의 AcOEt/헥산(3/10)을 이용하여 재결정해 백색 결정성 화합물 7(33.4g)을 얻었다. MS APSI m/e: 447 (M-H). ^{1}H NMR (400MHz) ($DMSO-d_6$) δ13.0(1H,brs);7.64(2H,d, ♩=8.8Hz);7.38(2H,d, ♩=8.3Hz);7.30-7.20(2H,m);7.16(4H,d, ♩=8.3Hz);6.89(1H,d, ♩=8.5Hz);5.14(2H,s);4.74(2H,s);2.19(3H,s).

[실시예 8]

[화학식 8]

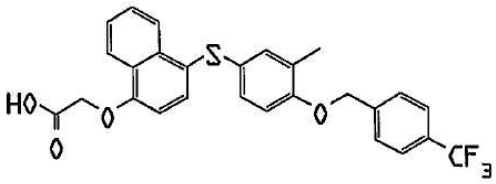


8

화합물 **8** 은 실시예 4 의 방법에 따라 화합물 **10.3** 과 4-트리플루오르메틸벤질옥시벤젠으로부터 제조되었다. MS APSI m/e:(M-H). ^{1}H NMR (300MHz)(DMSO-d $_6$) δ 13.11(1H,brs);7.76(2H,d, ♩=8.2Hz);7.66(2H,d, ♩=8.2Hz); 7.25(2H,d, ♩=8.8Hz);7.17(1H,d, ♩=2.0Hz);7.11(1H,dd, ♩=2.0,8.4Hz);7.01(2H,d, ♩=8.8Hz);6.81(1H,d, ♩=8.4Hz);5.21(2H,s);4.69(2H,s);2.15(3H,s).

[실시예 9]

[화학식 9]



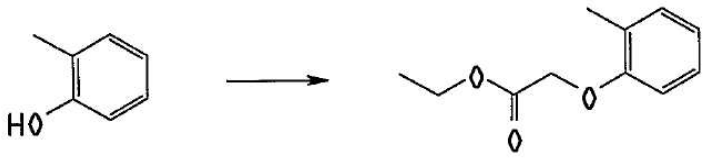
9

화합물 **9** 는 실시예 4의 방법에 따라 제조되었다. MS APSI m/e;497(M-H). ^{1}H NMR (400MHz)(DMSO-d $_6$) δ 13.12 (1H,brs);8.28(2H,t, ♩=8.9Hz);7.75(2H,d, ♩=8.2Hz);7.65-7.60(5H,m);7.13(1H,d, ♩=2.0Hz);6.98(1H,dd, ♩=2.0,8.6Hz);6.92(2H,dd, ♩=2.0,8.2Hz);5.18(2H,s);2.14(3H,s).

[실시예 10]

이 실시예는 4-[[2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸페녹시)메틸]페닐]술파닐] -2-메틸페녹시-아세트산(**10**)의 제조를 설명한다.

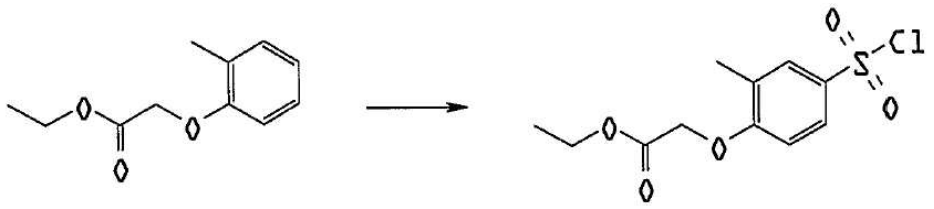
[화학식 10.1]



10.1

2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(10.1) . 오븐에서 건조한 300mL 둥근 바닥 플라스크에 2-메틸페놀(15.0g, 139 mmol), 미분말 K $_2$ CO $_3$ (38.3g, 277mmol),그리 고 무수DMF(60mL)를 넣고, 그 용액을 0℃까지 냉각하였다. 다음, 에틸 브로모아세테이트(18.5mL, 167mmol)를 0℃에서 천천히 적가하여(dropwise) 첨가하고, 1시간 동안 강하게 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 얼음물 바스로 식히고,물(180mL)를 첨가하고, 생성물을 AcOEt(200mL와 100mL)로 두번 추출하였다. 결합된 유기물을 2¡100mL의 물과 100mL의 브라인(brine)으로 계속하여 세척하고, Na $_2$ SO $_4$ 를 사용하여 건조하였다. 그 후 플래시 크로마토그라피(SiO $_2$ gel 60N, 5% AcOEt/헥산-10%AcOEt/헥산으로 용출)로 정제한 후, 옅은 노락색 오일이 될 때까지 농축하였다. 원하는 생성물만 포함한 프랙션들을 모으고 무색 오일(29.3g)의 화합물 **10.1** 을 얻기 위해 농축하였다. ^{1}H NMR(300MHz)(CDCl $_3$) δ 7.26-7.13(2H,m);6.90(1H,t, ♩=7.3Hz);6.71(1H,d, ♩=8.0 Hz);4.63(2H,s);4.27(2H,q, ♩=6.9Hz);2.30(3H,s);1.30(3H,t, ♩=6.9Hz).

[화학식 10.1 및 10.2]



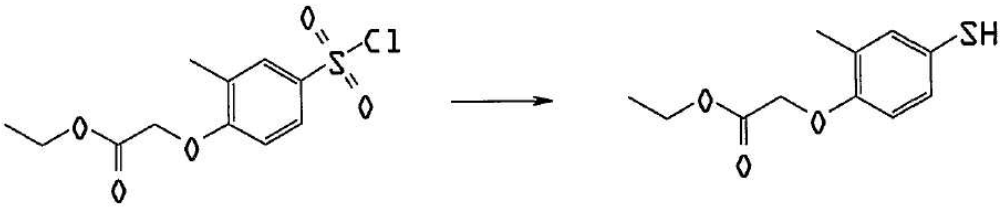
10.1 10.2

4-클로로술포닐-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(10.2). 오븐에서 건조한 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 클로로술포닉 산(18.5mL, 167mmol)을 넣고, N_2 플로우 아래에서, 화합물 **10.1** (29.3g,139mmol)을 0℃ 조건에서 카눌라 튜브를 사용하여 천천히 적가하여(dropwise) 첨가하였다. 1시간 30분동안 실온에서 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 300mL의 얼음물에 붓고, 침전된 결정들은 모아서 3*100mL의 얼음물로 세척하였다. 이를 진공건조하여 화합물 **10.2** (37.3g)를 얻었다.

^{1}H NMR(300MHz)($CDCl_3$) δ 7.86-7.84(2H,m);6.80(1H,t, J=9.5Hz);

4.76(2H,s);4.29(2H,q, J=7.1Hz);2.37(3H,s0;1.31(3H,t, J=7.1Hz).

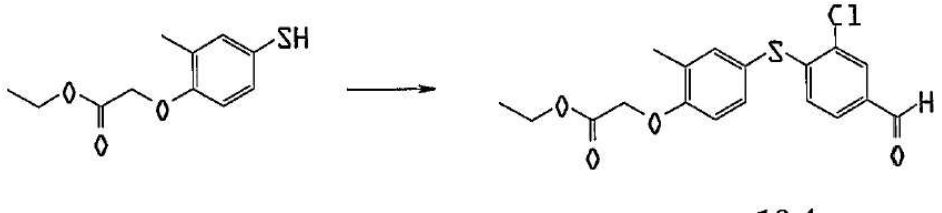
[화학식 10.2 및 10.3]



10.2 10.3

4-메르캅토-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(10.3) . 오븐에서 건조한 1L 둥근바닥 플라스크에 화합물 **10.2** (37.3g,127mmol), 미분말 주석(74,3g,626mmol), 그리고 EtOH(157mL)를 넣고, 이 용액을 0℃로 냉각하였다. 그 후, 4N HCl/디옥산(157mL,628mmol)을 0℃에서 천천히 적가하여(dropwise) 첨가 하고, 2시간 30분 동안 환류하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이 형성된 침전물을 여과내고, 300mL의 클로로포름으로 세척하였다. 모은 여과액과 세척액은 플래시 크로마토그라피(SiO_2 gel 60N, 10%AcOEt/헥산-20%AcOEt/헥산으로 용출)로 정제한 후, 옅은 노란색 오일이 될 때까지 농축하였다. 원하는 생성물만 포함하는 프랙션을 모은 후, 농축하여 무색 오일 **10.3** (26.1g)을 얻었다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$) δ 7.14(1H,d, J=1.8Hz); 7.09(1H,dd, J=2.3,8.5Hz);6.59(1H,d, J=8.4Hz);4.59(2H,s);4.25(2H,q, J=7.1Hz);3.32(1H,s);2.24(3H,s);1.29(3H.t, J=7.1Hz).

[화학식 10.3 10.4]



10.3 10.4

4-[(2-클로로-4-포르밀페닐)술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(10.4). 오븐에서 건조한 500mL 둥근바닥 플라스크에 미분말 K_2CO_3 (31.8g, 230mmol)과 무수DMF(104mL)를 넣었다. 그 후, 화합물 **10.3** (26.1g, 115mmol)의 용액과 무수 DMF(52mL) 3,4-디클로로벤즈알데히드(21.0g, 120mmol)를 90℃에서 천천히 적가하여(dropwise) 첨가하고, 1시간동안 같은 온도에서 강하게 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 468mL의 얼음물에 붓고 200mL의 AcOEt로 세번 추출하였다. 결합된 유기물을 계속하여 2X200mL의 물과 100mL의 브라인(brine)으로 씻어주고, Na_2SO_4 를 사용하여 건조하였다. 그 후 플래시 크로마토그라피(SiO_2 gel 60N, 10% AcOEt/헥산-20% AcOEt/헥산 으로 용출)로 정제시킨 후, 농축하여 노란 오일을 얻었다. 원하는 생성물만 포함하는 프랙션들을 모은 후

, 농축하여 옅은 노란 오일(34.9g)을 얻었다. ^{1}H NMR(300MHz)($CDCl_3$) δ 9.85(1H,s);7.81(1H,d, J=1.5Hz);7.50(1H,dd, J=1.8,8.1Hz);

7.37-7.35(2H,m);6.80-6,74(2H,m);4.71(2H,s);4.30(2H,q, J=7.2Hz);2.32(3H,s);

1.32(3H,t, J=7.2Hz).

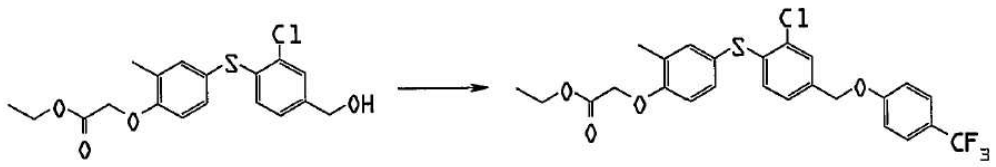
[화학식 10.4 및 10.5]



10.4 **10.5**

4-[(2-클로로-4-하이드로메틸페닐)술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(10.5). 오븐에 건조한 500mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **10.4** (34.9g,95.7mmol), EtOH(175mL) 그리고 THF(17.5mL)를 넣었다. 그 후 소디움 보로하이드라이드(1.10g, 29.1mmol)를 0°C에서 3포션으로 첨가하고, 1시간동안 강하게 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 0°C에서 463mL의 0.25N HCL에 붓고, 생성물을 200mL의 AcOEt로 세번 추출하였다. 결합한 유기화합물을 2X200mL의 물과 100mL의 브라인(brine)으로 계속하여 세척하고, Na_2SO_4를 사용하여 건조시켰다. 그 후 플래시 크로마토그라피(SiO_2 gel 60N, 20% AcOEt/헥산-30%AcOEt/헥산으로 용출)로 정화시킨 노란 오일로 농축시킨다. 원하는 생성물만 포함한 조각들을 결합시키고, 농축하여 옅은 노란 오일(33.5g)을 얻었다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$) δ 7.37(1H,d, J=1.5Hz);7.31-7.28(2H,m);7.05(1H,dd, J=1.8,8.2Hz);6.77(1H,d, J=8.2Hz);6.72(1H,d, J=8.3Hz);4.67(2H,s);4.61(2H,d, J=5.9Hz);4.28(2H,q, J=7.2Hz);2.29(3H,s);1.66(1H,t, J=5.9Hz);1.31(3H,t, J=7.2Hz).

[화학식 10.5 및 10.6]



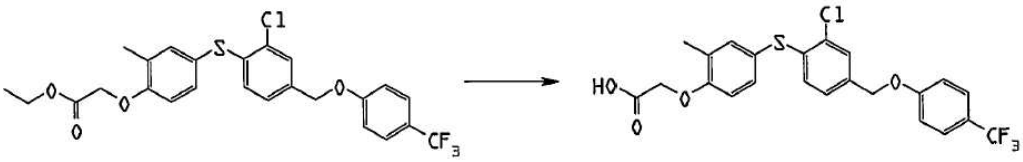
10.5 **10.6**

4-[[2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸페녹시)메틸]페닐]술파닐-2-메틸페녹시 -아세트산 에틸 에스테르(10.6) . 오븐에서 건조한 1L 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **10.5** (33.5g,91.3mmol), 4-하이드록시벤조트리플루오라이드(16.3g,101mmol), 트리페닐포스핀(28.7g,109mmol) 그리고 THF(335mL)를 넣었다. 그 후, 아조디카르복실레이트(17.0mL,110mmol)를 0°C에서 천천히 적가하여(dropwise) 첨가하고, 30분동안 실온에서 교반하며 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래시 크로마토그라피(SiO_2 gel 60N, 10%AcOEt/헥산-15%AcOEt/헥산-20%AcOEt/헥산으로 용출)로 정제하였다. 원하는 생성물만 포함한 프랙션들을 모으고, 농축하여 옅은 노란 오일(43.4g)을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz)($CDCl_3$) δ 7.54(2H,d, J=8.8Hz);7.42(1H,d, J=1.6Hz);7.34-7.30(2H,m);7.09(1H,dd, J=1.8,8.2Hz);6.99(2H,d, J=8.8Hz);

6.76-6.72(2H,m);5.00(2H,s);4.68(2H,s);4.28(2H,q, J=7.1Hz);2.29(3H,s);

1.31(3H,t, J=7.2Hz).

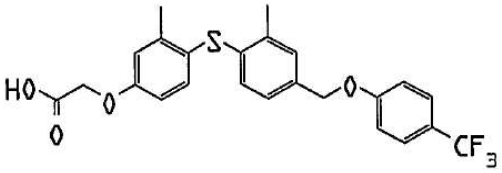
[화학식 10.6 및 10]



10.6 10

4-[[2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸페녹시)메틸]페닐]술파닐]-2-메틸페녹시-아세트산(10). 1L 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **10.6** (43.4g,84.9mmol) 그리고 EtOH(386mL)를 넣었다. 그 후, 4N NaOH(42mL,168mmol)을 천천히 적가하여(dropwise) 첨가하고, 30분동안 실온에서 교반하며 반응시켰다. 그런후 반응액을 343mL의 0.5N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 결정들을 모아서 100mL의 물로 두번 세척하고, 진공에서 건조하였다. 508mL의 AcOEt/헥산(2/8)으로 재결정하여 백색 결정의 화합물 **10** (31.1g)을 얻다. MS APSI m/e:481(M-H) ^{1}H NMR(400MHz)(DMSO-d $_6$) δ 12.98(1H,brs);7.65(2H,d, J=8.7Hz);7.58(1H,s);7.36-7.29(3H,m);7.17(2H,d, J=8.6Hz);6.96(1H,d, J=8.4Hz);6.74(1H,d, J=8.2Hz);5.14(2H,s);4.77(2H,s);2.21(3H,s)

[실시예 11]



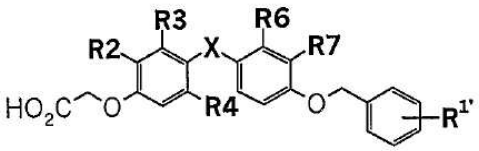
11

화합물 **11** 은 실시예 10의 방법에 따라 제조하였다. MS APSI m/e: 461(M-H). ^{1}H NMR(400MHz)(DMSO-d $_6$) δ 12.94(1H,brs);7.64(2H,d, J=8.7Hz);7.33(1H,s);7.27(1H,d, J=8.5Hz);7.20-7.10(3H,m);6.98(1H,d, J=2.8Hz);6.82(1H,dd, J=2.8,8.5Hz);6.66(1H,d, J=8.0Hz);5.10(2H,s);4.70(2H,s);2.34(3H,s);2.26(3H,s).

[실시예 13]

다음 화합물은 실시예 1,4 그리고 5에서 설명한 방법과 비슷한 방법으로 제조하였다.

[화학식 55]



[표 1]

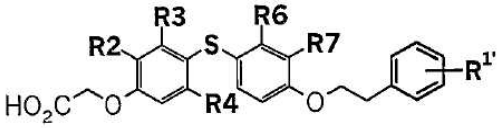
화합물	R^2	R^3	R^4	X	R^6	R^7	$R^{1'}$
13.1	Me	H	H	S	H		3-CF_3

화합물	R^2	R^3	R^4	X	R^6	R^7	$R^{1'}$
13.2	Me	H	H	SO_2	H	H	4-CF_3
13.3	Me	H	H	S	H	H	H
13.4	Me	H	H	S	-CH=CH-CH=CH-		4-CF_3
13.5	Me	H	H	S	H	Me	4-
13.6	Me	H	H	SO_2	H	Me	4-
13.7		H	H	S	H	Me	4-CF_3
13.8	Me	H	H	S	H	n-Pr	4-CF_3
13.9	H	Me	H	S	H	Me	4-CF_3
13.10	i-Pr	H	H	S	H	Me	4-CF_3
13.11	Me	H	H	S	H	i-Pr	4-CF_3
13.12	Me	H	H	S	H	Ph	4-CF_3
13.13	Me	H	H	S	H	Bn	4-CF_3
13.14	H	i-Pr	H	S	H	Me	4-CF_3
13.15	H	Me	Me	S	H	Me	4-CF_3
13.16	-$(CH_2)_4$-		H	S	H	H	4-CF_3
13.17	-$(CH_2)_4$-		H	S	H	Me	4-CF_3

[실시예 14]

다음 화합물은 실시예 1과 4에서 설명한 방법과 비슷한 방법으로 제조되었다.

[화학식 56]



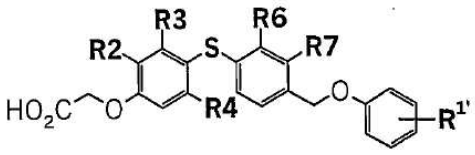
[표 2]

화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
14.1	i-Pr	H	H	H	Me	4-CF_3
14.2	n-Pr	H	H	H	Me	4-CF_3
14.3	-CH=CH-CH=CH-		H	H	Me	4-CF_3

[실시예 15]

다음 화합물은 실시예 7과 10에서 설명한 방법과 비슷한 방법에 의해 제조하였다.

[화학식 57]



[표 3]

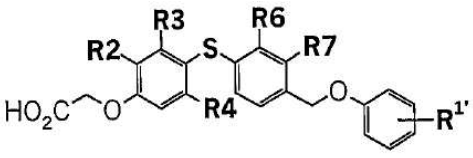
화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
[illegible]	Me	H	H	H	H	H
15.2	Me	H	H	H	H	2,6-Me_2
15.3	Me	H	H	H	H	2,6-Cl_2
15.4	Me	H	H	Me	H	4-CF_3
15.5	Me	H	H	Cl	H	3-CF_3
15.6	H	Me	H	H	H	4-CF_3
15.7	-$(CH_2)_4$-		H	H	H	4-CF_3
15.8	i-Pr	H	H	H	H	4-CF_3
15.9	n-Pr	H	H	H	H	4-CF_3
15.10	Et	H	H	H	H	4-CF_3
15.11	n-Pr	H	H	Cl	H	4-CF_3
15.12	Me	H	H	H	H	4-Me
15.13	Me	H	H	H	H	4-Et
15.14	Me	H	H	H	H	4-n-Pr
15.15	Me	H	H	H	H	4-Ph
15.16	Me	H	H	H	H	4-Ac
15.17	Me	H	H	H	H	4-i-Pr
15.18	Me	H	H	H	H	4-t-Bu
15.19	Me	H	H	H	H	4-t-Pen
15.20	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	4-CF_3
15.21	H	H	H	H	H	4-CF_3
15.22	H	Me	Me	H	H	4-CF_3

화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
[illegible]	H	Me	H	Me	H	3-CF_3
15.24	Me	Me	H	H	H	4-CF_3
15.25	Me	Me	H	H	H	3-CF_3
15.26	Me	H	Me	H	H	4-CF_3
15.27	Me	H	Me	H	H	3-CF_3
15.28	Me	H	Me	Cl	H	4-CF_3
15.29	Me	H	Me	Cl	H	3-CF_3
15.30	Me	H	H	H	H	3,4-Cl_2
15.31	Me	H	H	H	H	2,4-Cl_2
15.32	Me	H	H	H	H	3-CF_3
15.33	Me	H	H	H	H	2-CF_3
15.34	Me	H	H	H	H	4-CN
15.35	Me	H	H	H	H	4-NO_2
15.36	Me	H	H	H	H	4-Cl

[실시예 16]

다음 화합물은 실시예 7과 10에서 설명한 방법과 비슷한 방법으로 제조하였다.

[화학식 58]



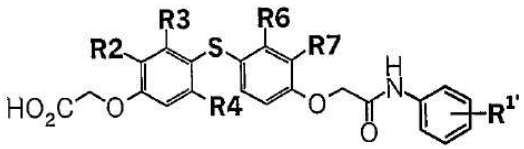
[표 4]

화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
16.1	Me	H	H	H	H	4-Cl
16.2	Me	H	H	H	H	

[실시예 17]

다음 화합물은 발명의 도 11에서 개요된 방법에 의해 제조하였다.

[화학식 59]



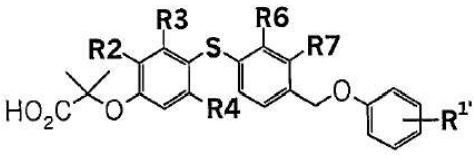
[표 5]

화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
17.1		H	H	H	Me	H
17.2	-CH=CH-CH=CH-		H	H	Me	H
17.3	n-Pr	H	H	H	Me	H
17.4	i-Pr	H	H	H	Me	H

[실시예18]

다음 화합물은 실시예 10에서 설명된 방법과 비슷한 방법으로 제조하였다.

[화학식 59중단]



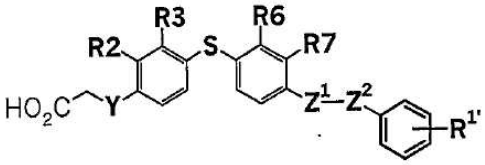
[표 6]

화합물	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	$R^{1'}$
18.1	Me	H	H	H	H	4-CF_3
18.2	Me	H	H	H	H	3-CF_3

[실시예 19]

다음 화합물은 실시예 7에서 설명되고 도 6과 7에서 개요된 방법과 비슷한 방법으로 제조하였다.

[화학식 59하단]



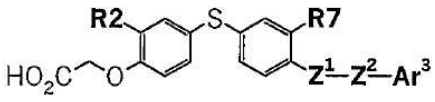
[표 7]

화합물	Y	R^2	R^3	R^6	R^7	Z^1	Z^2	$R^{1'}$
19.1	CH_2	H	H	H	H	O	CH_2	4-CF_3
19.2	O	Me	H	H	Me	-CH=CH-		4-CF_3
19.3	CH_2	Me	H	H	H	O	CH_2	4-CF_3
19.4	O	Me	H	H	H	CH_2	S	H

[실시예20]

다음 화합물은 실시예 1,7 그리고 10에서 설명한 방법과 비슷한 방법으로 제조하였다.

[화학식 60]



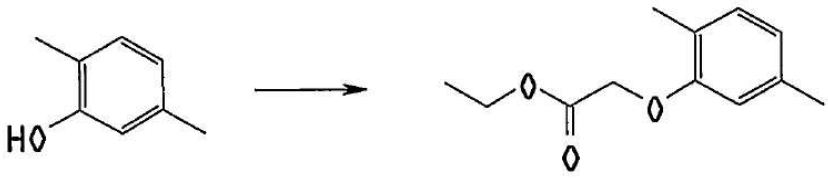
[표 8]

화합물	R^2	R^7	Z^1	Z^2	Ar^3
20.1	Me	H	CH_2	O	
20.2	Me	H	CH_2	O	
20.3	Me	H	CH_2	O	
20.4	Me	H	CH_2	O	
20.5	Me	Me	O	CH_2	
20.6	Me	Me	O	CH_2	
20.7	Me	Me	O	$(CH_2)_2$	
20.8	Me	Me	O	CH_2	

[실시예 21]

이 실시예는 2,5-디메틸-4-[[2-메틸-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)메틸]술파닐]페녹시-아세트산(**21**)의 제조 방법을 설명한다.

[화학식 21.1]

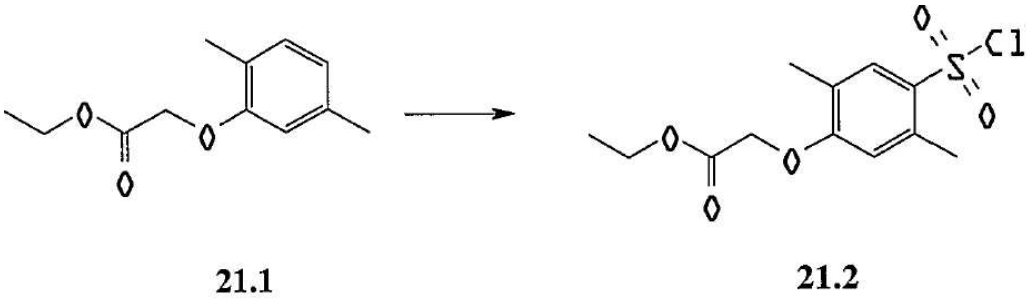


21.1

2,5-디메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(21.1) . 이 제목의 화합물은 출발물질로서 2,5-디메틸페놀을 사용하여 화합물 **10.1** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라서 제조하였다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$) δ 7.03(1H,d, *J*=7.5Hz);6.72(1H,d, *J*=7.5Hz);6.52(1H,s);4.62(2H,s);4.27(2H,q, *J*=7.1Hz);2.30(3H,s);2.25(3H,s);1.30(3H,t, *J*=7.1

Hz).

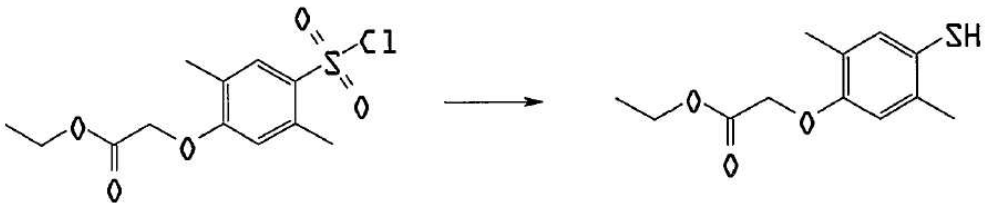
[화학식 21.1 및 21.2]



21.1 21.2

4-클로로술포닐-2,5-디메틸페녹시-아세트 에틸 에스테르(21.2) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 21.1을 사용하여 화합물 10.2을 조제하기위해 설명된 방법에 따라 제조되었다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$)δ7.86(1H,s);6.61(1H,s);4.74(2H,s);4.30(2H,q, J=7.1Hz);2.71(3H,s);2.31(3H,s);1.32(3H,t, J=7.1Hz).

[화학식 21.2 및 21.3]

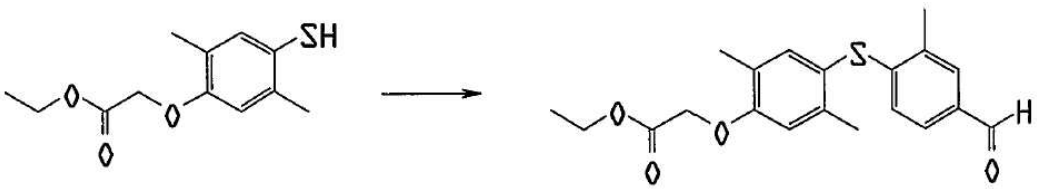


21.2 21.3

2,5-디메틸-4-메르캅토페녹시-아세트-산 에틸 에스테르(21.3). 이 제목의 화합물은 출발물질로써 화합물 21.2를 사용하여 화합물 10.3을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR(300MHz)($CDCl_3$)δ7.11(1H,s);6.54(1H,s);4.59(2H,s);4.26(2H,q, J=7.2Hz);

3.10(1H,s);2.29(3H,s);2.21(3H,s);1.30(3H,t, J=7.2Hz).

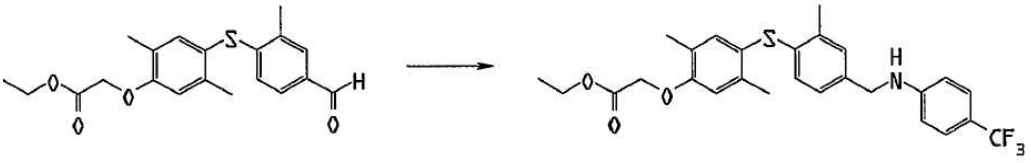
[화학식 21.3 21.4]



21.3 21.4

4-[(4-포르밀-2-메틸페닐)술파닐]-2,5-디메틸페녹시-아세트산 에틸 에스테르(21.4) . 이 제목의 화합물은 출발물질로써 화합물 **21.3** 과 4-클로로-3-메틸 벤잘디하이드를 사용하여 화합물 **7.1** 을 제조하기 위한 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$)δ9.86(1H,s);7.62(1H,s);7.44(1H,d, J=8.1Hz);7.33(1H,s);6.70(1H,s);6.62(1H,d, J=8.1Hz);4.68(2H,s);4.29(2H,q, J=7.1Hz);2.46(3H,s);2.29(3H,s);2.26(3H,s);1.32(3H,t, J=7.1Hz).

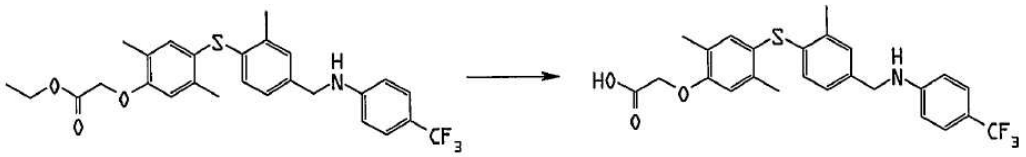
[화학식 21.4 21.5]



21.4 21.5

2,5-디메틸-4-[[2-메틸-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)메틸]페닐]술파닐]-페녹시-아세트산 에틸 에스테르(21.5) . $CHCl_3$ (135mL) 화합물 **21.4** (13.5g,37.7mmol) 용액을 교반하면서, 이 용액에 연속적으로 4-(트리플루오르메틸)아닐린(6.07g,37.7mmol)과 AcOH(3.24mL)를 넣었다. 30분동안 실온에서 교반한 후에, 반응을 0℃까지 냉각시키고, 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드(12.0g, 56.6mmol)을 첨가하고, 3시간동안 실온에서 교반하며 반응시켰다. 반응혼합물을 얼음물 150mL에 붓고 생성물을 50mL$CHCl_3$ 로 세번 추출하였다. 유기 화합물을 계속하여 150mL의 액상 $NaHCO_3$ 와 150mL의 브라인(brine)으로 세척한 후, $MgSO_4$ 를 사용하여 건조하고, 플래시 크로마토그라피(SiO_2 gel 60N, 10%EtOA/헥산-20%EtOA/헥산으로 용출)로 정제하고 농축하여 노란 오일을 얻었다. 원하는 생성물만을 포함하는 프랙션들을 모은 후, 농축하여 노란 무색 고체(18.7g)를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz)($CDCl_3$) δ 7.38(2H,d, *J*=8.5Hz);7.20(1H,s);7.14(1H,s);6.97(1H,d, *J*=8.1Hz);6.70-6.50(4H,m)4.66(2H,s);4.40-4.20(5H,m);2.38(3H,s);2.30(3H,s);2.22(3H,s);1.31(3H,t, *J*=7.1Hz).

[화학식 21.5 21]



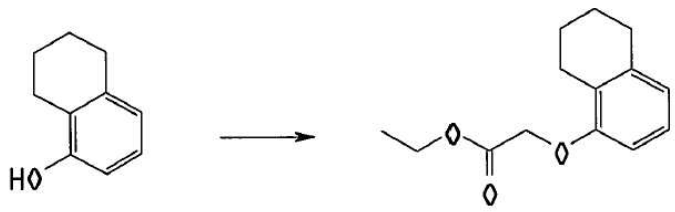
21.5 21

2,5-디메틸-4-[[2-메틸-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)메틸]페닐]술파닐]-페녹시-아세트산(21) . 이 제목의 화합물은 출발물질로써 화합물 **21.5** 를 사용하여, 화합물 **7** 을 제조하기위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. MS APSI m/e:474(M-H). ^{1}H NMR (400 MHz)(DMSO-d_6) δ 12.86(1H,brs);7.33(2H,d, *J*=8.6Hz);7.21(1H,s);7.12(1H,s);7.05(1H,d, *J*=8.1Hz);6.87(1H,s);6.85(1H,t, *J*=5.6Hz);6.65(2H,d, *J*=8.6Hz);6.62(1H,d, *J*=8.1); 4.72(2H,s);4.22(2H,d, *J*=5.6Hz);2.30(3H,s);2.23(3H,s);2.11(3H,s).

[실시예 22]

이 실시예는 (4-{2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)-메틸]-페닐술파닐}-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일록시)-아세트산(**22**)의 제조를 설명한다.

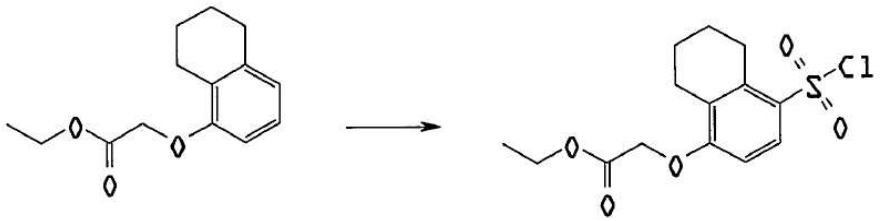
[화학식 22.1]



22.1

(5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르(22.1) . 이 제목의 화합물은 출발물질로써 5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프톨을 사용하여 화합물 **10.1** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300MHz)($CDCl_3$) δ 7.02(1H,t, *J*=7.7Hz);6.73(1H,d, *J*=7.3Hz);6.51(1H,d, *J*=8.1Hz);4.61(2H,s);4.26(2H.q, *J*=7.3Hz);2.77-2.73(4H,m);1.81-1.76(4H,m);1.30(3H,t, *J*=7.3Hz).

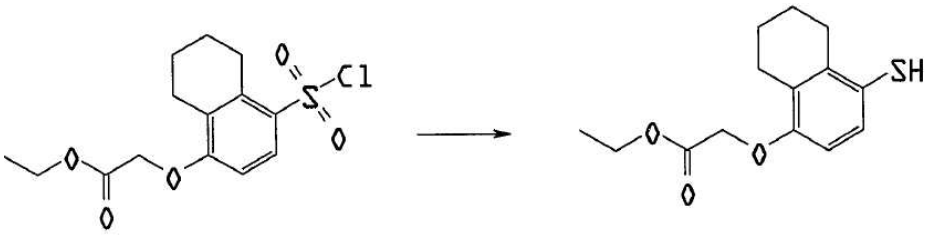
[화학식 22.1 22.2]



22.1 22.2

(4-클로로술포닐-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르 (22.2) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.1** 을 사용하여 화합물 **10.2** 를 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조되었다. ^{1}H NMR (400MHz)($CDCl_3$) δ 7.93(1H,d, *J*=8.9Hz);6.62(1H,d, *J*=9.0Hz);4.73(2H,s);4.29(2H,q, *J*=7.1Hz);3.27-3.24(2H,m);2.81-2.78(2H,m);1.85-1.82(4H,m);1.32(3H,t, *J*=7.2Hz).

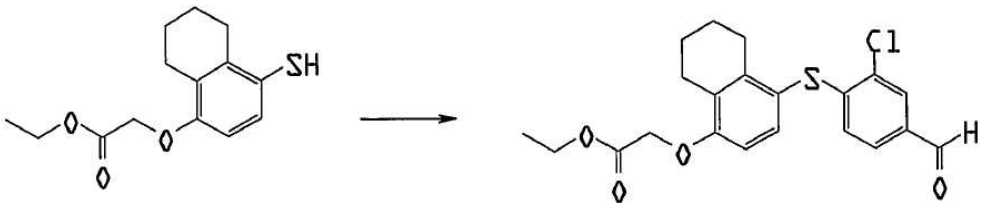
[화학식 22.2 및 22.3]



22.2 22.3

(4-메르캅토-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르 (22.3). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.2** 를 사용하여 화합물 **10.3** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조된다. ^{1}H NMR (300MHz)($CDCl_3$) δ 7.11(1H,d, *J*=8.5Hz);6.46(1H,d, *J*=8.4Hz);4.59(2H,s);4.26(2H,q, *J*=7.1Hz);3.10(1H,s);2.76-2.65(4H,m);1.82-1.74(4H,m);1.30(3H,t, *J*=7.1Hz).

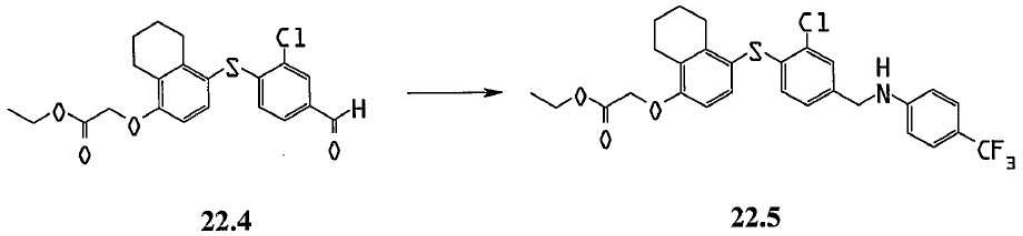
[화학식 22.3 및 22.4]



22.3 22.4

[4-(2-클로로-4-포르밀-페닐술파닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일 옥 시]-아세트산 에틸 어스테르(22.4) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.3** 과 3,4-디클로로벤잘디하이드를 사용하여 화합물 **10.4** 를 제조하기 위해 설명한 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (300MHz)($CDCl_3$) δ 9.84(1H,s);7.82(1H,d, *J*=1.8Hz);7.49(1H,dd, *J*=1.8,8.4Hz);7.40(1H,d, *J*=8.4Hz);6.64(1H,d, *J*=8.4Hz);6.59(1H,d, *J*=8.0Hz);4.70(2H,s);4.30(2H,q, *J*=7.0Hz);2.82-2.70(4H,m);1.77-1.70(4H,m);1.32(3H,t, *J*=7.0Hz).

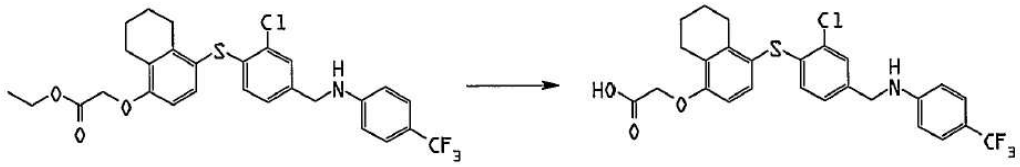
[화학식 22.4 및 22.5]



22.4 22.5

(4-{2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)-메틸]-페닐술파닐}-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르(22.5). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.4** 를 사용하여 화합물 **21.5** 를 제조하기위해 설명한 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR(300 MHz)(CDCl$_3$)δ7.38(2H,d, J=8.6Hz);7.34(1H,d, J=8.6Hz);7.33(1H,s);6.99(1H,dd, J=1.5,7.9Hz);6.58(3H,d, J=7.1Hz);6.49(1H,d, J=8.2Hz);4.67(2H,s);4.37(1H,brt);4.28(2H,q, J=7.2Hz);4.28(2H,d, J=4.5Hz);2.78-2.74(4H,m);1.74-1.72(4H,m);1.31(3H,t, J=7.1Hz).

[화학식 22.5 및 22.6]



22.5 **22**

(4-{2-클로로-4-[(4-트리플루오르메틸-페닐아미노)-메틸]-페닐술파닐}-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시)-아세트산(22) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.5** 를 사용하여 화합물 **7** 을 제조하기 위해 설명한 방법에 따라 제조하였다. MS APSI m/e:520(M-H). ^{1}H NMR (400MHz)(DMSO-d$_6$)δ13.03(1H,brs);7.43(1H,s);7.35(2H,d, J=8.6Hz);7.31(1H,d, J=8.5Hz);7.16(1H,d, J=8.2Hz);6.98(1H,t, J=6.0Hz);6.78(1H,d, J=8.6Hz);6.64(2H,d, J=8.6Hz);6.48(1H,d, J=8.2Hz);4.75(2H,s);4.26(2H,d, J=5.9Hz);2.66-2.63(4H,m);1.66-1.65(4H,m).

[실시예 23]

이 실시예는 {4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)-페닐술파닐]-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시}-아세트산(**23**).

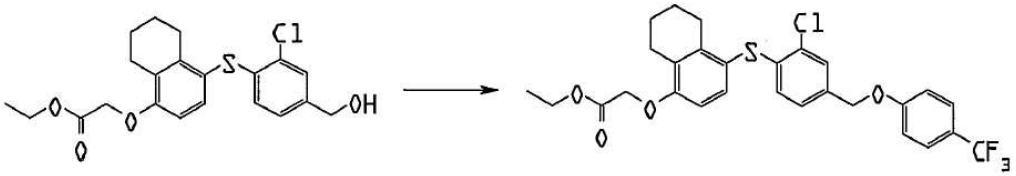
[화학식 23.4 및 23.1]



23.4 **23.1**

[4-(2-클로로-4-하이드록시메틸-페닐술파닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈 렌-1-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르(23.1) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **23.4** 를 사용하여 화합물 **10.5** 를 제조하기위해 설명한 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz)(CDCl$_3$)δ7.37(1H,d, J=1.6Hz);7.35(1H,d, J=8.4Hz);7.02(1H,dd, J=1.6,8.2Hz);6.59(1H,d, J=8.4Hz);6.52(1H,d, J=8.2Hz);4.67(2H,s);4.60(2H,s);4.29(2H,q, J=7.1Hz)2.80-2.72(4H,m);1.75-1.69(4H,m);1.32(3H,t, J=7.1Hz).

[화학식 23.1 및 23.2]

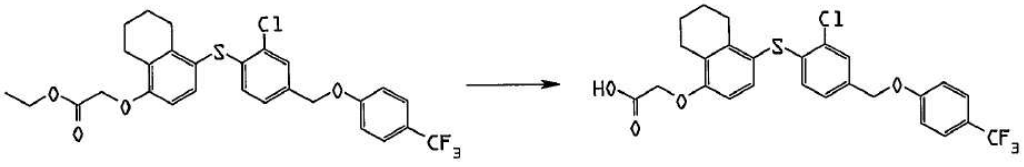


23.1 **23.2**

{4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)-페닐술파닐]-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시}-아세트산 에틸 에스테르(23.2). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **23.1** 을 사용하여, 화합물 **10.6** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz)(CDCl$_3$)δ 7.54(2H,d, J=8.7Hz);7.42(1H,d, J=1.7Hz

);7.37(1H,d. J=8.5Hz);7.06(1H,dd, J=1.8,8.2Hz);6.99(2H,d, J=8.7Hz);6.59(1H,d, J=8.5Hz);6.52(1H,d, J=8.2 Hz);4.99(2H,s);4.68(2H,s);4.29(2H,q, J=7.1Hz);2.80-2.73(4H,m);1.76-1.70(4H,m);1.32(3H,t, J=7.2Hz).

[화학식 23.2 및 23]



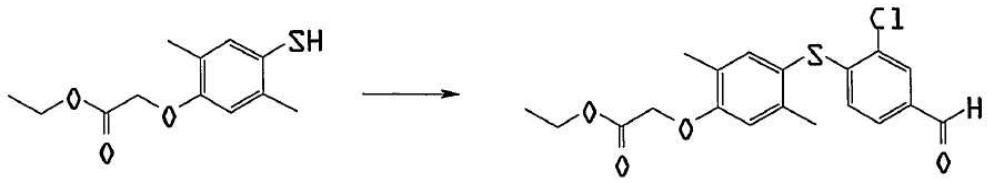
23.2 23

{4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)-페닐술파닐]-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일옥시}-아세트산(23) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **23.2** 를 사용하여 화합물 **7** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. MS APSI m/e: 521(M-H). ^{1}H NMR(400 MHz)(DMSO-d_6)δ13.04(1H,brs);7.66(2H,d,J=8.8 Hz);7.59(1H,d,J=1.6Hz);7.37(1H,d,J=8.5Hz);7.29(1H,dd,J=1.6,8.2Hz);7.17(2H,d,J=8.6Hz);6.81(1H,d,J=8.6Hz);6 .51(1H,d,J=8.2Hz);5.12(2H,s);4.77(2H,s);2.67-2.64(4H,m);1.67-1.66(4H,m).

[실시예 24]

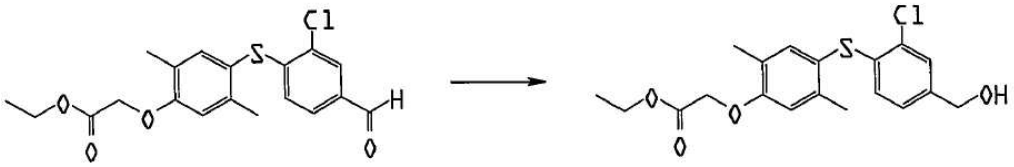
이 실시예는 {4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)-페닐술파닐]-2,5-디메틸-페녹시}-아세트산(**24**)의 제조를 설명한다.

[화학식 22.3 및 24.1]



[4-(2-클로로-4-포르밀-페닐술파닐)-2,5-디메틸-페녹시]-아세트산 에틸 에스테르(24.1). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **22.3** 과 3,4-디클로로벤잘디하이드를 사용하여 화합물 **10.4** 를 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR(400MHz)(CDCl$_3$)δ9.85(1H,s);7.82(1H,d, J=1.7Hz);7.49(1H,dd, J=1.7,8.2Hz);7.36(1H ,s);6.70(1H,s);6.58(1H,d, J=8.2Hz);4.71(2H,s);4.31(2H,q, J=7.1Hz);2.31(3H,s);2.27(3H,s);1.33(3H,t, J=7.1H z).

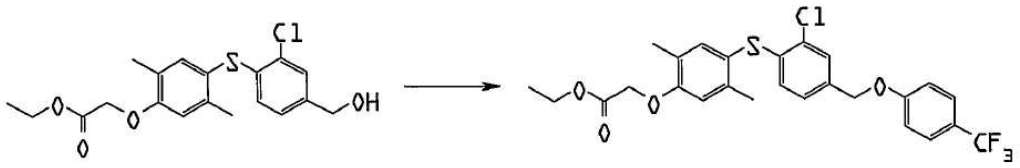
[화학식 24.1 및 24.2]



24.1 24.2

[4-(2-클로로-4-하이드록시메틸-페닐술파닐)-2,5-디메틸-페녹시]-아세트산 에틸 에스테르(24.2). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **24.1** 을 사용하여 화합물 **10.5** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz)(CDCl$_3$)δ7.36(1H,d, J=1.6Hz);7.33(1H,s);7.01(1H,dd, J=1.9,8.1Hz);6.67(1H,s);6.50(1H,d, J=8.2Hz);4.68(2H,s);4.60(2H,s);4.30(2H,q. J=7.2Hz);2.31(3H,s);1.67(1Hz,brs);1.32(3H,t, J=7.2Hz).

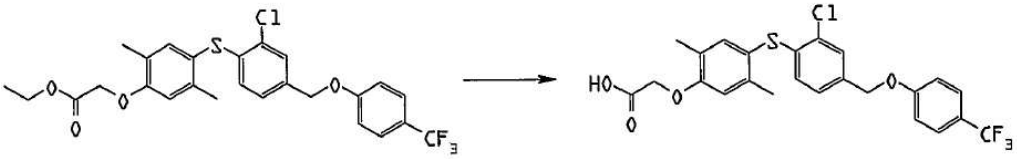
[화학식 24.2 및 24.3]



24.2 24.3

{4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)-페닐술파닐]-2,5-디메틸-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르(24.3) . 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **24.2** 를 사용하여 화합물 **10.6** 을 제조하기 위해 설명한 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR(400MHz)($CDCl_3$) δ 7.54(2H,d, *J*=8.8Hz);7.42(1H,d. *J*=1.6Hz);7.34(1H,s);7.06(1H,dd, *J*=1.8,8.2Hz);6.99(2H,d, *J*=8.7Hz);6.67(1H,s);6.51(1H,d, *J*=8.2Hz);4.99(2H,s);4.68(2H,s);4.30(2H,q, *J*=7.1Hz);2.31(3H,s);2.25(3H,s);1.32(3H,t, *J*=7.2Hz).

[화학식 24.3 및 24]



24.3 24

{4-[2-클로로-4-(4-트리플루오르메틸-페녹시메틸)- 페닐술파닐]-2,5-디메틸-페녹시}-아세트산(24). 이 제목의 화합물은 출발물질로 화합물 **24.3** 을 사용하여, 화합물 **7** 을 제조하기 위해 설명된 방법에 따라 제조하였다. MS APS I m/e:495(M-H). ^{1}H NMR(400MHz)(DMSO-d_6) δ 12.97(1H,brs);7.66(2H,d, *J*=8.8Hz);7.59(1H,d. *J*=1.5Hz);7.35(1H,s);7.28(1H,dd, *J*=1.4,8.0Hz);7.17(2H,d, *J*=8.8Hz);6.97(1H,s);6.49(1H,d, *J*=8.0Hz);5.12(2H,s);4.78(2H,s);2.24(3H,s);2.17(3H,s).

[실시예 29]

이 실시예는 발명 화합물을 평가하는데 쓰였거나 쓰일 수 있는 인 비트로 분석을 설명한다.

일시적 트랜스펙션 분석

CV-1 세포를 트랜스펙션되기 16-24시간전에 96-웰 플레이트(Costar)에 한 웰 당 24000세포의 농도로, 10%의 차콜(charcoal)로 벗겨낸 우혈청(HyClone)으로 보충된 DME배지에 플레이트하였다. 대략 16ng의 루시페라제 수용체 플라스미드, 8ng의 제어 베타-갈락토시다아제 발현 벡터(pCMVβ,Clontech), 그리고 2-8ng의 PPAR발현 플라스미드를 10μL의 OptiME배지(GIBCO BRL)용량에 한 웰당 총 80ng로 전달 DNA(pBluescript,Stratagene))와 섞었다. 10μL의 OptiME 배지와 0.7μL의 LipoFectamine(GIBCO BRL)을 포함하는 두번째 혼합을 상기 혼합물에 첨가하였다. 30분동안 배양(incubation)후에, 추가의 OptiME 배지 80μL를 첨가하고, 그 후 그 결과용액을 셀에 넣었다. 16시간후에 배지를 10% 디리피데이트 된(dilipidated) 우태아혈청(Sigma)과 시험 화합물[10μM에서 0.1nM의 범위로 농축]로 보충된 DME배지로 교환했다. 추가적으로 24시간동안 배양(incubation)후 세포를 용해시키고 루시페라아제와 베타-갈락토시다아제의 활성을 측정했다. 루시페라아제 활성도는 내부표준물질로 코트란스펙트된(cotransfected) pCMVβ로 부터 유래한 베타-갈락토시다이제를 사용하여 트란스펙션 효율로 표준화하였다.

플라스미드

DR1$_{3x}$ tk-luc 수용체 플라스미드는 pGL3 반디불이 루시페라아제 수용체 플라스미드안에 있는 미니멀 헤르페스 심플렉스 티미딘 키나아제 프로모터의 업스트림(upstream)에 삽입된 동일 반복 배열1(DR1) PPAR 반응 인자[TATCAAGGTCAAAGGTCATATAG]의 복제를 세개 포함한다(Invitrogen).

G5 tk-luc은 pGL3 반딧불이 루시페라아제 수용체 플라스미드안에 있는 미니멀 헤르페스 심플렉스 티미딘 키나아제 프로모터의 업스트림(upstream)에 삽입된 GAL4결합부위의 5개의 복제를 포함한다.

pSG5huPPARδ과 pSG5muPPARδ은 발현 벡터 pSG5(Stratagene)안으로 삽입된 인간과 쥐 PPARδ유전자의 뉴클레오티드 순서를 포함한다.

적절한 GAL4 DNA결합 도메인 클로닝 벡터의 GAL4 DNA의 C-터미날에 삽입된 사람 PPARα과 사람PPARγ의 리간드 결합 도메인을 인코딩한 뉴클레오티드 시퀀스를 포함하는 플라스미드는 기존의 기술을 사용하여 제조할 수 있다.

결합분석

신틸레이션 프록시미티 어세이(SPA)를 사용하여, PPARα,PPARγ또는 PPARδ에 결합하는 화합물의 능력을 시험할 수 있다. 이트륨 실리케이트 SPA 비즈(Amersham)로 덧씌운 폴리라이신은 200ng 비즈(beads)를 40μL 분석 완충제[20mM 포스페이트 완충제 pH7.1,50mM 소디움 클로라이드, 2mMEDTA, 10%(v/v)글리세롤, 그리고 2mM3-[(3-콜라미도프로필)-디메틸라모니오]-1-프로판술포네이트(CHAPS)]에 첨가함으로써 가공할 수 있다. 80-280ng의 GST-PPAR단백질을 비즈 슬러리에 첨가하고, 혼합물을 4℃에서 2시간동안 배양했다. 40μL의 비즈 슬러리는 10μL의 시험 화합물 용액(10μM에서 0.1nM의 범위로 농축)에 첨가될 수 있다. 실온에서 한 시간동안 배양을 한 후, 분석 완충제안의 20-40nM의 라디오리간드 용액 50μL가 첨가 될 수 있다.

라디오리간드

PPARδ과 PPARα결합 분석을 위해, 라디오라벨이 된(radiolabeled) 2-(4-(3-(1-((2-클로로-6-플루오르-페닐)에틸)-3-(2,3-디클로로페닐)우레이도)프로페닐)페녹시)-2-메틸프로피온 산(Brown *et al.* (1997)C *hem.Biol.* **12** :909-918)가 사용될수 있다. PPARγ결합 분석을 위해, 라디오라벨이 된 5-{4-[2-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온(U.S Patent No.5,902,726 에 설명되어있다)이 사용 될 수 있다.

단백질

GST-PPARα와 GST-PPARγ를 위해, PPARα의 아미노산 167-468과 PPARγ의 아미도산 175-475가 인코딩된 cDNA가 각각 박테리아의 발현 벡터 pGEX 2T(Pharmacia)에 삽입될 수 있다. GST-PPARδ를 위해서는, 아미노산 138-440이 박테리아 발현 벡터 pGEX 6P-1(Pharmacia)에 삽입될 수 있다. GST-PPAR 리간드 결합 도메인 단백질은 BL21(DE3)세포에(stratagene) 발현될 수 있다.

iNOS 억제 분석

쥐의 마크로파지 셀 라인(J774) 안의 iNOS 발현을 유도하기 위해 리포폴리사카라이드(LPS)를 사용하여 iNOS의 활성도 그리고/또는 발현을 금지하는 단백질의 능력을 시험할 수 있다. 예를들어, International Publication No.WO 02/28434 to Buchan *et al* 을 참조하시오.

iNOS 활성도의 측정

LPS-유도된 iNOS 활성도는 다음 분석 조건을 사용하여 측정될수 있다:J774세포를 사용하기 24시간 전에 암실에서 깨끗한 바닥의 96-웰플레이트에 한 웰당 35000-50000수천만 세포의 밀도로 씨드한다(seed). 세포배양(culture)과 약물 희석은 우태아혈청(10%), 글루타민(2mM), 페니실린(100u/mL), 스트렙토마이신(100μg/mL)을 포함하는 DMEM(이글 배지의 Dulbecco의 변형)로 구성되는 완전 배지에서 행해진다. J774 세포는 사용하기 전 6시간동안, 그리고 LPS첨가후 24시간동안 PPARδ 활성제나 운반체로 선처리 한다. LPS첨가후 24시간에, iNOS활성도는 다음 방법을 사용하여 측정된다:세포배양 배지/약물 희석을 제거하고 세포는 D-PBS(포스페이트 완충액 염수의 Dulbecco의 변형)로 씻어낸다. 그러고 난후 D-PBS를 제거하고 DAF-2(4,5-디아미노플루오레세인;5μM)와 L-아르지닌(500μM)을 포함하는 D-PBS로 대체한다. 3시간동안 37℃에서 배양한 후, 485nmn 여기 파장과 530nm의 방출 파장에서 각 웰의 플루오레센스(fluorescence)를 측정한다. iNOS 활성을 유도하기위한 LPS의 능력은 그 다음 PPARδ 활성제의 존재와 부존재에서 계산된다.

iNOS mRNA의 억제 측정

LPS-유도된 iNOS mRNA의 발현은 다음 분석 조건을 이용하여 측정될 수 있다:J774세포는 사용하기 24시간전에 6-웰 플레이트(10^6 세포/웰)에 플레이트한다. 세포는 LPS를 첨가하기 전에 6시간동안 PPARδ활성제 제어 배지로 선처리 하고, 더 24시간동안 PPARδ 활성제/제어와 함께 배양한다. 이배양의 단계 끝에 배양 배지를 흡입하여 제거하고, 세포를 D-PBS로 씻어낸다. D-PBS제거후 총 세포의 RNA는 상업적으로 구입가능 한 RNA 분리 키트를 사용하여 각 표본으로부터 분리시킬 수 있다.첫번째 가닥 cDNA 합성은 AMV 역전사(RT)시스템으로 공급되는 각 지시에 따라 수행된다. RNA의 부분표본(100ng)은 $MgCl_2$ (5mM),Tris-HCL(10mM;pH8.8),KCl(50mM),Triton X-100(0.1%).dNTP(1mM),rRNasin(1U/μL),AMV 역전사효소(0.75U/μL), 올리고$(dT)_{15}$ (25ng/μL)를 포함하는(최종 농축) 혼합물에 첨가한다. 그 결과 혼합물을 30분동안 42℃의 열 사이클러(cycler)에서 배양하고,그 뒤 15분동안 95℃로,최종적으로 4℃로, 저장을위해 냉장고(-20℃)에 운반될 때까지 배양한다.

PCR에서 사용하기 위해서, International Publication No.WO 02/28434 to Buchan에서 사용하는 것과 같이 쥐 iNOS 센스,쥐 iNOS 안티-센스,쥐 GAPDH 센스와 쥐 GAPDH 안티센스 시동물질 세트를 사용할 수 있다. PCR은 5㎕의 RT 반응, iNOS/GAPDH(0.4pmol/㎕)를 위한 센스와 안티센스, dNTPs(160mM), KCL(50mM). Tris-HCl(10mM;pH9.0), Triton X-100(0.1%), $MgCl_2$ (2mM) 그리고 Taq DNA 폴리머라제 (0.04U/㎕)(최종 농축)를 포함하는 50-㎕ 반응 볼륨에서 수행될 수 있다. PCR은 다음 조건을 사용하여 열 사이클러에서 수행할수 있다:60초동안 95℃, 그다음 30초 동안 94℃의 28사이클,60초동안 55℃, 90초동안 72℃. 다음 최종 5분동안 72℃ 확장 단계 다음에 표본은 아가로스젤에서 분석될때까지 4℃에서 보존된다. 농도 계측에 의한 sybr-green-stained 젤 분석법을 Storm fluorimager 시스템(Molecular Devices)을 사용하여 수행한다.

TNF 억제 측정

LPS-유도된 iNOS 활성도와 TNF발현은 다음 분석 조건을 사용하여 측정될 수 있다:J774 세포는 깨끗한 바닥의 96-웰 플레이트에 암실에서 한 웰당 35000-50000수천만 세포의 농도로 씨드한다. 세포배지와 약물 희석은 우태아혈청(10%), 글루타민(2mM), 페니실린(100u/mL) 그리고 스트렙토마이신(100㎍/mL)을 포함하는 DMEM(이글 배지의 Dulbecco의 변형)을 구성하는 완전배지에서 수행된다. J774세포는 6시간 전에 PPARδ활성제나 운반체로 선처리하고 LPS첨가후 잇따라 24시간동안 선처리한다. LPS첨가후 24시간에 iNOS활성도는 다음 방법을 사용하여 측정한다: 세포배지 배양/약물 희석물은 TNF농축 측정을 위해 제거하고, 상업적으로 구입가능 한 ELISA를 이용하여 양을 잰다. 세포는 D-PBS로 씻어낼수 있다. 그런후 D-PBS는 제거하고 DAF-2(4,5-디아미노플루오레이신;5㎕M)와 L-아르기닌(500㎕M)를 포함하는 D-PBS로 대체한다.

[실시예 30]

이 실시예는 발명 화합물을 평가하기 위해 사용되는 생체내 분석을 설명한 다.

<u>고콜레스테롤이 공급된 쥐에 있어서 HDL 콜레스테롤 분석</u>

숫컷 Sprague-Dawley 쥐(BW:100-120g)에게 고콜레스테롤사료(1.25%콜레스테롤, 0.5%콜릭산 그리고 10% 코코넛 오일)를 14일동안 공급했다. 이 동물은 마지막 7일동안은 하루에 한번씩 0.5%메틸셀룰로오스로 현탁시킨 시험 화합물을 경구로 투여하였다. 시험 화합물의 전형적인 투여는 1-30mg/kg/day이였다.

처리 7일 후에, 혈청 HDL 콜레스테롤 농축은 테일 블리드(tail bleed)를 통해 얻어진 혈액으로 결정된다. HDL 콜레스테롤결정은 히타치7170 자동 분석기에서 수행되어 진다. 선택된 발명 화합물의 데이터는 표9에 요약되어 있다.

[표 9]

선택된 발명 화합물에 따라 결정된 혈청 HDL 콜레스테롤 레벨(증가된 %)

화합물	30mg/kg에서 증가된 %
1	++
2	+/-
3	+
4	++
5	+
6	++
7	+
8	+/-
9	+
10	+
11	++
21	++
22	+
25	+/-
26	+

화합물	30mg/kg에서 증가된 %
27	+

++ 100%이상증가된 표시
+ 100%나 그이하 표시

HDL비율에 관련된 혈청 HDL콜레스테롤 레벨(증가된 %)

전달체와 관련있는 증가는 다음과 같이 계산했다

$$\frac{\text{시험화합물 HDL 콜레스테롤(mg/dl)} - \text{전달체HDL 콜레스테롤(mg/dl)}}{\text{vehicle HDL cholesterol (mg/dl)}} \times 100$$

이 명세서에서 인용한 모든 간행물과 특허 출원서는 각각의 개별적인 간행물이나 특허 출원서가 명확하고 개별적으로 참조문서에 의해 편입되어 있는것으로 표시한 것처럼 참조문서에 의해 이 글에 편입되어 있다. 앞으로 발명의 명확한 이해를 목적으로한 설명과 예시의 방식에 의해 어느 정도 자세하게 기술되어 갈 지라도, 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명으로부터 다음의 청구항의 범위나 사상으로부터 벗어남이 없이 일정 변화와 변형을 가할 수 있음은 곧 명백해 질 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2 는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2 는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2 는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3 는 아릴(aryl); R1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a 와 R^b 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수이나, 하기 화합물은 3-아미노-4-[4-(페닐메톡시)페녹시]페녹실아세트산, 4-[3,5-디요도-4-(페닐메톡시)페녹시]-3,5-디요도벤젠프로판산 또는 4-[4-(벤질옥시)-3-요도페녹시]-3,5-디요도하이드로신남산은 아닌 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그.

$$R^1O_2C\text{–}CR^aR^b\text{–}Y\text{–}Ar^1\text{–}X\text{–}Ar^2\text{–}Z^1\text{–}Z^2\text{–}Ar^3$$

Ia

청구항 2.

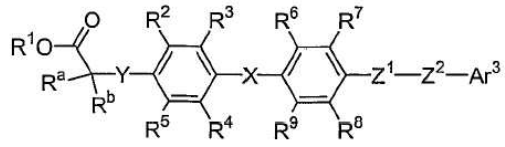
제 1항에 있어서, 상기 화합물에서 Ar^1 와 Ar^2 는 각기 벤젠(benzene), 나프탈렌(naphthalene), 피롤(pyrrole), 이미다졸(imidazole), 피라진(pyrazine), 옥사졸(oxazole), 티아졸(thiazole), 퓨란(furan), 티오펜(thiophene), 피리딘(pyridine), 피리미딘(pyrimidine), 벤조티아졸(benzothiazole), 벤즈이미다졸(benzimidazole), 인돌(indole), 이소퀴놀린(isoquinoline) 및 퀴놀린(quinoline)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, Ar^3 는 페닐, 나프틸, 피롤일(pyrrolyl), 이미다졸일(imidazolyl), 피라지닐, 옥사졸일, 티아졸일(thiazolyl), 푸릴(furyl), 싸이에닐(thienyl), 피리딜, 피리미딜, 벤조티아조릴, 벤조이미다졸일, 인돌일(indolyl), 이소퀴놀일(isoquinolyl) 및 퀴놀일로부터 선택된 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^1 와 Ar^2 가 벤젠인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항에 있어서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 는 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 선택적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고, 선택적으로 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 으로 구성된 군으로부터 선택된 두 인접한 R 그룹들은 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 그들이 붙어 있는 탄소원자들과 결합할 수 있는 하기 화학식(Ib)를 갖는 화합물.



Ib

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 O, Z^1이 O, Z^2가 CH_2, Ar^3가 비치환된 페닐인 경우에는 Y가 O 또는 CH_2가 아닌 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제4항에 있어서, 상기 화합물은 R^a와 R^b가 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

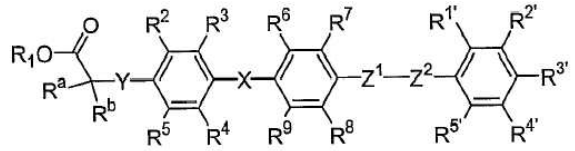
제4항에 있어서, 상기 화합물은 치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 이미다졸일(imidazolyl), 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 옥사졸일, 치환된 또는 비치환된 티아졸일(thiazolyl), 치환된 또는 비치환된 푸릴(furyl), 치환된 또는 비치환된 싸이에닐(thienyl), 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미딜, 치환된 또는 비치환된 벤조티아조릴, 치환된 또는 비치환된 벤조이미다졸일, 치환된 또는 비치환된 인돌일(indolyl), 치환된 또는 비치환된 이소퀴놀일(isoquinolyl) 및 치환된 또는 비치환된 퀴놀로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제4항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'로부터 독립적으로 선택되는 하기 화학식(II)인 것을 특징으로 하는 화합물.



II

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제9항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 플루오로(C_1-C_4)알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

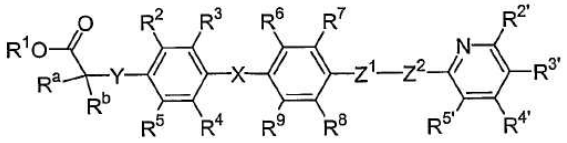
제11항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{3'}$이 CF_3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.
제11항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{4'}$이 CF_3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.
제11항에 있어서, 상기 화합물은 $R^{5'}$이 CF_3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.
제15항에 있어서, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하기 화학식(IV)의 화합물.



IV

청구항 17.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 S(O)$_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 S(O)$_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 S이고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 S(O)$_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z^1과 Z^2는 각기 O, (CR'R')$_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S(O)$_m$, CC'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S(O)$_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$, 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 화 합물.

청구항 23.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S이고, Y는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고, Z^1과 Z^2는 각기 O, (CR'R')$_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고, X가 S(O)$_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z^1과 Z^2는 각기 O, (CR'R')$_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

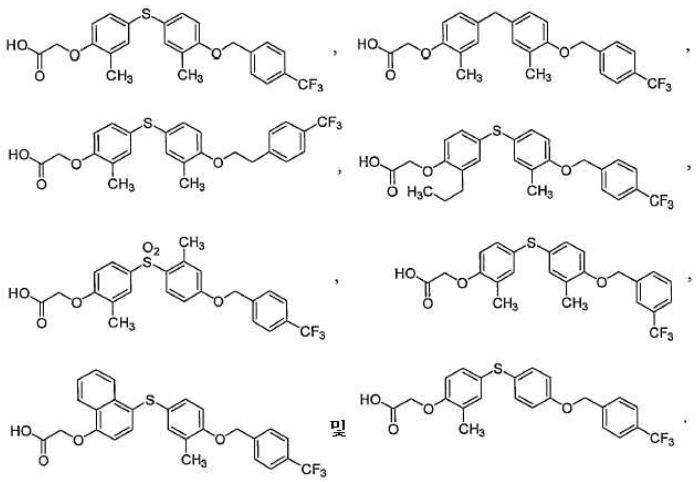
청구항 26.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 또는 Z^2 가 CH_2 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 또는 Z^2 가 NH인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^2 가 CR'R'C(O)NR''인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 은 O이고 Z^2 는 $(CR'R')_n$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

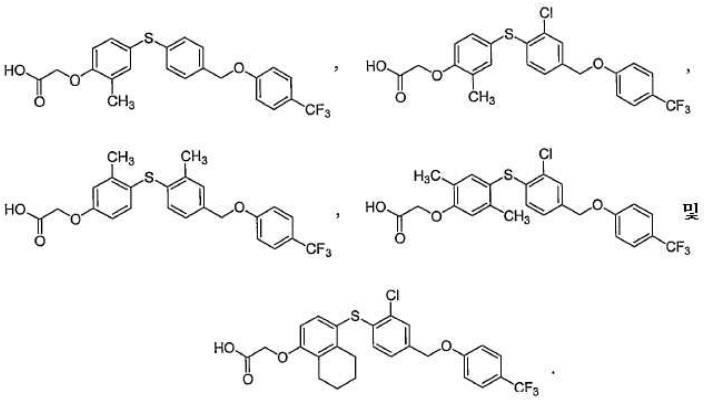
청구항 30.
제29항에 있어서, 상기 화합물은



로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그.

청구항 31.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 은 $(CR'R')_n$ 이고 Z^2 는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32.
제31항에 있어서, 상기 화합물은

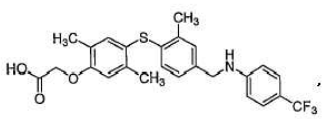
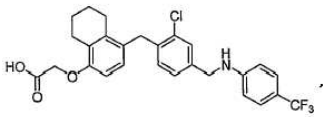
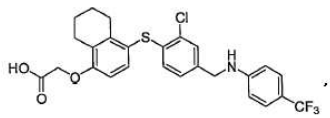
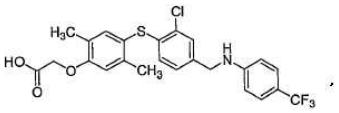
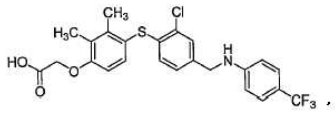
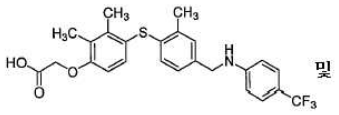
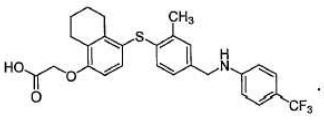


로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그.

청구항 33.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 은 $(CR'R')_n$ 이고 Z^2 는 N(R')인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 화합물은

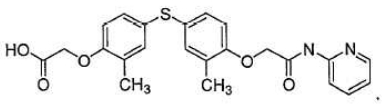

,

,

,

,

,

및

.

로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그.

청구항 35.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 은 N(R')이고 Z^2 는 CR'R'인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36.
제25항에 있어서, 상기 화합물은 Z^1 은 O이고 Z^2 는 CR'R'C(O)NR''인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37.
제36항에 있어서, 상기 화합물은


.

로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그.

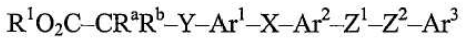
청구항 38.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 $S(O)_m$, CH_2 및 $C(CH_3)_2$ CH2, CR'R' 및 SO_2 NR'로 이루어진 군으로부터 선택되고, Y는 O이고, $-Z^1-Z^2-$는 $-O-(CR'R')_n-$, $-(CR'R')_n-O-$, $-N(R')-(CR'R')_n-$, $(CR'R')_n-N(R')-$ 및 CR'R'C(O)NR''로 이루어진 군으로부터 선택되고, Ar^3 는 페닐, 옥사졸일, 티아졸일(thiazolyl), 피리딜, 벤조이미다졸일 및 퀴놀일로 이루어진 군으로부터 선택되고, R1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 는 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 선택적으로 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 로 이루어진 군으로부터 선택된 두 인접한 R 그룹은 융합된 벤젠 또는 사이클로헥산 링을 형성하기 위하여 그들이 붙어 있는 탄소 원자와 결합할 수 있고, R^a 와 R^b 는 수소이고; 각 R', R' 및 R'' 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 선택적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R' 및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.
제4항에 있어서, 상기 화합물은 X가 S, SO_2 및 CH_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는 O이고; $-Z^1-Z^2-$는 $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-O-CH_2C(O)NH$ 및 $-CH=CH-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; Ar^3 는 Ar^3 는 페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-옥사졸일, 5-티아졸일(thiazolyl), 2- 피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-벤조벤조이미다졸일, 4-퀴놀일, 5-퀴놀일, 6-퀴놀일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 은 수소; R^2, R^3, R^4, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 염소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 싸이클로펜틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 선택적으로 R^2 및 R^3 는 융합된 벤젠 또는 사이클로헥산 링을 형성하기 위하여 그들이 붙어 있는 탄소

원자와 결합할 수 있고; 선택적으로 R^6 및 R^7 은 융합된 벤젠 링을 형성하기 위 하여 그들이 붙어 있는 탄소 원자와 결합할 수 있고; R^5, R^8 및 R^9 은 각각 수소이고; R^a 와 R^b 는 수소이고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 지고; 선택적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고; 및 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40.

X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2 는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2 는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2 는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3 는 아릴(aryl); R^1 은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a 와 R^b 는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에 서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그와 약리학적으로 수용가능한 캐리어, 첨가제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.



Ia

청구항 41.

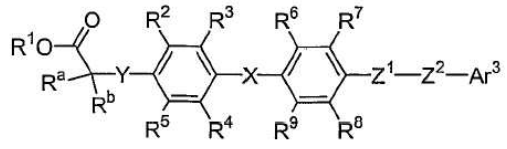
제 40항에 있어서, 상기 조성물의 Ar^1 와 Ar^2 는 각기 벤젠(benzene), 나프탈렌(naphthalene), 피롤(pyrrole), 이미다졸(imidazole), 피라진(pyrazine), 옥사졸(oxazole), 티아졸(thiazole), 퓨란(furan), 티오펜(thiophene), 피리딘(pyridine), 피리미딘(pyrimidine), 벤조티아졸(benzothiazole), 벤즈이미다졸(benzimidazole), 인돌(indole), 이소퀴놀린(isoquinoline) 및 퀴놀린(quinoline)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, Ar^3 는 페닐, 나프틸, 피롤일(pyrrolyl), 이미다졸일(imidazolyl), 피라지닐, 옥사졸일, 티아졸일(thiazolyl), 푸릴(furyl), 싸이에닐(thienyl), 피리딜, 피리미딜, 벤조티아조릴, 벤조이미다졸일, 인돌일(indolyl), 이소퀴놀일(isoquinolyl) 및 퀴놀일로부터 선택된 조성물.

청구항 42.

제 40항에 있어서, 상기 조성물은 Ar^1 와 Ar^2 가 벤젠인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 43.

제 40항에 있어서, 상기 조성물은 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 는 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, (C_5-C_6)사이클로알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', $N(R')CO_2R'$, N(R')C(O)NR'R', $S(O)_mNR'R'$, $S(O)_mR'$, CN 및 $N(R')S(O)_mR'$으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고, 대안적으로 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 으로 구성된 군으로부터 선택된 두 인접한 R 그룹들은 융합된 아로마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 그들이 붙어 있는 탄소원자들과 결합할 수 있는 하기 화학식(Ib)를 갖는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.



Ib

청구항 44.

제40항에 있어서, 상기 조성물은 R^a 와 R^b 가 모두 수소 또는 메틸인 것을 특 징으로 하는 조성물.

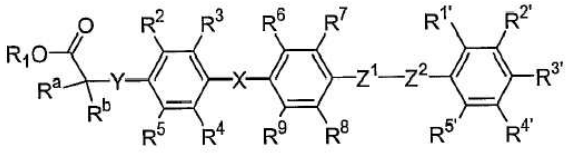
청구항 45.

제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar^3 가 페닐 또는 피리딜인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 46.

제43항에 있어서, 상기 조성물은 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C

$_1$-C $_4$)알킬, OR', 아릴, 아릴(C $_1$-C $_4$)알킬, NO $_2$, NR'R', C(O)R', CO $_2$R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO $_2$R', N(R')C(O)NR'R', S(O) $_m$NR'R', S(O) $_m$R', CN 및 N(R')S(O) $_m$R'로부터 독립적으로 선택되는 하기 화학식(II)를 갖는 화합물인 것인 것을 특징으로 하는 조성물.



II

청구항 47.
제46항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{1'}$, R $^{2'}$, R $^{3'}$, R $^{4'}$ 및 R $^{5'}$ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 48.
제46항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{1'}$, R $^{2'}$, R $^{3'}$, R $^{4'}$ 및 R $^{5'}$ 중 적어도 하나는 플루오로(C $_1$-C $_4$)알킬인 것을 특징으로 하는 조성물.

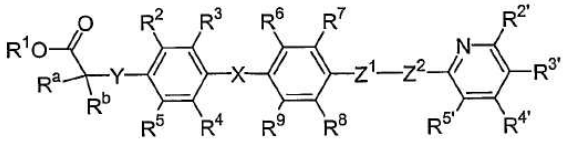
청구항 49.
제48항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{3'}$이 CF $_3$인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 50.
제48항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{4'}$이 CF $_3$인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 51.
제48항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{5'}$이 CF $_3$인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 52.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 53.
제52항에 있어서, 상기 조성물은 R $^{2'}$, R $^{3'}$, R $^{4'}$ 및 R $^{5'}$는 각기 수소, 할로겐, (C $_1$-C $_4$)알킬, 플루오로(C $_1$-C $_4$)알킬, OR', 아릴, 아릴(C $_1$-C $_4$)알킬, NO $_2$, NR'R', C(O)R', CO $_2$R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO $_2$R', N(R')C(O)NR'R', S(O) $_m$NR'R', S(O) $_m$R', CN 및 N(R')S(O) $_m$R'로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하기 화학식(IV)의 화합물을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.



IV

청구항 54.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 X가 S(O) $_m$, CH $_2$, C(CH $_3$) $_2$ 및 SO $_2$NR'로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 55.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 X가 S(O) $_m$, CH $_2$, C(CH $_3$) $_2$ 및 SO $_2$NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 56.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 X가 S이고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 57.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 X가 S(O) $_m$, CH $_2$, C(CH $_3$) $_2$ 및 SO $_2$NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z

^{1}과 Z ^{2}는 각기 O, (CR'R') $_{n}$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 조성 물.

청구항 58.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S(O) $_{m}$, CC'R' 및 SO $_{2}$NR'로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 59.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S(O) $_{m}$, CH $_{2}$, C(CH $_{3}$) $_{2}$, 및 SO $_{2}$NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 60.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S이고, Y는 O인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 61.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 페닐 또는 피리딜이고, Z ^{1}과 Z ^{2}는 각기 O, (CR'R') $_{n}$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 62.
제43항에 있어서, 상기 조성물은 Ar ^{3}가 페닐 또는 피리딜이고, X가 S(O) $_{m}$, CH $_{2}$, C(CH $_{3}$) $_{2}$ 및 SO $_{2}$NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z ^{1}과 Z ^{2}는 각기 O, (CR'R') $_{n}$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 63.
X는 O, S(O) $_{m}$, CR'R' 및 SO $_{2}$NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z ^{1} 및 Z ^{2}는 O, S(O) $_{m}$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z ^{1} 및 Z ^{2}는 (C $_{2}$-C $_{4}$)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar ^{1} 및 Ar ^{2}는 독립적인 방향족 군이고; Ar ^{3}는 아릴(aryl); R ^{1}은 수소, (C $_{1}$-C $_{8}$)알킬 및 아릴(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R ^{a}와 R ^{b}는 각기 수소, (C $_{1}$-C $_{4}$)알킬, 아릴,및 아릴(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C $_{1}$-C $_{4}$)알킬, 아릴, 아릴(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 대사장애, 염증성 질병 및 종양 질병, 면역 이상, 쇼크 상태, 위장 운동의 이상 또는 중추신경계의 질병을 치료하는 방법.

$$R^{1}O_{2}C–CR^{a}R^{b}–Y–Ar^{1}–X–Ar^{2}–Z^{1}–Z^{2}–Ar^{3}$$

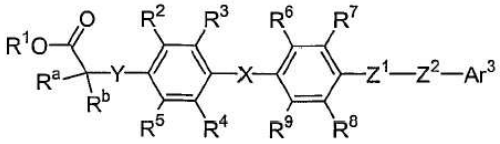
Ia

청구항 64.
제63항에 있어서, 상기 Ar ^{1}와 Ar ^{2}는 각기 벤젠(benzene), 나프탈렌(naphthalene), 피롤(pyrrole), 이미다졸(imidazole), 피라진(pyrazine), 옥사졸(oxazole), 티아졸(thiazole), 퓨란(furan), 티오펜(thiophene), 피리딘(pyridine), 피리미딘(pyrimidine), 벤조티아졸(benzothiazole), 벤즈이미다졸(benzimidazole), 인돌(indole), 이소퀴놀린(isoquinoline) 및 퀴놀린(quinoline)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, Ar ^{3}는 페닐, 나프틸, 피롤일(pyrrolyl), 이미다졸일(imidazolyl), 피라지닐, 옥사졸일, 티아졸일(thiazolyl), 푸릴(furyl), 싸이에닐(thienyl), 피리딜, 피리미딜, 벤조티아조릴, 벤조이미다졸일, 인돌일(indolyl), 이소퀴놀일(isoquinolyl) 및 퀴놀일로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 65.
제 63항에 있어서, 상기 Ar ^{1}와 Ar ^{2}가 벤젠인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 66.
제 63항에 있어서, 상기 R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8} 및 R ^{9}는 수소, 할로겐, (C $_{1}$-C $_{4}$)알킬, (C $_{5}$-C $_{6}$)사이클로알킬, 플루오로(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬, OR', 아릴, 아릴(C $_{1}$-C $_{4}$)알킬, NO $_{2}$, NR'R', C(O)R', CO $_{2}$R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO $_{2}$R', N(R')C(O)NR'R', S(O) $_{m}$NR'R', S(O) $_{m}$R', CN 및 N(R')S(O) $_{m}$R'으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 R' 및 R'가 같은 질소 원자에 붙어 있을 때 R'및 R'는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3 헤테로원자를 포함하는 5,6, 또는 7각형 링를 형성하기 위해 질소 원자와 결합될 수 있고, 대안적으로 R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}, R ^{8} 및 R ^{9}으로 구성된 군으로부터 선택된 R 그룹들은 융합된 아로

마틱 링 또는 사이클로알칸 링을 형성하도록 그들이 붙어 있는 탄소원자들과 결합할 수 있는 하기 화학식(Ib)를 갖는 화합물인 것을 특징으로 하는 치료방법.

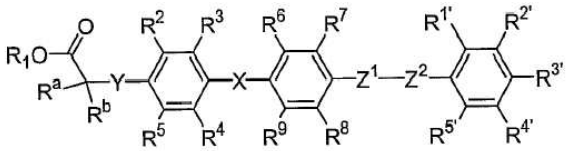


Ib

청구항 67.
제63항에 있어서, 상기 R^a 와 R^b 가 모두 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 68.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3 가 페닐 또는 피리딜인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 69.
제66항에 있어서, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'로부터 독립적으로 선택되는 하기 화학식(II)의 화합물인 것을 특징으로 하는 치료방법.



II

청구항 70.
제69항에 있어서, 상기 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 71.
제69항에 있어서, 상기 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 플루오로(C_1-C_4)알킬인 것을 특징으로 하는 치료방법.

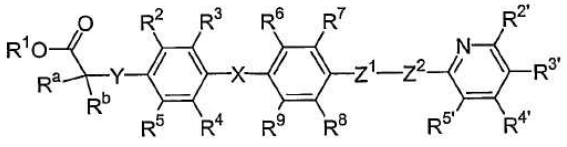
청구항 72.
제71항에 있어서, 상기 $R^{3'}$ 이 CF_3 인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 73.
제71항에 있어서, 상기 $R^{4'}$ 이 CF_3 인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 74.
제71항에 있어서, 상기 $R^{5'}$ 이 CF_3 인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 75.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3 가 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 76.
제66항에 있어서, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각기 수소, 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 플루오로(C_1-C_4)알킬, OR', 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬, NO_2, NR'R', C(O)R', CO_2R', C(O)NR'R', N(R')C(O)R', N(R')CO_2R', N(R')C(O)NR'R', S(O)$_m$NR'R', S(O)$_m$R', CN 및 N(R')S(O)$_m$R'로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하기 화학식(IV)의 화합물을 갖는 치료방법.



IV

청구항 77.
제66항에 있어서, 상기 X가 $S(O)_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 78.
제66항에 있어서, 상기 X가 $S(O)_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 79.
제66항에 있어서, 상기 X가 S이고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 80.
제66항에 있어서, 상기 X가 $S(O)_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z^1과 Z^2는 각기 O, $(CR'R')_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 81.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 $S(O)_m$, CC'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 82.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 $S(O)_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$, 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고 Y는 O인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 83.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고 X가 S이고, Y는 O인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 84.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고, Z^1과 Z^2는 각기 O, $(CR'R')_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 85.
제66항에 있어서, 상기 Ar^3가 페닐 또는 피리딜이고, X가 $S(O)_m$, CH_2, $C(CH_3)_2$ 및 SO_2NR'로 구성된 군으로부터 선택되고, Z^1과 Z^2는 각기 O, $(CR'R')_n$, N(R'), C(O)NR' 및 CR'R'C(O)NR''로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 86.
제63항에 있어서, 상기 대사 장애은 과콜레스테롤혈증, 과지질혈증, 이상지질혈증, 과트리클리세라이드혈증, 과혈당증, 당뇨병, 비만, X 증후군, 인슐린 저항성, 과인슐린혈증(hyperinsulinemia) 및 식이 장애로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 87.
제63항에 있어서, 상기 심혈관 질환은 동맥경화인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 88.
제63항에 있어서, 상기 염증성 질환은 동맥경화 또는 류마티스성 관절염인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 89.
제63항에 있어서, 상기 종양 질환은 유방암, 폐암, 결장암, 전립선암, 신장암, 위암, 방광암, 난소암 또는 위장관의 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 암인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 90.
제63항에 있어서, 상기 면역 이상은 관절염 또는 천식인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 91.
제63항에 있어서, 상기 쇼크 상태는 폐혈증성 쇼크인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 92.
제63항에 있어서, 상기 위장 운동 이상은 장폐색인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 93.
제63항에 있어서, 상기 중추 신경계 질병은 편두통인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 94.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 HDL 콜레스테롤 레벨을 증가시키는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 95.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 LDL 콜레스테롤 레벨을 감소시키는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 96.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 트리글리세라이드 레벨을 감소시키는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 97.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 항-당뇨 약제, 항염증약제, 콜레스테롤 저 하제, 화학치료제 또는 호르몬 치료와 결합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

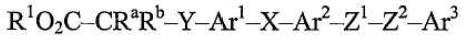
청구항 98.
제63항에 있어서, 상기 대상은 사람인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 99.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 PPARδ를 조절하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 100.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 PPARδ를 활성화하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 101.
제63항에 있어서, 상기 화합물은 iNOS 또는 TNF를 저해하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 102.
X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3는 아릴(aryl); R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a와 R^b는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 HDL 콜레스테롤 레벨을 증가시키는 방법.



Ia

청구항 103.
X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3는 아릴(aryl); R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a와 R^b는 각기

수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 트리글리세라이드 레벨을 감소시키는 방법.

$R^1O_2C–CR^aR^b–Y–Ar^1–X–Ar^2–Z^1–Z^2–Ar^3$

Ia

청구항 104.

X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3는 아릴(aryl); R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a와 R^b는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨 치료방법, 인슐린 저항성을 감소시키는 방법 또는 혈압을 낮추는 방법.

$R^1O_2C–CR^aR^b–Y–Ar^1–X–Ar^2–Z^1–Z^2–Ar^3$

Ia

청구항 105.

X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3는 아릴(aryl); R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a와 R^b는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 PPARδ 조절에 반응하는 질환 또는 이상을 치료하는 방법.

$R^1O_2C–CR^aR^b–Y–Ar^1–X–Ar^2–Z^1–Z^2–Ar^3$

Ia

청구항 106.

제105항에 있어서, 상기 질환 또는 이상은 대사 장애, 심혈관 질환, 염증성 질환 또는 종양 질환인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 107.

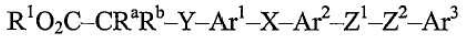
X는 O, $S(O)_m$, CR'R' 및 SO_2NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^2는 O, $S(O)_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군 으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^2는 (C_2-C_4)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^2는 독립적인 방향족 군이고; Ar^3는 아릴(aryl); R^1은 수소, (C_1-C_8)알킬 및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^a와 R^b는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴,및 아릴(C_1-C_4)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C_1-C_4)알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 그것의 필요가 있는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 PPARδ에 의해 매개되는 질병 또는 이상을 치료하는 방법.

$R^1O_2C–CR^aR^b–Y–Ar^1–X–Ar^2–Z^1–Z^2–Ar^3$

Ia

청구항 108.
제107항에 있어서, 상기 질환 또는 이상은 대사 장애, 심혈관 질환, 염증성 질환 또는 종양 질환인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 109.
X는 O, S(O)$_m$, CR'R' 및 SO$_2$NR'로 구성된 군으로 부터 선택되고; Y는 O 또는 CR'R'; Z^1 및 Z^{2}는 O, S(O)$_m$, (CR'R')n, N(R'), C(O)NR' 및 CRRC(O)NR''로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 대안적으로 Z^1 및 Z^{2}는 (C$_2$-C$_4$)알케닐(alkenyl)을 형성하기 위해 결합할 수 있고; Ar^1 및 Ar^{2}는 독립적인 방향족 군이고; Ar^{3}는 아릴(aryl); R^{1}은 수소, (C$_1$-C$_8$)알킬 및 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R^{a}와 R^{b}는 각기 수소, (C$_1$-C$_4$)알킬, 아릴,및 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 각 R', R' 및 R''는 각기 수소, (C$_1$-C$_4$)알킬, 아릴, 아릴(C$_1$-C$_4$)알킬에서 독립적으로 선택되어 질 수 있고; 아래첨자 m은 0에서 2사이의 정수이며; 및 아래첨자 n은 1에서 2사이의 정수인 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 약리학적으로 수용가능한 염 또는 그것의 프로드러그를 세포와 접촉하는 단계를 포함하는 PPARδ를 조절하는 방법.



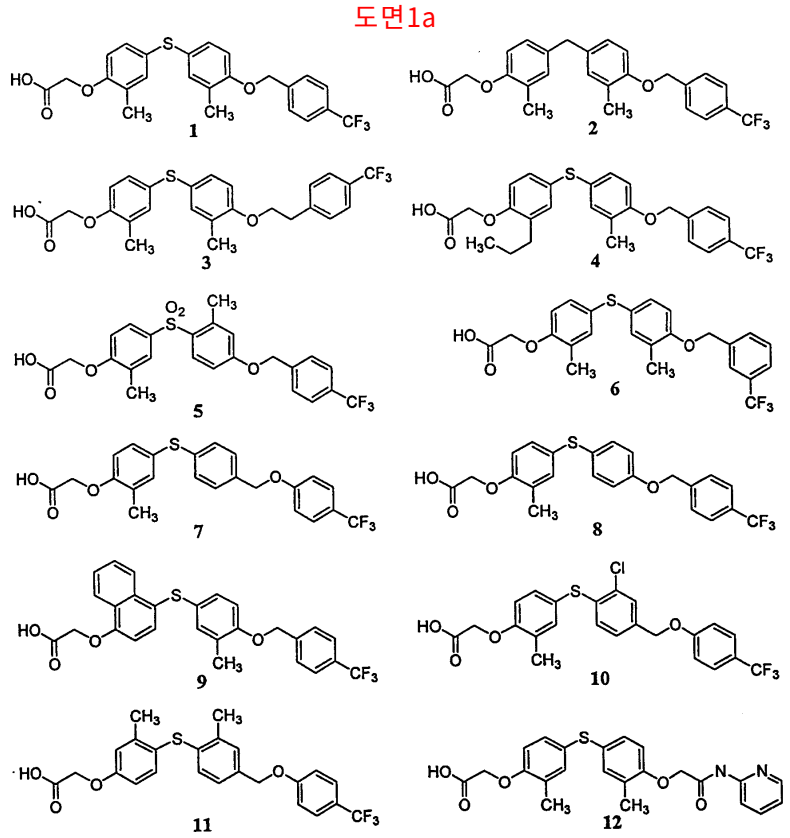
Ia

청구항 110.
제109항에 있어서, 상기 화합물은 PPARδ 작용제인 것을 특징으로 하는 조절 방법.

청구항 111.
제109항에 있어서, 상기 화합물은 PPARδ 길항제인 것을 특징으로 하는 조절방법.

도면

도면1a



도면1b

