(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월22일
(11) 등록번호 10-2698386
(24) 등록일자 2024년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7020528
(22) 출원일자(국제) 2018년12월18일
심사청구일자 2021년12월15일
(85) 번역문제출일자 2020년07월15일
(65) 공개번호 10-2020-0100712
(43) 공개일자 2020년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/066110
(87) 국제공개번호 WO 2019/126085
국제공개일자 2019년06월27일
(30) 우선권주장
62/607,541 2017년12월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2014145873 A2
US20050070589 A1

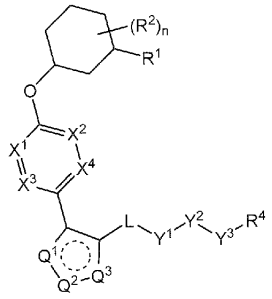
(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
시, 얀
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
첸, 피터 타이 와
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
왕, 잉
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 **LPA 길항제로서의 피라졸 N-연결된 카르바모일 시클로헥실 산**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



(I)

여기서

X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 각각 독립적으로 CR^6 또는 N이고; 단 X^1, X^2, X^3, 또는 X^4 중 2개 이하가 N이고; Q^2는 N 또는 NR^{5a}이고; Q^1 및 Q^3 중 1개는 CR^5이고, 다른 것은 N 또는 NR^{5a}이고; 파선 원은 방향족 고리를 형성하는 임의적인 결합을 나타내고; Y^1은 O 또는 NR^3이고; Y^2는 -CO-, $-SO_2-$, 또는 -S(O(NH)-이고; Y^3은 O 또는 NR^{4a}이고; 단 (1) Y^1 및 Y^3이 둘 다 O인 것은 아니고, (2) Y^2가 C(O)인 경우에, Y^1은 O가 아니고; L은 공유 결합 또는 O 내지 4개의 R^7로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고; R^1은 $(-CH_2)_aR^9$이고; a는 0 또는 1의 정수이고; R^2는 각각 독립적으로 할로, 시아노,

(뒷면에 계속)

히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 또는 할로알콕시이고; n은 0, 1, 또는 2의 정수이고; R^3 및 R^{4a}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고; R^4는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-10} 중수소화 알킬, C_{1-10} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 6 내지 10-원 아릴, 3 내지 8-원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-8} 시클로알킬), -(C_{1-6} 알킬렌)-(6 내지 10-원 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3 내지 8-원 헤테로시클릴), 또는 -(C_{1-6} 알킬렌)-(5 내지 6-원 헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴은, 그 자체 또는 다른 모이어티의 부분으로서, 0 내지 3개의 R^8로 독립적으로 치환되거나; 또는 대안적으로, R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 N 및 O 원자와 함께, 4 내지 9-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되거나; 또는 대안적으로, (R^3 및 R^{5a}) 또는 (R^3 및 R^5)은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 내지 8-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되고; R^{5a}는 수소, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고; R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고; R^7은 할로, 옥소, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고; R^8은 각각 독립적으로 중수소, 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 중수소화 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는 대안적으로, 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 3 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 3 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이들 각각은 0 내지 3개의 R^{12}로 독립적으로 치환되고; R^9는 -CN, -C(O)OR^{10}, -C(O)$NR^{11a}R^{11b}$, -CO-NH-CO-R^e, -CO-NH-SO_2-R^e, -CO-NH-SO-R^e, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CO-R^e, -$P(O)(OH)_2$, 테트라졸-5-일, -CH_2-CO-NH-CO-R^e, -CH_2-CO-NH-SO_2-R^e, -CH_2-CO-NH-SO-R^e, -CH_2-SO_2-OH, -CH_2-SO_2-NH-CO-R^e, -CH_2-$P(O)(OH)_2$, 테트라졸-5-일메틸렌으로부터 선택되고; R^e는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 또는 할로알콕시알킬이고; R^{10}은 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고; R^{11a} 및 R^{11b}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고; R^{12}는 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이다. 이들 화합물은 선택적 LPA 수용체 억제제이다.

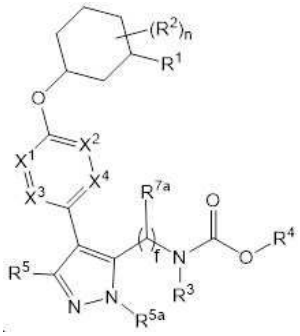
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (IIa)에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



(IIa)

여기서

X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 각각 독립적으로 CR^6 또는 N이고; 단 X^1, X^2, X^3, 또는 X^4 중 2개 이하가 N이고;

R^1은 $(-CH_2)_aR^9$이고;

a는 0 또는 1의 정수이고;

R^2는 각각 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 또는 할로알콕시이고;

n은 0 또는 1이고;

R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^4는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-10} 중수소화 알킬, C_{1-10} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 6 내지 10-원 아릴, 3 내지 8-원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-8} 시클로알킬), -(C_{1-6} 알킬렌)-(6 내지 10-원 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3 내지 8-원 헤테로시클릴), 또는 -(C_{1-6} 알킬렌)-(5 내지 6-원 헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴은, 그 자체 또는 다른 모이어티의 부분으로서, 0 내지 3개의 R^8로 독립적으로 치환되거나; 또는 대안적으로, R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 N 및 O 원자와 함께, 4 내지 9-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되고;

R^5 및 R^{5a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 대안적으로, (R^3 및 R^{5a}) 또는 (R^3 및 R^5)은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6 내지 8-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되고;

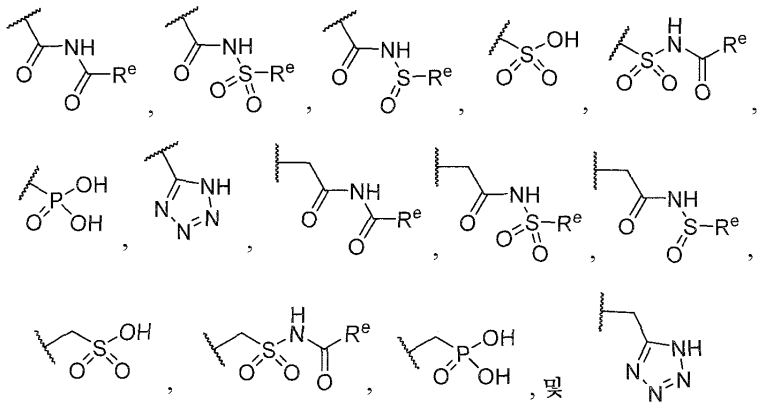
R^6은 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

각각의 R^{7a}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

f는 1, 2, 또는 3의 정수이고;

R^8은 각각 독립적으로 중수소, 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 중수소화 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는 대안적으로, 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 3 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 3 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이들 각각은 0 내지 3개의 R^{12}로 독립적으로 치환되고;

R^9는 -CN, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$,



로부터 선택되고;

R^e는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 또는 할로알콕시알킬이고;

R^{10}은 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고;

R^{11a} 및 R^{11b}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

R^{12}는 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이고;

여기서 알킬 기는, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬 또는 할로알콕시로부터 선택된 또 다른 기의 부분으로서 존재하는 경우에, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

n은 0이고/거나;

R^1은 CO_2H이고/거나;

R^5는 수소이고/거나;

R^{5a}는 C_{1-4} 알킬이고/거나;

R^4는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬렌$)-(C_{3-6}$ 시클로알킬), 또는 벤질이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 및 벤질은 0 내지 3개의 R^8로 각각 독립적으로 치환되고;

R^8은 각각 독립적으로 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 또는 페닐인

화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X^1은 CR^6이고, 여기서 R^6은 수소 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물.

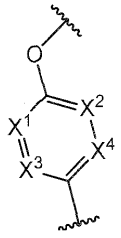
청구항 4

제3항에 있어서, X^3은 N이거나; 또는

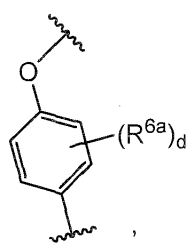
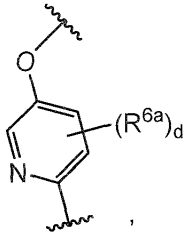
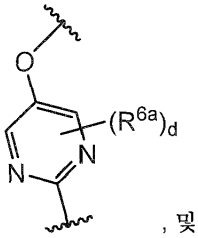
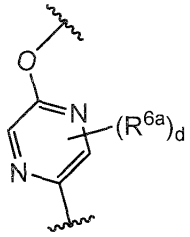
X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 CR^6이고, 여기서 각각의 R^6은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서,



모이어티는


,

,

, 및


로부터 선택되고;

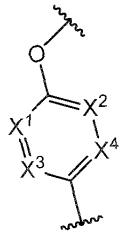
R^{6a}는 각각 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

d는 0, 1, 또는 2의 정수인

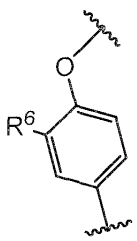
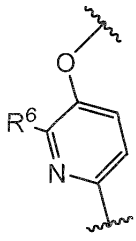
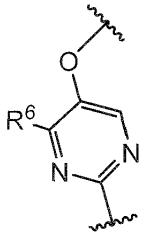
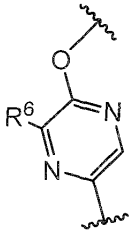
화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,



모이어티는


,

,

, 및


로부터 선택되고;

R^6은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시인

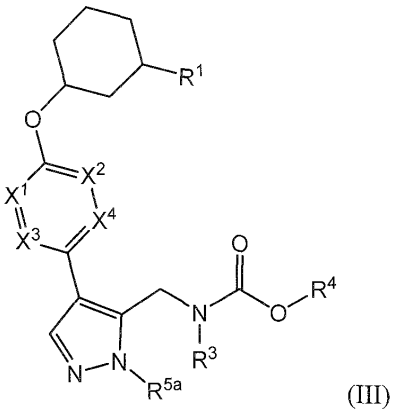
화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, f는 1인 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (III)으로 나타내어지는 화합물.



(III)

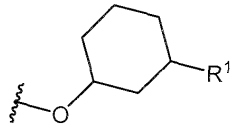
R^3은 메틸이고;

R^{5a}는 메틸이거나; 또는 대안적으로, R^3 및 R^{5a}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고;

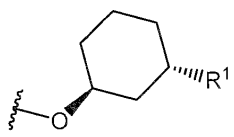
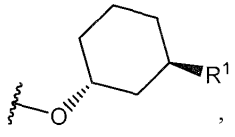
R^1, R^4, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 동일하다.

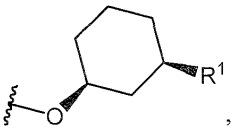
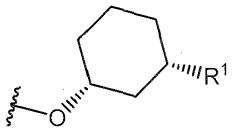
청구항 9

제8항에 있어서,



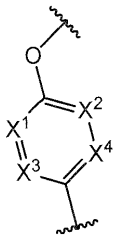
모이어티는


,

,

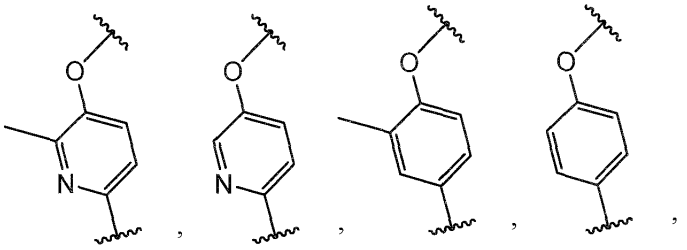

, 및


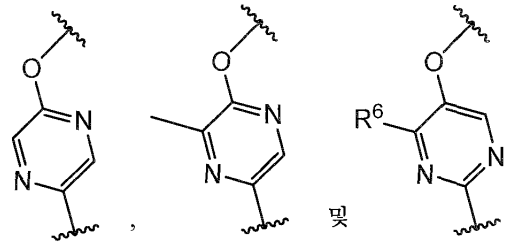
로부터 선택되고/거나;

R^1은 CO_2H이고/거나;



모이어티는





로부터 선택되고;

R^6은 수소, CH_3, 또는 CH_2CH_3인

화합물.

청구항 10

제8항에 있어서,

R^4는 C_{3-10} 알킬, C_{3-10} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, -(C_{1-4} 알킬렌)-(C_{1-3} 알콕시), -(C_{1-4} 알킬렌)-(C_{3-6} 시클로알

킬), 또는 -(C_{1-4} 알킬렌)-페닐이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 및 페닐은 0 내지 3개의 R^8로 각각 독립적으로 치환되고;

R^8은 각각 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이거나, 또는

R^4는 C_{3-10} 알킬, C_{3-10} 할로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, -$(CHR^{8a})_{1-2}$-시클로프로필, -(CHR^{8a})-시클로부틸, 또는 -CH_2-페닐이고; 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 0 내지 2개의 R^8로 치환되고, 페닐은 플루오로 및 클로로로부터 선택된 0 내지 2개의 할로로 치환되고;

R^8은 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 또는 시클로프로필이고;

R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인

화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

(1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((시클로펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-플루오로벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((R)-1-페닐에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-((((펜틸-옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((헥실옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-((((네오-펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((R)-1-페닐에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-((((펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((프로폭시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((펜-에톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((헥실옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-((((네오펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((5-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((5-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((5-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((S)-2-메틸부톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((6-(5-((((시클로부틸-메톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-카르복실산;

(1S,3S)-3-((4-메틸-2-(1-메틸-5-(((((S)-2-메틸부톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산;

(1S,3S)-3-((2-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산; 또는

(1S,3S)-3-((2-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산

으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

제1항 또는 제11항에 따른 1종의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제2항에 따른 1종의 화합물; 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물로서,

(A) (I) 병리학적 섬유증, 또는 폐, 간, 신장, 심장, 피부, 안구 또는 췌장 섬유증; 이식 거부; 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 중추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 신장, 후두, 간, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환 또는 갑상선의 암; 골다공증; 또는 염증성 장애; 또는

(II) 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환 및 전신 경화증

으로부터 선택되는, 리소포스파티드산 수용체 1 (LPA_1)의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용하거나; 또는

(B) 섬유증, 또는 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비알콜성 지방간염 (NASH), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환 및 전신 경화증을, 이의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 치료하는데 사용하거나; 또는

(C) 폐 섬유증 또는 특발성 폐 섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 신섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 질환, 간 섬유증 또는 비-알콜성 지방간염, 피부 섬유증, 장의 섬유증, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 골암, 결장암, 장암, 두경부암, 흑색종, 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병, 암 통증, 종양 전이, 이식 기관 거부, 경피증, 안구 섬유증, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 당뇨병성 망막병증, 콜라겐 혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 레이노 현상 또는 신경병증성 통증을, 이의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 치료하는데 사용하기 위한

제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 12월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/607,541의 우선권 이익을 청구하고; 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 신규 치환된 피라졸 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 1종 이상의 리소포스파티드산 (LPA) 수용체와 연관된 장애의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 리소인지질은 막-유래 생물활성 지질 매개체이며, 그 중 가장 의학적으로 중요한 것은 리소포스파티드산 (LPA)이다. LPA는 단일 분자 물질이 아니고 다양한 길이와 포화 정도의 지방산을 갖는 내인성 구조 변이체의 집합이다 (Fujiwara et al., J Biol. Chem., 2005, 280, 35038-35050). LPA의 구조적 백본은 글리세롤-기재 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린 (PC) 또는 포스파티드산 (PA)으로부터 유래된다.

[0006] LPA는 동일한 부류의 7-막횡단 도메인 G 단백질-커플링된 (GPCR) 수용체에 결합함으로써 다양한 세포 신호전달 경로를 조절하는 생물활성 지질 (신호전달 지질)이다 (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al., Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids, 2013, 1831, 86-92). 현재 공지된 LPA 수용체는 LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5 및 LPA_6으로 지정되어 있다 (Choi, J. W., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2010, 50, 157-186; Kihara, Y., et al, Br. J. Pharmacol., 2014, 171, 3575-3594).

[0007] LPA는 진핵 및 원핵 세포 둘 다에서 인지질 생합성의 전구체로서 오래 전부터 공지되어 있었지만, 근래 들어서 LPA가 활성화된 세포, 특히 혈소판에 의해 신속하게 생산되고 방출되어 특이적 세포-표면 수용체 상에 작용함으로써 표적 세포에 영향을 미치는 신호전달 분자로서 부각되었다 (예를 들어, 문헌 [Moolenaar et al., BioEssays, 2004, 26, 870-881, 및 van Leewen et al., Biochem. Soc. Trans., 2003, 31, 1209-1212] 참조). 내형질 세망에서 합성되어 보다 복합 인지질로 프로세싱되는 것 이외에, LPA는 세포 활성화 이후에 기존의 인지질의 가수분해를 통해 생성될 수 있으며; 예를 들어, sn-2 위치는 탈아실화로 인해 흔히 지방산 잔기를 소실하여 지방산 잔기에 대해 에스테르화된 sn-1 히드록실만을 남긴다. 더욱이, 많은 종양 유형이 오토탁신을 상향조절하기 때문에, LPA의 생산의 주요 효소인 오토탁신 (리소PLD/NPP2)은 종양유전자의 산물일 수 있다 (Brindley, D., J. Cell Biochem. 2004, 92, 900-12). 인간 혈장 & 혈청뿐 아니라 인간 기관지폐포 세척액 (BALF) 중 LPA의 농도는 민감하고 특이적인 LC/MS & LC/MS/MS 절차를 사용하여 수행한 결정을 포함하여 보고된 바 있다 (Baker et al. Anal. Biochem., 2001, 292, 287-295; Onorato et al., J. Lipid Res., 2014, 55, 1784-1796).

[0008] LPA는 세포 증식의 유도, 세포 이동 및 신경돌기 수축의 자극, 간극 연접 폐쇄 및 심지어 점균류 화학주성에 걸친 넓은 범위의 생물학적 반응에 영향을 미친다 (Goetzl, et al., Scientific World J., 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). 점점 더 많은 세포 시스템에 대해 LPA 반응성이 시험됨에 따라, LPA 생물학에 대한 지식 체계는 계속해서 성장하고 있다. 예를 들어, 현재 세포 성장 및 증식을 자극하는데 더하여, LPA는 상처 복구 및 재생에 있어서 중요한 사건인 세포 장력 및 세포 표면 피브로넥틴 결합을 촉진하는 것으로 공지되어 있다 (Moolenaar et al., BioEssays, 2004, 26, 870-881). 최근에는, 항아폽토시스 활성이 또한 LPA로부터 기인하였으며, PPARγ가 LPA에 대한 수용체/표적인 것으로 최근 보고된 바 있다 (Simon et al., J. Biol. Chem., 2005, 280, 14656-14662).

[0009] 섬유증은 비제어된 조직 치유 과정의 결과로, 세포외 매트릭스 (ECM)의 과도한 축적 및 불충분한 재흡수를 야기하고 이는 궁극적으로 말단 기관 부전을 초래한다 (Rockey, D. C., et al., New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138-1149). LPA_1 수용체는 특발성 폐 섬유증 (IPF) 환자에서 과다 발현된다는 것이 보고되었다. LPA_1 수용체 녹아웃 마우스는 블레오마이신-유도 폐 섬유증으로부터 보호되었다 (Tager et al., Nature Med., 2008, 14, 45-54). LPA_1 길항제 BMS-986020은 IPF 환자의 26-주 임상 시험에서 FVC (강제 폐활량) 저하의 속도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다 (Palmer et al., Chest, 2018, 154, 1061-1069). LPA 경로 억제제 (예를 들어 LPA_1 길항제)는 래트 모델에서의 간세포성 암종의 치료에서 화학예방 항섬유화제인 것으로 나타났다 (Nakagawa et al., Cancer Cell, 2016, 30, 879-890).

[0010] 따라서, LPA_1 수용체를 길항작용하는 것은 섬유증 예컨대 폐 섬유증, 간 섬유증, 신섬유증, 동맥 섬유증 및 전

신 경화증, 및 이에 따라 섬유증으로 인한 질환 (폐 섬유증-특발성 폐 섬유증 [IPF], 간 섬유증-비-알콜성 지방간염 [NASH], 신섬유증-당뇨병성 신병증, 전신 경화증-경피증 등)의 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 1종 이상의 리소포스파티드산 (LPA) 수용체, 특히 LPA_1 수용체에 대한 길항제로서 유용한, 신규한 치환된 트리아졸 화합물 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 포함)을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체, 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명의 화합물은 LPA가 역할을 하는 상태의 치료에 사용될 수 있다.

[0015] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명의 화합물은 LPA의 생리학적 활성의 억제가 유용한 상태, 예컨대 LPA 수용체가 참여하거나, 또는 질환의 병인 또는 병리상태에 관련되거나, 또는 질환의 적어도 하나의 증상과 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 기관 (간, 신장, 폐, 심장 등 뿐만 아니라 피부)의 섬유증, 간 질환 (급성 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 경변증, 문맥 고혈압, 재생 부전, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 간 기능저하, 간 혈류 장애 등), 세포 증식성 질환 [암 (고형 종양, 고형 종양 전이, 혈관 섬유종, 골수종, 다발성 골수종, 카포시 육종, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 등) 및 암 세포의 침습성 전이 등], 염증성 질환 (건선, 신병증, 폐렴 등), 위장관 질환 (과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 비정상적 췌장 분비 등), 신질환, 요로-연관 질환 (양성 전립선 비대증 또는 신경병증성 방광 질환과 연관된 증상, 척수 종양, 추간판 헤르니아, 척추관 협착, 당뇨병으로부터 유래된 증상, 하부 요로 질환 (하부 요로 폐쇄 등), 하부 요로의 염증성 질환, 배뇨곤란, 빈뇨 등), 췌장 질환, 비정상적 혈관신생-연관 질환 (동맥 폐쇄 등), 경피증, 뇌-연관 질환 (뇌경색, 뇌출혈 등), 신경병증성 통증, 말초 신경병증 등, 안구 질환 (연령-관련 황반 변성 (AMD), 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체망막병증 (PVR), 반흔성 유천포창, 녹내장 여과 수술 반흔형성 등)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 LPA에 의한 적어도 1종의 LPA 수용체의 활성화가 질환, 장애 또는 상태의 증상학 또는 진행에 기여하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이들 질환, 장애 또는 상태는 유전적, 의인성, 면역학적, 감염성, 대사성, 종양학적, 독성, 외과적 및/또는 외상성 병인 중 하나 이상으로부터 유발될 수 있다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 동맥 섬유증 및 전신 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 동맥 섬유증 및 전신 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 한 측면에서, 본 발명은 LPA 수용체의 길항제, 특히 LPA_1의 길항제를 포함하는 본원에 기재된 방법, 화합물, 제약 조성물 및 의약을 제공한다.

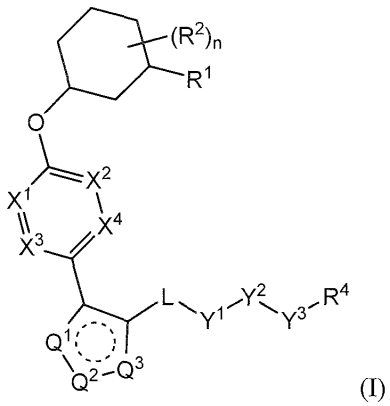
[0021] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0022] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] I. 본 발명의 화합물

[0024] 한 측면에서, 본 발명은, 특히, 화학식 (I)의 화합물 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



(I)

[0025]

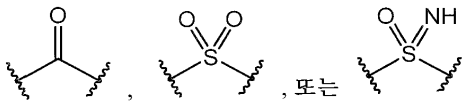
[0026] 여기서

[0027] X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 각각 독립적으로 CR^6 또는 N이고; 단 X^1, X^2, X^3, 또는 X^4 중 2개 이하가 N이고;

[0028] Q^2는 N 또는 NR^{5a}이고;

[0029] Q^1 및 Q^3 중 1개는 CR^5이고, 다른 것은 N 또는 NR^{5a}이고; 파선 원은 방향족 고리를 형성하는 임의적인 결합을 나타내고;

[0030] Y^1은 O 또는 NR^3이고;

[0031] Y^2는  이고;

[0032] Y^3은 O 또는 NR^{4a}이고; 단 (1) Y^1 및 Y^3이 둘 다 O인 것은 아니고, (2) Y^2가 C(O)인 경우에, Y^1은 O가 아니고;

[0033] L은 공유 결합 또는 0 내지 4개의 R^7로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

[0034] R^1은 $(-CH_2)_aR^9$이고;

[0035] a는 0 또는 1의 정수이고;

[0036] R^2는 각각 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 또는 할로알콕시이고;

[0037] n은 0, 1, 또는 2의 정수이고;

[0038] R^3 및 R^{4a}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0039] R^4는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 중수소화 알킬 (완전히 또는 부분적으로 중수소화됨), C_{1-10} 할로알킬, C_{1-10} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, 6 내지 10-원 아릴, 3 내지 8-원 헤테로시클릴, -(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{3-8} 시클로알킬), -(C_{1-6} 알킬렌)-(6 내지 10-원 아릴), -(C_{1-6} 알킬렌)-(3 내지 8-원 헤테로시클릴), 또는 -(C_{1-6} 알킬렌)-(5 내지 6-원 헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴은, 그 자체로 또는 다른 모이어티의 부분으로서, 0 내지 3개의 R^8로 독립적으로 치환되거나; 또는 대안적으로, R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 N 및 O 원자와 함께, 4 내지 9-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되거나; 또는 대안적으로, (R^3 및 R^{5a}) 또는 (R^3 및 R^5)은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 내지 8-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고, 이는 0 내지 3개의 R^8로 치환되고;

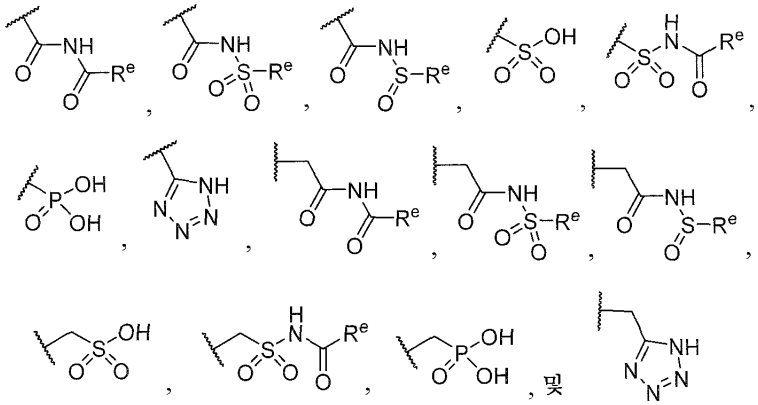
[0040] R^{5a}는 수소, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0041] R^{5} 및 R^{6}은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0042] R^{7}은 할로, 옥소, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0043] R^{8}은 각각 독립적으로 중수소, 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 중수소화 알킬 (완전히 또는 부분적으로 중수소화됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는 대안적으로, 2개의 R^{8}은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 3 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 3 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이들 각각은 0 내지 3개의 R^{12}로 독립적으로 치환되고;

[0044] R^{9}는 -CN, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$,



[0045]

[0046] 로부터 선택되고;

[0047] R^{e}는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 또는 할로알콕시알킬이고;

[0048] R^{10}은 수소 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0049] R^{11a} 및 R^{11b}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

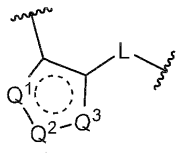
[0050] R^{12}는 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴이다.

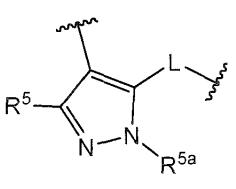
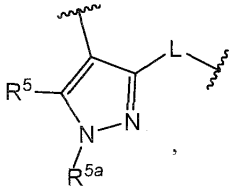
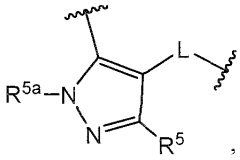
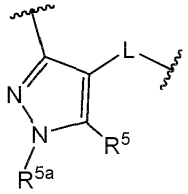
[0051] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^{1}은 CR^{6}이고, 여기서 R^{6}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬, 예를 들어, 메틸이다.

[0052] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 상의 치환기로서 2개의 R^{8}은 브리지 모이어티를 형성한다.

[0053] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, L은 메틸렌이다.

[0054] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서,

[0055]  모이어티는

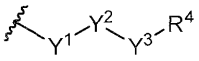





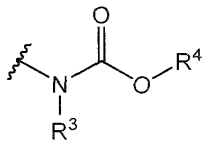
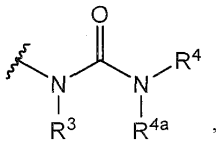
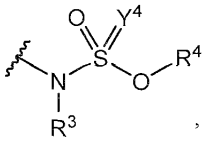
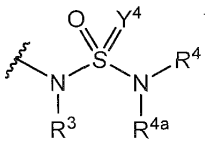
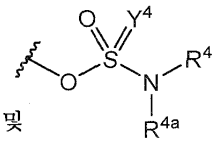
, 또는

[0056]

[0057] 이다.

[0058] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서,

[0059]  모이어티는

, 및

[0060]

[0061] 로부터 선택되고;

[0062] Y^4는 O 또는 NH이다.

[0063] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, n은 0이다.

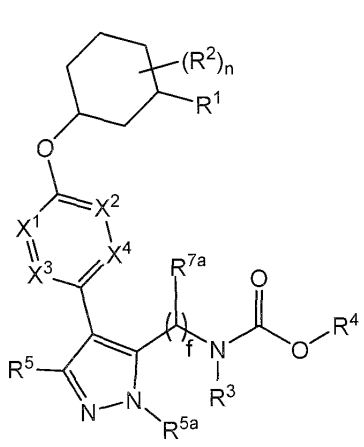
[0064] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^1은 CO_2H이다.

[0065] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^5는 수소이다.

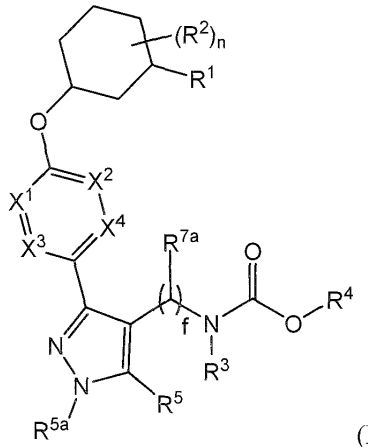
[0066] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^{5a}는 C_{1-4} 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{5a}는 메틸이다.

[0067] 화학식 (I)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^4는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, -(C_{1-4} 알킬렌)-(C_{3-6} 시클로알킬), 또는 벤질이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 및 벤질은 0 내지 3개의 R^8로 각각 독립적으로 치환되고; R^8은 각각 독립적으로 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 또는 페닐이다. 알킬 및 알킬렌은 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지형이고; 벤질의 메틸렌 및 페닐 모이어티는 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^8로 치환된다.

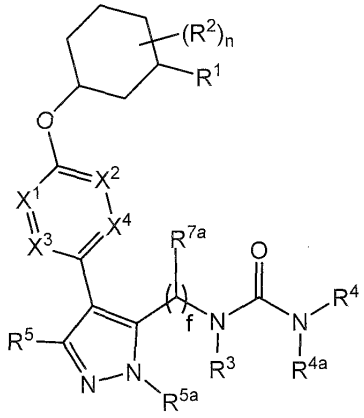
[0068] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), 또는 (IIf)로 나타내어진다:



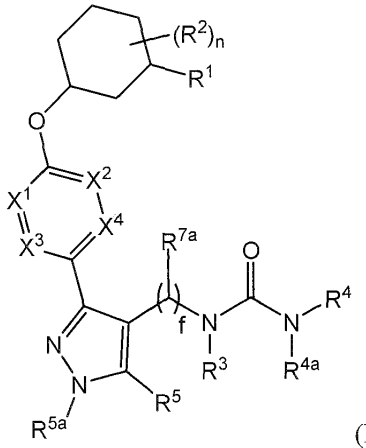
(IIa),



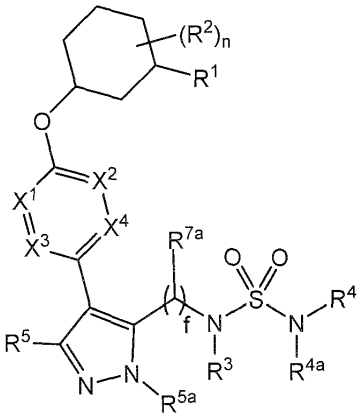
(IIb),



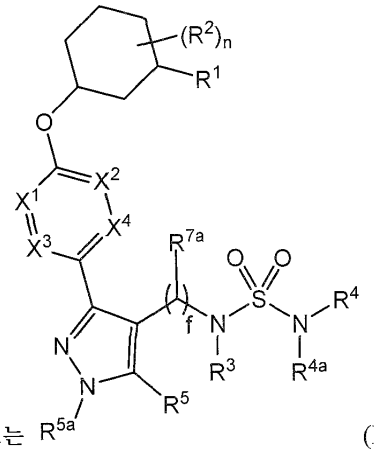
(IIc),



(IId),



(IIe), 또는



(IIf)

[0069]

[0070] 각각의 R^{7a}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0071] f는 1, 2, 또는 3의 정수이고;

[0072] n은 0 또는 1이고;

[0073] R^3 및 R^{4a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0074] R^5 및 R^{5a}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 대안적으로, (R^3 및 R^{5a}) 또는 (R^3 및 R^5)은 이들이

부착되어 있는 원자와 함께, 6 내지 8-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고;

[0075] R^1, R^2, n, R^4, R^5, R^{5a}, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 상기 정의된 바와 동일하다.

[0076] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, R^1은 CO_2H이다.

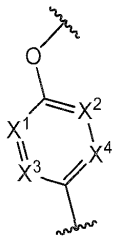
[0077] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, X^1은 CR^6이고, 여기서 R^6은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 한 실시양태에서, X^1은 CH 또는 CCH_3이다.

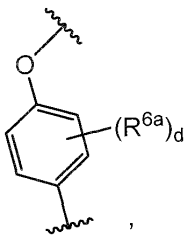
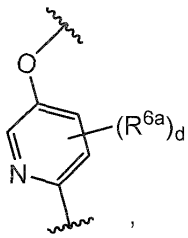
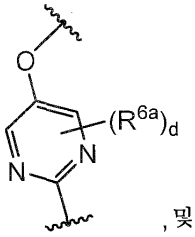
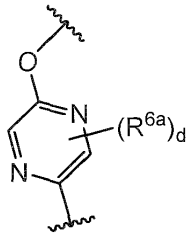
[0078] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, X^3은 N이다.

[0079] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 CR^6이고, 여기서 각각의 R^6은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 한 실시양태에서, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 CH이다.

[0080] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서,

[0081] 모이어티는




, 
, 
, 및 

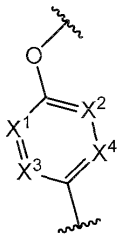
[0082]

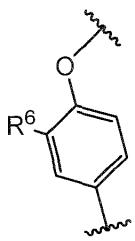
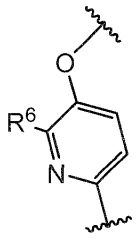
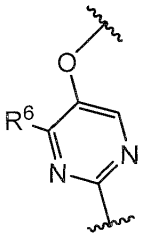
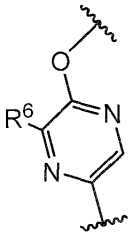
[0083] 로부터 선택되고;

[0084] R^{6a}는 각각 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;

[0085] d는 0, 1, 또는 2의 정수이다.

[0086] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서,

[0087]  모이어티는

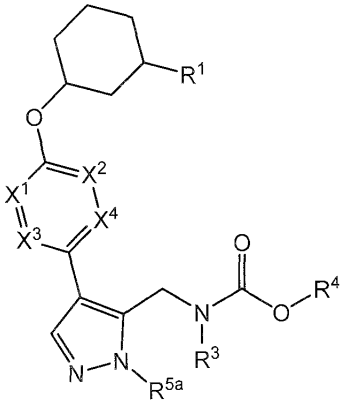
[0088]  ,  ,  , 및 

[0089] 로부터 선택되고;

[0090] R^6은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이다.

[0091] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, L은 메틸렌이거나, 또는 f는 1이다. 한 실시양태에서, R^{7a}는 수소이다.

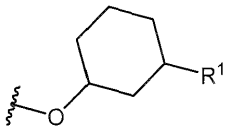
[0092] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III)으로 나타내어진다:

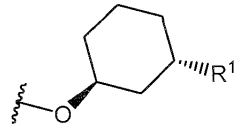
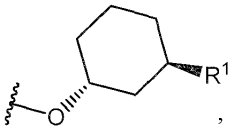
[0093]  (III)

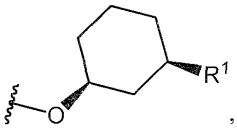
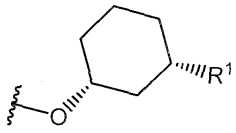
[0094] R^3은 메틸이고;

[0095] R^{5a}는 메틸이거나; 또는 대안적으로, R^3 및 R^{5a}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6 또는 7-원 헤테로시클릭 고리 모이어티를 형성하고;

[0096] R^1, R^4, X^1, X^2, X^3, 및 X^4는 상기 정의된 바와 동일하다.

[0097] 화학식 (III)의 한 실시양태에서,  모이어티는


,

,

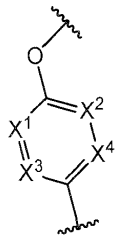

, 및


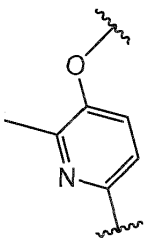
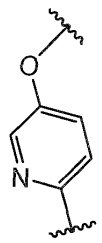
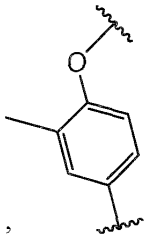
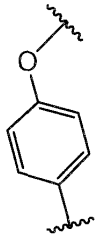
[0098]

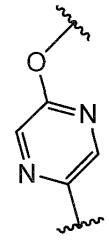
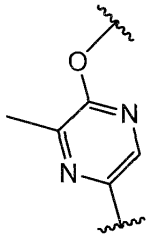
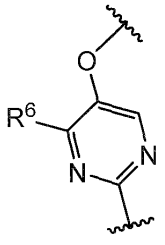
[0099] 로부터 선택된다.

[0100] 화학식 (III)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^1은 CO_2H이다.

[0101] 화학식 (III)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서,

[0102]  모이어티는


,

,

,

,


,

, 및


[0103]

[0104] 로부터 선택되고;

[0105] R^6은 수소, CH_3, 또는 CH_2CH_3이다.

[0106] 화학식 (III)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^4는 C_{3-10} 알킬, C_{3-10} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, -(C_{1-4} 알킬렌)-(C_{1-3} 알콕시), -(C_{1-4} 알킬렌)-(C_{3-6} 시클로알킬), 또는 -(C_{1-4} 알킬렌)-페닐이고; 여기서 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 및 페닐은 0 내지 3개의 R^8로 각각 독립적으로 치환되고; R^8은 각각 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시, 또는 할로

알콕시이다. 알킬 및 알킬렌은 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지형이고; 벤질의 메틸렌 및 페닐 모이어티는 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^8로 치환된다.

[0107] 화학식 (III)의 상기 실시양태 중 어느 하나에서, R^4는 C_{3-10} 알킬, C_{3-10} 할로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, $-(CHR^{8a})_{1-2}$-시클로프로필, $-(CHR^{8a})$-시클로부틸, 또는 $-CH_2$-페닐이고; 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 0 내지 2개의 R^8로 치환되고, 페닐은 플루오로 및 클로로로부터 선택된 0 내지 2개의 할로로 치환되고; R^8은 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 또는 시클로프로필이고; R^{8a}는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0108] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 명세서에 기재된 실시예 중 어느 하나, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

[0109] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화합물은 명세서에 기재된 실시예 1 내지 44, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

[0110] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 LPA_1 기능적 길항제 검정을 사용하여 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 5000 nM을 갖고; 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 1000 nM을 갖고; 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 500 nM을 갖고; 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 200 nM을 갖고; 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 100 nM을 갖고; 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $hLPA_1$ IC_{50} 값 ≤ 50 nM을 갖는다.

[0111] II. 본 발명의 다른 실시양태

[0112] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 적어도 1종의 LPA 수용체의 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 LPA_1의 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 LPA_2의 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 LPA_3의 길항제이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본원에는 화학식 (I)의 화합물의 활성 대사물, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물이 제시된다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0115] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.

[0118] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 추가의 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0119] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 LPA 수용체 매개 섬유증과 연관된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, LPA 수용체 매개 섬유증과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 리소포스파티드산 수용체 1 (LPA_1)의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 리소포스파티드산 수용체 1 (LPA_1)의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법의 한 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 또는 염증성 장애에 관한 것이다. 방법의 한 실시양태에서, 병리학적

섬유증은 폐, 간, 신장, 심장, 피부, 안구 또는 췌장 섬유증이다. 방법의 한 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환 및 전신 경화증이다. 방법의 한 실시양태에서, 암은 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 중추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 신장, 후두, 간, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환 또는 갑상선의 암이다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유증의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 방법의 한 실시양태에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비알콜성 지방간염 (NASH), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환 및 전신 경화증이다.

[0122] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 폐 섬유증 (특발성 폐 섬유증), 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 신섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 질환, 간 섬유증 (비-알콜성 지방간염), 피부 섬유증, 장의 섬유증, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 골암, 결장암, 장암, 두경부암, 흑색종, 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병, 암 통증, 종양 전이, 이식 기관 거부, 경피증, 안구 섬유증, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 당뇨병성 망막병증, 콜라겐 혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 레이노 현상 또는 신경병증성 통증의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0123] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 질환-상태의 억제, 즉, 그의 발생의 저지; 및/또는 (b) 질환-상태의 완화, 즉, 질환 상태의 퇴행을 야기시키는 것을 포함한다.

[0124] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 또한 환자에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함으로써 질환 상태의 재발의 위험을 감소시키고/거나 위험을 최소화시키는 질환 상태의 보호적 치료를 포함한다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 이러한 보호적 요법을 위한 환자가 선택될 수 있다. 보호적 치료의 경우에, 임상 질환 상태의 병태는 나타내어질 수 있거나 아직 나타내어지지 않을 수 있다. "보호적" 치료는 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉠 수 있다. 1차 예방은 임상 질환 상태를 갖는 것으로 아직 나타내어진 바 없는 환자에서의 질환 상태의 위험을 감소 또는 최소화시키기 위한 치료로서 정의되지만, 2차 예방은 동일한 또는 유사한 임상 질환 상태의 재발 또는 제2 발생의 위험을 최소화하거나 또는 감소시키는 것으로서 정의된다.

[0125] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적 실시양태임이 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[0126] III. 화학

[0127] 본 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부

분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 이들이 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0128] 용어 "입체이성질체"는 공간 내 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 지칭한다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 입체이성질체의 예이다. 용어 "거울상이성질체"는, 서로의 거울상이고 중첩가능하지 않은 분자 종의 한 쌍을 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2종의 거울상이성질체 종으로 구성된 조성물을 지칭하며, 여기서 조성물은 광학 활성이 없다.

[0129] 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자(들)의 주위에 있는 치환기의 배위를 나타낸다. 이성질체 기재어 "R" 및 "S"는 코어 분자에 대한 원자 배위(들)를 나타내기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌 [IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)]에 정의된 바와 같이 사용되도록 의도된다.

[0130] 용어 "키랄"은 분자가 그의 거울상과 중첩될 수 없게 하는 분자의 구조적 특성을 지칭한다. 용어 "호모키랄"은 거울상이성질체 순도의 상태를 지칭한다. 용어 "광학 활성"은 호모키랄 분자, 또는 키랄 분자들의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전시키는 정도를 지칭한다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지형 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. "알킬"은 1가 포화 지방족 라디칼 (예컨대 에틸)를 나타내는 반면, "알킬렌"은 2가 포화 지방족 라디칼 (예컨대 에틸렌)를 나타낸다. 예를 들어, "C_1 내지 C_{10} 알킬" 또는 "C_{1-10} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, 및 C_{10} 알킬 기를 포함하도록 의도된다. "C_1 내지 C_{10} 알킬렌" 또는 "C_{1-10} 알킬렌", C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, 및 C_{10} 알킬렌 기를 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 예를 들어, "C_1 내지 C_6 알킬" 또는 "C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고; "C_1 내지 C_6 알킬렌" 또는 "C_{1-6} 알킬렌" 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 나타내고; "C_1 내지 C_4 알킬" 또는 "C_{1-4} 알킬" 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고; "C_1 내지 C_4 알킬렌" 또는 "C_{1-4} 알킬렌" 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "C_0 알킬" 또는 "C_0 알킬렌"이 사용되는 경우, 직접 결합을 나타내도록 의도된다. 게다가, 용어 "알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 기, 예컨대 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 및 할로알콕시의 일부로서, 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬일 수 있다.

[0132] "헤테로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대, O, N 또는 S로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 모 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는, 각각, 알콕시 기 (예를 들어, $-OCH_3$ 등), 알킬아미노 (예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 기 (예를 들어, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 기의 비-말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는, 각각, 알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬아미노알킬 (예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는, 각각, 히드록시알킬 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬 기 (예를 들어, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬 티올 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬 기는, 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로알킬 기를 의미한다.

[0133] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알케닐" 또는 "C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐,

3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0134] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C_2 내지 C_6 알키닐" 또는 "C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함하도록 의도된다.

[0135] 본원에 사용된 "아릴알킬" (일명 아르알킬), "헤테로아릴알킬" "카르보시클릴알킬" 또는 "헤테로시클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 각각 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 카르보시클릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬 기는 4 내지 20개의 탄소 원자 및 0 내지 5개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, 및 CO_2CH_3으로 임의로 치환될 수 있다. "벤질"은 또한 화학식 "Bn"에 의해 나타내어질 수 있다.

[0137] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. "C_1 내지 C_6 알콕시" 또는 "C_{1-6} 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0138] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알카노일" 또는 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기에 연결된 알킬을 지칭한다. 예를 들어, 알킬카르보닐은 알킬-C(O)-에 의해 나타내어질 수 있다. "C_1 내지 C_6 알킬카르보닐" (또는 알킬카르보닐)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알킬-C(O)- 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0139] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬술포닐" 또는 "술폰아미드"는 술포닐 기에 연결된 알킬 또는 아미노를 지칭한다. 예를 들어, 알킬술포닐은 $-S(O)_2R'$에 의해 나타내어질 수 있으며, 반면 술폰아미드는 $-S(O)_2NR^cR^d$에 의해 나타내어질 수 있다. R'는 C_1 내지 C_6 알킬이고; R^c 및 R^d는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0140] 본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "카르바메이트"는 아미도 기에 연결된 산소를 지칭한다. 예를 들어, 카르바메이트는 $N(R^cR^d)$-C(O)-O-로 나타내어지고, R^c 및 R^d는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0141] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아미도"는 카르보닐 기에 연결된 아미노를 지칭한다. 예를 들어 아미도는 $N(R^cR^d)$-C(O)-에 의해 나타내어질 수 있고, R^c 및 R^d는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0142] 용어 "아미노"는 $-NR^{c1}R^{c2}$로서 정의되며, 여기서 R^{c1} 및 R^{c2}는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 대안적으로, R^{c1} 및 R^{c2}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, 옥소, C_{1-6} 알킬, 알콕시 및 아미노알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. R^{c1} 또는 R^{c2} (또는 이들 둘 다)가 C_{1-6} 알킬인 경우에, 아미노 기는 또한 알킬아미노로서 지칭될 수 있다. 알킬아미노 기의 예는 비제한적으로 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 아미노는 $-NH_2$이다.

[0143] 용어 "아미노알킬"은 1개의 수소 원자가 아미노 기에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 아미노알킬은 $N(R^{c1}R^{c2})$-알킬렌-에 의해 나타내어질 수 있다. "C_1 내지 C_6" 또는 "C_{1-6} 아미노알킬" (또는 아미노알킬)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 아미노알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0144] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브로민, 플루오린 및 아이오딘을 지칭하며, 염소 또는 플루오린이 바람직하다.

[0145] "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. "C_1 내지 C_6 할로알킬" 또는 "C_{1-6} 할로알킬" (또는 할로알킬)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 할로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된 "플루오로알킬"을 또한 포함한다. 본원에 사용된 용어 "폴리할로알킬"은 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 기, 예컨대 폴리플루오로알킬, 예를 들어 CF_3CH_2, CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$를 지칭한다.

[0146] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C_1 내지 C_6 할로알콕시" 또는 "C_{1-6} 할로알콕시"는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 할로알콕시 기를 포함하도록 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "폴리할로알콕시"는 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알콕시" 또는 "알킬옥시" 기, 예컨대 폴리플루오로알콕시, 예를 들어 CF_3CH_2O, CF_3O 또는 $CF_3CF_2CH_2O$를 지칭한다.

[0147] "히드록시알킬"은 1개 이상 히드록실 (OH)로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. "C_1 내지 C_6 히드록시알킬" (또는 히드록시알킬)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 히드록시알킬 기를 포함하도록 의도된다.

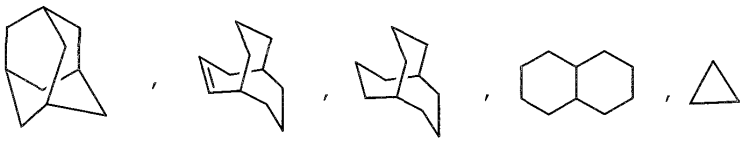
[0148] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C_3 내지 C_8 시클로알킬" 또는 "C_{3-8} 시클로알킬"은 모노시클릭, 비시클릭 및 폴리시클릭 고리를 포함하여, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 및 C_8 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필 및 스피로 및 가교 시클로알킬은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.

[0149] 용어 "시클로헤테로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 헤테로알킬 기를 지칭한다. "C_3 내지 C_7 시클로헤테로알킬" 또는 "C_{3-7} 시클로헤테로알킬"은 C_3, C_4, C_5, C_6 및 C_7 시클로헤테로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로헤테로알킬 기의 예는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로헤테로알킬 기, 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸 및 피라지닐메틸은 "시클로헤테로알킬"의 정의에 포함된다.

[0150] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보시클릴", 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리를 의미하도록 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나, 이에 제한되지는

않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 인다닐이다. 용어 "카르보시클릴"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0151] 추가로, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬" 및 "시클로알케닐"을 포함하는 용어 "카르보시클릴"은 고리를 형성하는 총 3 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 고리를 형성하는 3 내지 10개의 탄소 또는 3 내지 6개의 탄소를 함유하는, 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (1 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소 기, 예컨대 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함하고, 이들은 아릴에 대해 기재된 바와 같은 1 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 이들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,

[0152] 

[0153] 를 포함하고, 이들 기 중 임의의 것은 1 내지 4개 치환기, 예컨대 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미도, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오 및/또는 임의의 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0154] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보시클릴" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[0155] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "아릴"은, 예를 들어 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트라닐을 포함한 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족 기를 나타낸다 (예컨대 페닐, 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한 나프틸). 예를 들어, "C_6 또는 C_{10} 아릴" 또는 "C_{6-10} 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", "C_6 또는 C_{10} 아릴", "C_{6-10} 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나, 또는 -OH, $-OCH_3$, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)H$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CO_2H$, 및 $-CO_2CH_3$으로부터 선택된 1 내지 5개의 기, 적절하게는 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있다.

[0156] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 페닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, 및 CO_2CH_3으로 임의로 치환될 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 포화 또는 부분 불포화이고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 상기 정의된 헤테로시클릭 고리 중 임의의 것이 카르보시클릭 또는 아릴 (예를 들어, 벤젠) 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를

포함한다. 즉, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 비-방향족 고리계, 예컨대 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로알케닐을 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 헤테로시클릴의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 피페로닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 모르폴리닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란을 포함한다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하도록 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는, 각각 제2 고리에 융합된 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이며, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에, 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.

[0159] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나 이에 제한되지는 않는다.

[0160] 가교된 고리는 헤테로사이클의 정의에 또한 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N, 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 유의한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

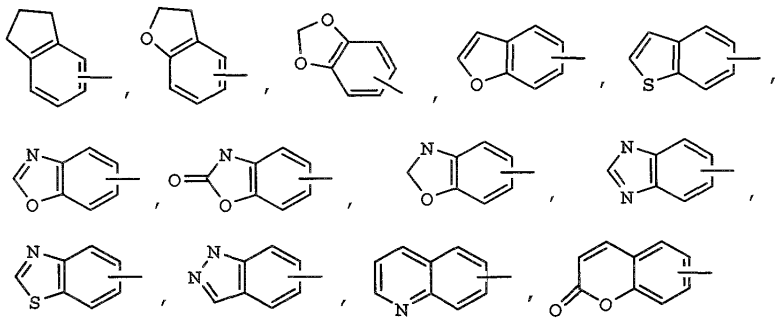
[0161] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).

[0162] 헤테로아릴의 예는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐,

페노티아지닐, 페녹사티아닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

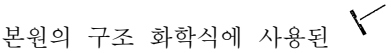
[0163] 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐 및 피라졸로피리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 5- 내지 6-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 벤즈티아졸릴, 이미다졸릴피리디닐, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐 및 인돌릴에서 선택된다.

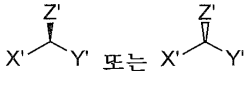
[0164] 달리 나타내지 않는 한, "카르보시클릴" 또는 "헤테로시클릴"은 예를 들어 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 1 내지 3개의 추가의 고리 (예컨대 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리), 예를 들어

[0165] 

[0166] 를 포함하며, 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐아미노 및 아릴술폰아미노카르보닐 및/또는 본원에 제시된 임의의 알킬 치환기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기에 의해 이용가능한 탄소 또는 질소 원자 (적용가능하다면)를 통해 임의로 치환될 수 있다.

[0167] 임의의 용어 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴이 또 다른 기의 일부로서 사용되는 경우에, 탄소 원자 및 고리원의 수는 용어 그 자체로 정의된 것과 동일하다. 예를 들어, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬아미노, 알콕시알킬아미노, 할로알콕시알킬아미노, 알킬티오 등은 용어 "알킬"에 대해 정의된 바와 동일한 탄소 원자의 수, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 등을 각각 독립적으로 함유한다. 유사하게, 시클로알콕시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 아르알킬아미노, 아릴아미노, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시 등은 용어 "시클로알킬", "헤테로시클릴", "아릴" 및 "헤테로아릴"에 대해 정의된 바와 동일한 고리원, 예컨대 3 내지 6-원, 4 내지 7-원, 6 내지 10-원, 5 내지 10-원, 5- 또는 6-원 등을 각각 독립적으로 포함한다.

[0168] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라, 본원의 구조 화학식에 사용된  와 같이, 굵은 선을 가리키는 결합은 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시한다.

[0169] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라,  와 같은 구조 화학식에서의 파상 또는 물결 결합은 X', Y' 및 Z'가 부착되는 탄소 원자의 입체생성 중심을 도시하는데 사용되고, 단일 도면에서 둘 다의 거울상이성질체를 나타내는 것으로 의도된다. 즉, 예컨대 파상 결합을 갖는 구조 화학식은 각각의 거울상이성질체를 개별적으로, 예컨대  로 나타낼 뿐만 아니라 그의 라세미 혼합물을 나타낸다. 파상 또는 물결 결합은 이중 결합 (예컨대 C=C 또는 C=N) 모이어티에 부착되는 경우에, 이는 시스 또는 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하이성질체 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0170] 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 모이어티가 결합되거나 또는 달리 구체적 부착 지점을 나타내지 않고 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기재에 부착되는 경우에, 탄소 원자를 통하든지 또는 예를 들어 3가 질소 원자를 통하든지 모든 가능한 지점이 의도되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 용어 "피리딜"은 2-, 3- 또는 4-피리딜을 의미하고, 용어 "티에닐"은 2- 또는 3-티에닐을 의미하는 등이다.

[0171] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합된 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0172] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하기 위해 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 본 발명의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0173] 용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 종, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트를 나타내는데 사용된다. 용어 "금속 이온"은 알칼리 금속 이온, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬, 및 알칼리 토금속 이온, 예컨대 마그네슘 및 칼슘, 뿐만 아니라 아연 및 알루미늄을 지칭한다.

[0174] 본원에 언급된 용어 "치환된"은, 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 조건으로, 적어도 1개의 수소 원자 (탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착되어 있는 것)가 비-수소 기로 대체된 것을 의미한다. 치환기가 옥소 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 옥소 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급된 경우에, 카르보닐 기 또는 이중 결합이 고리의 일부 (즉, 내부)인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다. 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴에 관한 용어 "치환된"은 각각, 탄소 또는 헤테로원자에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 1개 이상의 비-수소 치환기(들)로 대체된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴을 의미한다.

[0175] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.

[0176] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0, 1, 2 또는 3개의 R 기로 치환되는 것으로 제시되는 경우에, 상기 기는 0개의 R 기로 치환되는 경우에 비치환되거나 또는 3개 이하의 R 기로 치환되고, 각각의 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.

[0177] 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0178] 본원에 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형 상태에서 함께 존재하고 분자 내의 원자 또는 기의 이동에 의해 용이하게 상호교환되는 화합물의 2종 이상의 이성질체 각각을 지칭한다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 1,2,3-트리아졸이 하기 정의된 바와 같은 2종의 호변이성질체 형태로 존재한다는 것을 용이하게 이해할 것이다:



1*H*-1,2,3-트리아졸 2*H*-1,2,3-트리아졸

[0179]

[0180] 따라서, 본 개시내용은, 심지어 구조가 이들 중 단지 1종만을 도시하는 경우에도, 모든 가능한 호변이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0181] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0182] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염으로서 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0183] 본 발명의 화합물이, 예를 들어 적어도 1개의 염기성 중심을 갖는 경우에, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 이들은 예를 들어 강한 무기 산, 예컨대 미네랄 산, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로겐화수소산, 강한 유기 카르복실산, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸카르복실산, 예를 들어 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 아세트산, 예컨대 클로로아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산 (예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리신 또는 아르기닌), 또는 벤조산, 또는 유기 술폰산, 예컨대 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 (C_1-C_4) 알킬 또는 아릴술폰산, 예를 들어 메틸- 또는 p-톨루엔-술폰산과 함께 형성된다. 목적하는 경우 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖는 상응하는 산 부가염이 또한 형성될 수 있다. 적어도 1종의 산기 (예를 들어 COOH)를 갖는 본 발명의 화합물은 또한 염기와의 염을 형성할 수 있다. 염기와의 적합한 염은, 예를 들어 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노, 디 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸, tert-부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노, 디 또는 트리히드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노, 디 또는 트리에탄올아민과의 염이다. 또한, 상응하는 내부 염이 형성될 수 있다. 제약 용도에는 적합하지 않지만 예를 들어 화학식 (I)의 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.

[0184] 염기성 기를 함유하는 화학식 (I)의 바람직한 화합물의 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트, 니트레이트 또는 아세테이트를 포함한다.

[0185] 산 기를 함유하는 화학식 (I)의 바람직한 화합물의 염은 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염 및 제약상 허용되는 유기 아민을 포함한다.

[0186] 또한, 화학식 (I)의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해 하기를 참조한다:

[0187] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 및 Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0188] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[0189] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0190] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 및

[0191] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

[0192] 본 발명의 화합물은 신체 내에서 가수분해됨으로써 본 발명의 화합물 그 자체를 생성하는 전구약물, 즉 "전구약물 에스테르"로서의 역할을 하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있는 카르복시 기를 함유한다. 본 발명의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C_1 내지 C_6 알킬, C_1 내지 C_6 알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C_{1-6} 알카노일옥시-C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C_1 내지 C_6 알콕시카르보닐옥시-C_1 내지 C_6 알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. "전구약물 에스테르"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 본 발명의 화합물의 카르복실산 모이어티를 알킬 또는 아릴 알콜, 할라이드 또는 술포네이트와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0193] 전구약물의 제조는 기술분야에 잘 알려져 있고 예를 들어 문헌[King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)]에 기재되어 있다.

[0194] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 중수소는 그의 핵 내에 1개의 양성자 및 1개의 중성자를 가지며, 통상의 수소의 질량의 2배를 갖는다. 중수소는 기호 예컨대 "^{2}H" 또는 "D"에 의해 나타낼 수 있다. 그 자체로 또는 화합물 또는 기를 수식하여 사용된 본원의 용어 "중수소화"는, 탄소(들)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자(들)의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다.

[0195] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적인 용도를 갖는다.

[0196] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물이 N-할로, $S(O)_2H$, 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0197] 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0198] 약어

[0199] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "℃"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "RBF"는 둥근 바닥 플라스크, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "RCM"은 "폐환 복분해", "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "^{1}H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "γ", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학 명칭이다.

Me	메틸
Et	에틸
Pr	프로필
i-Pr	이소프로필
Bu	부틸
i-Bu	이소부틸
t-Bu	*tert*-부틸
Ph	페닐
Bn	벤질
Boc 또는 BOC	*tert*-부틸옥시카르보닐
Boc_2O	디-tert-부틸디카르보네이트
AcOH 또는 HOAc	아세트산
$AlCl_3$	삼염화알루미늄
AIBN	아조비스-이소부티로니트릴
BBr_3	삼브로민화붕소
BCl_3	삼염화붕소
BEMP	2-*tert*-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린

[0200]

BOP 시약	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
버지스 시약	1-메톡시-N-트리에틸암모니오술포닐-메탄이미데이트
CBz	카르보벤질옥시
DCM 또는 CH_2Cl_2	디클로로메탄
CH_3CN 또는 ACN	아세토니트릴
$CDCl_3$	듀테로-클로로포름
$CHCl_3$	클로로포름
mCPBA 또는 m-CPBA	*메타-클로로퍼벤조산*
Cs_2CO_3	탄산세슘
$Cu(OAc)_2$	아세트산구리 (II)
Cy_2NMe	N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	1,2 디클로로에탄
DEA	디에틸아민
데스-마르틴	1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(1H)-온
DIC 또는 DIPCDI	디이소프로필카르보디이미드
DIEA, DIPEA 또는 휘니그 염기	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
cDNA	상보적 DNA
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-비스(디페닐포스피노)프로판
DuPhos	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠

[0201]

EDC	*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보디이미드
EDCI	*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*′-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
(*S*,*S*)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스폴라노)벤젠(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 트리플루오로메탄술포네이트
Et_3N 또는 TEA	트리에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
Et_2O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올
GMF	유리 마이크로섬유 필터
그럽스 II	(1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄
HCl	염산
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N′,N′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HEPES	4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산
Hex	헥산
HOBt 또는 HOBT	1-히드록시벤조트리아졸
H_2O_2	과산화수소
IBX	2-아이오독시벤조산
H_2SO_4	황산
존스 시약	수성 H_2SO_4 중 CrO_3, 2 M 용액
K_2CO_3	탄산칼륨
K_2HPO_4	이염기성 인산칼륨 (인산수소칼륨)
KOAc	아세트산칼륨
K_3PO_4	삼염기성 인산칼륨

[0202]

LAH	수소화알루미늄리튬
LG	이탈기
LiOH	수산화리튬
MeOH	메탄올
$MgSO_4$	황산마그네슘
MsOH 또는 MSA	메틸술폰산/메탄술폰산
NaCl	염화나트륨
NaH	수소화나트륨
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
Na_2CO_3	탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na_2SO_3	아황산나트륨
Na_2SO_4	황산나트륨
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
NH_3	암모니아
NH_4Cl	염화암모늄
NH_4OH	수산화암모늄
$NH_4^+HCO_2^-$	포름산암모늄
NMM	N-메틸모르폴린
OTf	트리플레이트 또는 트리플루오로메탄술포네이트
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
$Pd(OAc)_2$	아세트산팔라듐(II)
Pd/C	탄소 상 팔라듐
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)
Ph_3PCl_2	트리페닐포스핀 디클로라이드
PG	보호기

[0203]

$POCl_3$	옥시염화인
PPTS	피리디늄 p-톨루엔술포네이트
i-PrOH 또는 IPA	이소프로판올
PS	폴리스티렌
RT 또는 rt	실온
SEM-Cl	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
SiO_2	실리카 산화물
$SnCl_2$	염화주석(II)
TBAF	tra-*n*-부틸암모늄 플루오라이드
TBAI	테트라-*n*-부틸암모늄 아이오다이드
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
THP	테트라히드로피란
$TMSCHN_2$	트리메틸실릴디아조메탄
$TMSCH_2N_3$	트리메틸실릴메틸 아지드
T3P	프로판 포스폰산 무수물
TRIS	트리스 (히드록시메틸) 아미노메탄
pTsOH	p-톨루엔술폰산

[0204]

[0205] IV. 생물학

[0206] 리소인지질은 막-유래 생물활성 지질 매개체이다. 리소인지질은 리소포스파티드산 (1-아실-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스페이트; LPA), 스핑고신 1-포스페이트 (S1P), 리소포스파티딜콜린 (LPC) 및 스핑고실포스포릴콜린 (SPC)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 리소인지질은 세포 증식, 분화, 생존, 이동, 부착, 침습 및 형태 발생을 포함한 근본적인 세포 기능에 영향을 미친다. 이들 기능은 신경발생, 혈관신생, 상처 치유, 면역 및 발암을 포함한 다수의 생물학적 과정에 영향을 미친다.

[0207] LPA는 자가분비 및 주변분비 방식으로 특이적 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 세트를 통해 작용한다. 그의 동족 GPCR (LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5, LPA_6)에 결합하는 LPA는 세포내 신호전달 경로를 활성화시켜 다양한 생물학적 반응을 생성한다.

[0208] 리소인지질, 예컨대 LPA는 그의 주요 인지질 대응물 (예를 들어, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민 및 스핑고미엘린)과 비교하여 양적으로 적은 지질 종이다. LPA는 생물학적 이펙터 분자로서의 역할을 갖고, 광범위한 생리학적 작용, 예컨대 비제한적으로 혈압, 혈소판 활성화 및 평활근 수축에 대한 효과, 및 세포 성장, 세포 원형화, 신경돌기 수축, 및 액틴 스트레스 섬유 형성 및 세포 이동을 포함하는 다양한 세포 효과를 갖는다. 이러한 LPA의 효과는 우세하게 수용체 매개된다.

[0209] LPA에 의한 LPA 수용체 (LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5, LPA_6)의 활성화는 일정 범위의 하류 신호전달 캐스케이드를 매개한다. 이들은 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 활성화, 아데닐릴 시클라제 (AC) 억제/활성화, 포스포리파제 C (PLC) 활성화/Ca^{2+} 가동화, 아라키돈산 방출, Akt/PKB 활성화, 및 소형 GTPase, Rho, ROCK, Rac 및 Ras의 활성화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. LPA 수용체 활성화에 의해 영향을 받는 다른 경로는 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP), 세포 분열 주기 42/GTP-결합 단백질 (Cdc42), 원종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제 Raf (c-RAF), 원종양유전자 티로신-단백질 키나제 Src (c-src), 세포외 신호-조절된 키나제 (ERK), 국소 부착 키나제 (FAK), 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF), 글리코겐 신타제 키나제 3b (GSK3b), c-jun 아미노-말단 키나제 (JNK), MEK, 미오신 경쇄 II (MLC II), 핵 인자 kB (NF-kB), N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 활성화, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K), 단백질 키나제 A (PKA), 단백질 키나제 C (PKC), ras-관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1 (RAC1)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실제 경로 및 실현된 종점은 수용체 활용, 세포형, 수용체 또는 신호전달 단백질의 발현 수준, 및 LPA 농도를 포함하는 일정 범위의

변수에 좌우된다. 거의 모든 포유동물 세포, 조직 및 기관은 몇 가지 LPA-수용체 하위유형을 공발현하는데, 이는 LPA 수용체가 협동 방식으로 신호를 전달한다는 것을 나타낸다. LPA_1, LPA_2 및 LPA_3은 높은 아미노산 서열 유사성을 공유한다.

[0210] LPA는 활성화 혈소판, 활성화 지방세포, 뉴런 세포 및 다른 세포 유형으로부터 생산된다. 혈청 LPA는 모노아실글리세롤 키나제, 포스포리파제 A_1, 분비성 포스포리파제 A_2, 및 오토탁신을 비롯한 리소포스포리파제 D (리소PLD)가 관여하는 다수의 효소적 경로에 의해 생산된다. 여러 효소가 LPA 분해에 관련된다: 리소포스포리파제, 지질 포스페이트 포스파타제 및 LPA 아실 트랜스퍼라제 예컨대 엔도필린. 인간 혈청 중 LPA 농도는 1-5 μM인 것으로 추정된다. 혈청 LPA는 알부민, 저-밀도 지단백질 또는 다른 단백질에 결합되며, 이는 아마도 LPA를 급속 분해로부터 보호한다. 다양한 아실 쇄 길이 및 포화도를 갖는 LPA 분자 종은 자연 발생되며, 1-팔미토일 (16:0), 1-팔미톨레오일 (16:1), 1-스테아로일 (18:0), 1-올레오일 (18:1), 1-리놀레오일 (18:2) 및 1-아라키도닐 (20:4) LPA를 포함한다. 정량적으로 적은 알킬 LPA는 아실 LPA와 유사한 생물학적 활성을 가지며, 다양한 LPA 종은 다양한 효능을 갖는 LPA 수용체 하위유형을 활성화한다.

[0211] LPA 수용체

[0212] LPA_1 (이전에 VZG-1/EDG-2/mrec1.3으로 불림)은 3가지 유형의 G 단백질 $G_{i/o}$, G_q 및 $G_{12/13}$과 커플링된다. 이들 G 단백질의 활성화를 통하여, LPA는 LPA_1을 통하여, 세포 증식, 혈청 반응 요소 (SRE) 활성화, 미토겐 활성화 단백질 키나제 (MAPK) 활성화, 아데닐릴 시클라제 (AC) 억제, 포스포리파제 C (PLC) 활성화, Ca^{2+} 가동화, Akt 활성화 및 Rho 활성화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 세포성 반응을 유도한다.

[0213] LPA_1의 광범위한 발현이 성체 마우스에서 관찰되며 고환, 뇌, 심장, 폐, 소장, 위, 비장, 흉선 및 골격근에 명백히 존재한다. 유사하게, 인간 조직은 또한 LPA_1을 발현하고; 이것은 뇌, 심장, 폐, 태반, 결장, 소장, 전립선, 고환, 난소, 췌장, 비장, 신장, 골격근 및 흉선에 존재한다.

[0214] LPA_2 (EDG-4)는 또한 3가지 유형의 G 단백질 $G_{i/o}$, G_q 및 $G_{12/13}$과 커플링하여 LPA-유도 세포 신호전달을 매개한다. LPA_2의 발현은 성체 마우스의 고환, 신장, 폐, 흉선, 비장 및 위에서, 및 인간 고환, 췌장, 전립선, 흉선, 비장 및 말초 혈액 백혈구에서 관찰된다. LPA_2의 발현은 다양한 암 세포주에서 상향조절되며, 3'-비번역 영역에 돌연변이를 갖는 여러 인간 LPA_2 전사 변이체가 관찰되었다. 마우스에서의 LPA_2의 표적화된 결실은 어떠한 명백한 표현형 이상도 보여주지 않았지만, 마우스 배아 섬유모세포 (MEF)의 일차 배양에서 정상 LPA 신호전달 (예를 들어, PLC 활성화, Ca^{2+} 가동화, 및 스트레스 섬유 형성)의 유의한 손실을 나타내었다. *Ipa*1(-/-) *Ipa*2 (-/-) 이중-널 마우스의 생성은, 세포 증식, AC 억제, PLC 활성화, Ca^{2+} 가동화, JNK 및 Akt 활성화, 및 스트레스 섬유 형성을 비롯한 수많은 LPA-유도 반응이 이중-널 MEF에서는 부재하거나 심하게 감소된다는 것을 밝혀내었다. AC 억제 (AC 억제는 LPA_1 (-/-) MEF에서 거의 무효화된다)를 제외한, 이들 모든 반응은 LPA_1 (-/-) 또는 LPA_2 (-/-) MEF에서 단지 부분적으로 영향을 받는다. LPA_2는 적어도 일부 세포 유형에서 정상 LPA-매개 신호전달 반응에 기여한다 (Choi et al, Biochemica et Biophysica Acta 2008, 1781, p531-539).

[0215] LPA_3 (EDG-7)은 $G_{i/o}$ 및 G_q와 커플링하지만 $G_{12/13}$과는 커플링하지 않는 그의 능력에서 LPA_1 및 LPA_2와 구별되며, 포화 아실 쇄를 갖는 LPA 종에 대해 훨씬 덜 반응성이다. LPA_3은 PLC 활성화, Ca^{2+} 가동화, AC 억제/활성화 및 MAPK 활성화를 포함하는 다면발현성 LPA-유도 신호전달을 매개할 수 있다. 신경모세포종 세포에서 LPA_3의 과다발현은 신경돌기 신장을 유발하는 반면에 LPA_1 또는 LPA_2의 과다발현은 신경돌기 수축 및 세포 원형화를 LPA로 자극될 때 유발한다. LPA_3의 발현은 성체 마우스 고환, 신장, 폐, 소장, 심장, 흉선 및 뇌에서 관찰된다. 인간에서, 이것은 심장, 췌장, 전립선, 고환, 폐, 난소 및 뇌 (전두 피질, 해마 및 편도체)에서 발견된다.

[0216] LPA_4 ($p2y_9$/GPR23)는 혈소판-활성화 인자 (PAF) 수용체에 보다 밀접한 유사성을 갖는 LPA_1, LPA_2 및 LPA_3과 비교하여 일탈된 서열을 갖는다. LPA_4는 LPA 유도된 Ca^{2+} 가동화 및 cAMP 축적, 및 AC 활성화를 위한 G 단백질 Gs에 대한 기능적 커플링, 뿐만 아니라 다른 G 단백질에 대한 커플링을 매개한다. LPA_4 유전자는 난소, 췌장, 흉선,

신장 및 골격근에서 발현된다.

[0217] LPA_5 (GPR92)는 GPCR의 퓨린클러스터의 구성원이고, 구조적으로 LPA_4와 가장 밀접하게 관련된다. LPA_5는 인간 심장, 태반, 비장, 뇌, 폐 및 장에서 발현된다. LPA_5는 또한 위장관의 CD8+ 림프구 구획에서 매우 높은 발현을 보여준다.

[0218] LPA_6 (p2y5)은 GPCR의 퓨린클러스터의 구성원이고, 구조적으로 LPA_4와 가장 밀접하게 관련된다. LPA_6은 G12/13-Rho 신호전달 경로에 커플링된 LPA 수용체이고, 인간 모낭의 내근초에서 발현된다.

[0219] 예시적인 생물학적 활성

[0220] 상처 치유

[0221] 정상적인 상처 치유는 세포성의 가용성 인자 및 매트릭스 성분이 협동하여 작용함으로써 손상을 복구하는 고도로 협응된 순서의 사건에 의해 일어난다. 치유 반응은 4개의 광범위하고 중첩되는 단계-지혈, 염증, 증식 및 재형성으로 일어나는 것으로 기재될 수 있다. 수많은 성장 인자 및 시토카인은 상처 부위로 방출되어 상처 치유 과정을 개시하고 영구화한다.

[0222] 상처를 입을 때, 손상된 혈관은 혈소판을 활성화시킨다. 활성화 혈소판은 생물활성 매개체를 방출하여 세포 증식, 세포 이동, 혈액 응고 및 혈관신생을 유도함으로써 후속 복구 과정에서 중추적 역할을 한다. LPA는 활성화 혈소판으로부터 방출되는 하나의 이러한 매개체이고; 이것은 주변 세포, 예컨대 내피 세포, 평활근 세포, 섬유모세포 및 각질세포에 대한 유사분열촉진/이동 효과와 함께 혈소판 응집을 유도한다.

[0223] 마우스에서의 피부 상처에 LPA를 국소 적용시키는 것은 2차 염증에 영향을 미치지 않으면서 세포 증식/ 이동을 증가시킴으로써 복구 과정 (상처 봉합 및 증가된 신생상피 두께)을 촉진한다.

[0224] 성장 인자 및 시토카인에 의한 피부 섬유모세포의 활성화는 상처의 가장자리에서 피브린 응괴에 의해 형성된 임시 기질로의 섬유모세포의 후속 이동을 유발하며, 그 결과 섬유모세포는 증식하고, 특징적인 피부 세포외 매트릭스 (ECM)를 분비 및 조직화함으로써 진피를 복원하기 시작한다. 상처 내에서의 증가하는 섬유모세포의 개수 및 ECM의 계속되는 침전은 새로이 형성된 육아 조직에 적은 견인력을 가함으로써 기질 강도를 증진시킨다. 형질전환 성장 인자 β (TGFβ)와 관련하여, 기계적 응력에서의 증가는 α-평활근 액틴 (α-SMA) 발현 및 섬유모세포의 근섬유모세포로의 후속 변환을 유도한다. 근섬유모세포는 근섬유모세포 수축 및 ECM 성분의 생산을 통해 육아 조직 재형성을 용이하게 한다.

[0225] LPA는 증식, 이동, 분화 및 수축을 포함하여, 상처 치유에 있어서 섬유모세포의 다수의 중요한 기능을 조절한다. 개방성 상처를 메우기 위해서는 섬유모세포 증식이 상처 치유에 요구된다. 대조적으로, 섬유증은 ECM 및 염증유발 시토카인을 활동적으로 합성하는 근섬유모세포의 강렬한 증식 및 축적을 특징으로 한다. LPA는 상처 치유에 중요한 세포 유형, 예컨대 상피 및 내피 세포 (EC), 대식세포, 각질세포 및 섬유모세포의 증식을 증가시키거나 저해할 수 있다. LPA-유도 증식에서의 LPA_1에 대한 역할은 LPA_1 수용체 널 마우스로부터 단리된 섬유모세포의 LPA-자극 증식이 약화되었다는 관찰에 의해 제공되었다 (Mills et al., Nat Rev. Cancer, 3:582-591 (2003)). LPA는 섬유모세포 부착, 이동, 분화 및 수축에 필수적인 세포골격 변화를 유도한다.

[0226] 섬유증

[0227] 조직 손상은 복잡한 일련의 숙주 상처-치유 반응을 개시하는데, 이것이 성공적일 경우에는, 이들 반응이 정상 조직 구조 및 기능을 복원시킨다. 그렇지 않을 경우에는, 이들 반응이 조직 섬유증과 기능 상실을 유발할 수 있다.

[0228] 대부분의 기관 및 조직의 경우에 섬유증의 발병은 다수의 사건 및 인자가 관여한다. 섬유증의 발병에 관여하는 분자는 단백질 또는 펩티드 (섬유화유발 시토카인, 케모카인, 메탈로프로테이나제 등) 및 인지질을 포함한다. 섬유증의 발병에 관여하는 인지질은 혈소판 활성화 인자 (PAF), 포스파티딜 콜린, 스핑고신-1 포스페이트 (S1P) 및 리소포스파티드산 (LPA)을 포함한다.

[0229] 수많은 근육 이영양증은 근조직의 진행성 약화 및 소모를 특징으로 하고, 광범위한 섬유증을 특징으로 한다. 배양된 근모세포를 LPA로 처리하면 결합 조직 성장 인자 (CTGF)의 상당한 발현이 유도되는 것으로 밝혀졌다. CTGF는 후속해서, 콜라겐, 피브로넥틴 및 인테그린 발현을 유도하고, 이들 근모세포의 탈분화를 유도한다. LPA를 사용한 다양한 세포 유형의 처리는 재생가능한 높은 수준의 CTGF의 유도를 유발한다 (J.P. Pradere, et al.,

LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, et al., Int J Med Microbiol; 298(3-4):231-43, 2008). CTGF는 TGFβ와 병행하여 하류 신호전달하는, 섬유화유발 시토카인이다.

[0230] 치은 섬유종증의 발병에 관여하는 치은 상피 세포에 의한 CTGF 발현은 LPA 처리에 의해 악화되는 것으로 밝혀졌다 (A. Kantarci, et al., J. Pathol., 210 (2006) 59-66).

[0231] LPA는 간 섬유증의 진행과 연관된다. 시험관내에서, LPA는 성상 세포 및 간세포 증식을 유도한다. 이들 활성화된 세포는 간에서 ECM의 축적을 담당하는 주요 세포 유형이다. 게다가, 설치류에서 CCl_4-유도 간 섬유증 동안, 또는 인간의 C형 간염 바이러스-유도 간 섬유증에서 LPA 혈장 수준은 증가한다 (N. Watanabe, et al., Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, Life Sci. 81 (2007) 1009-1015; N.Watanabe, et al., J. Clin. Gastroenterol. 41 (2007) 616-623).

[0232] 블레오마이신이 주입된 토끼 및 설치류의 기관지폐포 세척액 중 인지질 농도의 증가가 보고된 바 있다 (K. Kuroda, et al., Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis, Inhal. Toxicol. 18 (2006) 389-393; K. Yasuda, et al., Lung 172 (1994) 91-102).

[0233] LPA는 심장 질환 및 심근 재형성과 연관된다. 혈청 LPA 수준은 환자에서 심근경색 후에 증가되고 LPA는 래트 심장 섬유모세포 증식 및 콜라겐 생성을 자극한다 (Chen et al. FEBS Lett. 2006 Aug 21;580(19):4737-45).

[0234] 폐 섬유증

[0235] 폐에서, 손상에 대한 이상 상처 치유 반응은 섬유화 폐 질환의 발병기전에 기여한다. 섬유화 폐 질환, 예컨대 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 높은 이환율 및 사망률과 연관된다.

[0236] LPA는 폐 섬유증에서 섬유모세포 동원의 중요한 매개체이다. LPA 및 LPA_1은 폐 섬유증에 있어서 중요한 병원성 역할을 한다. 섬유모세포 화학유인물질 활성은 폐 섬유증 환자의 폐에서 중요한 역할을 한다. LPA_1-수용체 자극의 섬유화유발 효과는, 둘 다 섬유화유발 사건인 LPA_1-수용체-매개 혈관 누출 및 증가된 섬유모세포 동원에 의해 설명된다. LPA-LPA_1 경로는 IPF에서 섬유모세포 이동 및 혈관 누출을 매개하는데 역할을 한다. 최종 결과는 이러한 섬유화 상태를 특징화하는 이상 치유 과정이다.

[0237] LPA_1 수용체는 IPF를 앓는 환자로부터 수득된 섬유모세포 상에서 가장 높게 발현되는 LPA 수용체이다. 추가로, IPF 환자로부터 수득된 BAL은 이중 LPA_1- LPA_3 수용체 길항제 Ki16425에 의해 차단된 인간 태아 폐 섬유모세포의 화학주성을 유도하였다. 실험적 블레오마이신-유도 폐 손상 마우스 모델에서, LPA 수준은 비노출 대조군과 비교하여 기관지폐포 세척 샘플에서 높은 것으로 나타났다. LPA_1 녹아웃 마우스는 감소된 섬유모세포 축적 및 혈관 누출과 함께 블레오마이신 챌린지 후의 섬유증으로부터 보호된다. IPF를 앓는 인간 대상체에서, 건강한 대조군과 비교하여 높은 LPA 수준이 기관지폐포 세척 샘플에서 관찰되었다. 이들 샘플의 증가된 섬유모세포 화학주성 활성은 Ki16425에 의해 억제되었고, 이는 섬유모세포 이동이 LPA-LPA 수용체(들) 경로에 의해 조정된다는 것을 나타냈다 (Tager et al. Nature Medicine, 2008, 14, 45-54).

[0238] LPA-LPA_1 경로는 폐 섬유증에서의 섬유모세포 동원 및 혈관 누출에 있어 결정적이다.

[0239] αvβ6 인테그린에 의한 잠재성 TGF-β의 활성화는 폐 손상 및 섬유증의 발병에 중요한 역할을 한다 (Munger et al. Cell, vol. 96, 319-328, 1999). LPA는 인간 폐 상피 세포 상의 αvβ6-매개 TGF-β 활성화를 유도한다 (Xu et al. Am. J. Pathology, 2009, 174, 1264-1279). LPA-유도 αvβ6-매개 TGF-β 활성화는 LPA_2 수용체에 의해 매개된다. LPA_2 수용체의 발현은 정상 인간 폐 조직과 비교하여 IPF 환자로부터의 폐 섬유증의 영역 내의 상피 세포 및 중간엽 세포에서 증가된다. LPA-LPA_2 경로는 폐 섬유증에서 TGF-β 경로의 활성화에 기여한다. 일부 실시양태에서, LPA_2를 억제하는 화합물은 폐 섬유증을 치료하는데 있어서 효능을 나타낸다. 일부 실시양태에서, LPA_1 및 LPA_2 둘 다를 억제하는 화합물은 LPA_1 또는 LPA_2만을 억제하는 화합물과 비교하여 폐 섬유증을 치료하는데 있어서 개선된 효능을 나타낸다.

[0240] 신섬유증

[0241] LPA 및 LPA_1은 신장 섬유증의 병인에 관여한다. LPA는 사구체 혈관간 세포의 증식 및 수축 둘 다에 영향을 미치고, 따라서 증식성 사구체신염과 연관되었다 (C.N. Inoue, et al., Clin. Sci. (Colch.) 1999, 96, 431-436). 신섬유증, 일측성 요관 폐쇄 (UUO)의 동물 모델에서, 신장 LPA 수용체는 LPA_2>LPA_3=LPA_1>>LPA_4의 발현 순서로 기저 조건 하에 발현되는 것으로 밝혀졌다. 상기 모델은 신염증, 섬유모세포 활성화 및 세관간질에서의 세포외 매트릭스의 축적을 포함하는 신섬유증의 발병을 가속된 방식으로 모방한다. UUO는 LPA_1-수용체 발현을 유의하게 유도하였다. 이는 신장 외식편으로부터의 조건화 배지 중에서의 신장 LPA 생산 (3.3배 증가)과 병행되었다. 반대측 신장은 LPA 방출 및 LPA-수용체 발현에서 유의한 변화를 전혀 나타내지 않았다. 이는 섬유증에서 LPA의 작용을 위한 전제조건인 리간드 (LPA)의 생성 및 그의 수용체 중 하나 (LPA_1 수용체)의 유도가 충족된다는 것을 나타낸다 (J.P. Pradere et al., Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1781, 582-587).

[0242] LPA_1 수용체에 대해 무효화된 마우스 (LPA_1 (-/-))에서, 신섬유증의 발병은 유의하게 약화되었다. LPA 수용체 길항제 Ki16425로 처리된 UUO 마우스는 LPA_1 (-/-) 마우스의 프로파일과 상당히 유사하였다.

[0243] LPA는 단핵구/대식세포의 복강내 축적에 참여할 수 있고, 그 LPA는 인간 섬유모세포의 1차 배양에서 섬유화유발 시토카인 CTGF의 발현을 유도할 수 있다 (J.S. Koh,et al., J. Clin. Invest., 1998, 102, 716-727).

[0244] 마우스 상피 신세포주인 MCT의 LPA 처리는 섬유화유발 시토카인 CTGF의 발현의 급격한 증가를 유도하였다. CTGF는 UUO-유도 세관간질성 섬유증 (TIF)에서 중요한 역할을 하고, TGFβ의 섬유화유발 활성에 관련된다. 상기 유도는 LPA-수용체 길항제 Ki16425로의 공동-처리에 의해 거의 완전히 억제되었다. 한 측면에서, 신장에서의 LPA의 섬유화유발 활성은 CTGF의 유도에 관여하는 신장 세포에 대한 LPA의 직접 작용으로부터 유래된다.

[0245] 간 섬유증

[0246] LPA는 간 질환 및 섬유증과 연관된다. 혈장 LPA 수준 및 혈청 오토탁신 (LPA 생성을 담당하는 효소)는 증가된 섬유증과 연계되어 간염 환자 및 간 손상의 동물 모델에서 상승된다. LPA는 또한, 간 세포 기능을 조절한다. LPA_1 및 LPA_2 수용체는 마우스 간 성상 세포에 의해 발현되고, LPA는 간 근섬유모세포의 이동을 자극한다.

[0247] 안구 섬유증

[0248] LPA는 안구에서의 상처 치유에 관여한다. LPA_1 및 LPA_3 수용체는 정상 토끼 각막 상피 세포, 각막세포 및 내피 세포에서 검출가능하고, LPA_1 및 LPA_3 발현은 손상 후 각막 상피 세포에서 증가된다.

[0249] LPA 및 그의 상동체는 토끼 안구의 방수 및 누선 유체 중에 존재하고, 이들 수준은 토끼 각막 손상 모델에서 증가된다.

[0250] LPA는 토끼 각막 내피 및 상피 세포에서 액틴 스트레스 섬유 형성을 유도하고, 수축 각막 섬유모세포를 촉진시킨다. LPA는 또한 인간 망막 색소성 상피 세포의 증식을 자극한다.

[0251] 심장 섬유증

[0252] LPA는 심근경색 및 심장 섬유증과 연관된다. 혈청 LPA 수준은 심근경색 (MI) 후에 환자에서 증가되고, LPA는 래트 심장 섬유모세포에 의한 콜라겐 생성 (섬유증) 및 증식을 자극한다. LPA_1 및 LPA_3 수용체는 둘 다 인간 심장 조직에서 고도로 발현된다.

[0253] 섬유증의 치료

[0254] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 섬유증을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 기관 또는 조직의 섬유증을 치료하는데 사용된다. 한 측면에서, 포유동물에서 섬유증 상태를 예방하는 방법은, 하나 이상의 섬유증 상태의 발병 위험이 있는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법이다. 한 측면에서, 포유동물은 기관 또는 조직의 섬유증의 위험을 증가시키는 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 환경적인 조건에 노출되어 있었다. 한 측면에서, 포유동물은 폐, 간 또는 신장 섬유증의 위험을 증가시키는 것으로 공지되어 있는 하나 이상의 환경적인 조건에 노출되어 있었다. 한 측면에서, 포유동물은 기관 또는 조직의 섬유증 발병의 유전적 소인을 갖는다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 손상 후 반흔

형성을 예방하거나 최소화 하기 위해 포유동물에 투여된다. 한 측면에서, 손상은 수술을 포함한다.

[0255] 본원에 사용된 용어 "섬유증" 또는 "섬유화 장애"는 세포 및/또는 피브로넥틴 및/또는 콜라겐의 비정상적 축적 및/또는 증가된 섬유모세포 동원과 연관되는 상태를 지칭하고, 개별적 기관 또는 조직, 예컨대 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 흉막 조직, 복막 조직, 피부, 각막, 망막, 근골격 및 소화관의 섬유증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0256] 섬유증과 관련된 예시적인 질환, 장애 또는 상태는 섬유증과 연관된 폐 질환, 예를 들어 특발성 폐 섬유증, 전신 염증성 질환 예컨대 류마티스 관절염, 경피증, 루푸스에 속발성인 폐 섬유증, 잠재성 섬유화 폐포염, 방사선 유발 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 경피증, 만성 천식, 규폐증, 석면 유발 폐 또는 흉막 섬유증, 급성 폐 손상 및 급성 호흡 곤란 (박테리아성 폐렴 유발, 외상 유발, 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 패혈증 유발, 흡인 유발 포함); 손상/섬유증 (신장 섬유증)과 연관된 만성 신병증, 예를 들어 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스 및 경피증에 속발성인 사구체신염, 당뇨병, 사구체 신염, 초점성 분절성 사구체 경화증, IgA 신병증, 고혈압, 동종이식편 및 알포트; 소화관 섬유증, 예를 들어 경피증 및 방사선 유발 소화관 섬유증; 간 섬유증, 예를 들어 간경변증, 알콜 유발 간 섬유증, 비알콜성 지방간염 (NASH), 담관 손상, 원발성 담즙성 간경변증, 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들어, 만성 HCV 감염), 및 자가면역 간염; 두경부 섬유증, 예를 들어 방사선 유발; 각막 반흔형성, 예를 들어 라식 (레이저 각막절삭가공성형술), 각막 이식 및 섬유주절제술; 비후성 반흔형성 및 켈로이드, 예를 들어 화상 유발 또는 외과적; 및 다른 섬유화 질환, 예를 들어 사르코이드증, 경피증, 척수 손상/섬유증, 골수섬유증, 혈관 재협착, 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 베게너 육아종증, 혼합 결합 조직 질환 및 페이로니병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0257] 한 측면에서, 하기 비-제한적 예시적인 질환, 장애 또는 상태 중 하나를 앓는 포유동물은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 사용하는 요법으로부터 이익을 얻을 것이다: 아테롬성동맥경화증, 혈전증, 심장 질환, 혈관염, 반흔 조직의 형성, 재협착, 정맥염, COPD (만성 폐쇄성 폐 질환), 폐고혈압, 폐 섬유증, 폐 염증, 장 유착, 방광 섬유증 및 방광염, 비도의 섬유증, 부비동염, 호중구에 의해 매개된 염증 및 섬유모세포에 의해 매개된 섬유증.

[0258] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 섬유증을 치료하는데 사용되는 1종 이상의 다른 작용제와 함께, 기관 또는 조직의 섬유증을 앓거나 또는 기관 또는 조직의 섬유증 발병 소인이 있는 포유동물에게 투여된다. 한 측면에서, 1종 이상의 작용제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 한 측면에서, 1종 이상의 작용제는 면역억제제를 포함한다. 한 측면에서, 1종 이상의 작용제는 B-세포 길항제를 포함한다. 한 측면에서, 1종 이상의 작용제는 유테로글로빈을 포함한다.

[0259] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 피부과 장애를 치료하는데 사용된다. 본원에 사용된 용어 "피부과 장애"는 피부 장애를 지칭한다. 이러한 피부과 장애는 피부의 증식성 또는 염증성 장애, 예컨대 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 경피증, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 장미증, 상처 치유, 반흔형성, 비대성 반흔형성, 켈로이드, 가와사키병, 장미증, 쇼그렌-라르손 증후군, 두드러기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 전신 경화증을 치료하는데 사용된다.

[0260] 통증

[0261] 조직 손상 후에 LPA가 방출되기 때문에, LPA_1은 신경병증성 통증의 개시에서 중요한 역할을 한다. LPA_2 또는 LPA_3과는 달리, LPA_1은 후근 신경절 (DRG) 및 후근 뉴런 둘 다에서 발현된다. LPA_1에 대한 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드 (AS-ODN) 및 LPA_1-널 마우스를 사용하여, LPA-유도 기계적 이질통 및 통각과민이 LPA_1-의존성 방식으로 매개된다는 것이 밝혀졌다. LPA_1 및 하류 Rho-ROCK 활성화는 신경병증성 통증 신호전달의 개시에서 역할을 한다. 클로스트리디움 보툴리눔 C3 외효소 (BoTXC3, Rho 억제제) 또는 Y-27632 (ROCK 억제제)를 사용한 전처리는 신경-손상된 마우스에서 이질통 및 통각과민을 완전히 무효화하였다. LPA는 또한 BoTXC3에 의해 방지된 후근의 탈수초화를 유도하였다. 손상에 의한 후근 탈수초화는 LPA_1-널 마우스 또는 AS-ODN 주입된 야생형 마우스에서 관찰되지 않았다. LPA 신호전달은 LPA_1 및 Rho-의존성 방식으로 중요한 신경병증성 통증 마커, 예컨대 단백질 키나제 Cγ (PKCγ) 및 전압-게이팅 칼슘 채널 α2δ1 서브유닛 ($Ca_{\alpha 2\delta 1}$)을 유도하는 것으로 보인다 (M. Inoue, et al., Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, Nat. Med. 10 (2004) 712-718).

[0262] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물의 통증의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 통증은 급성 통증 또는 만성 통증이다. 또 다른 측면에서, 통증은 신경병증성 통증이다.

[0263] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 섬유근육통의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 섬유근육통은 수축 (자발적) 근육의 섬유질 반흔 조직의 형성에 기인한다. 섬유증은 조직을 뭉치게 하고 혈류를 억제하여 통증을 일으킨다.

[0264] 암

[0265] 리소인지질 수용체 신호전달은 암의 병인에서 역할을 한다. 리소포스파티드산 (LPA) 및 그의 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR) LPA_1, LPA_2 및/또는 LPA_3은 몇 가지 유형의 암 발생에서 역할을 한다. 암의 개시, 진행 및 전이는 세포 증식 및 성장, 생존 및 항-아폽토시스, 세포의 이동, 한정된 세포 층 및/또는 기관 내로의 외래 세포의 침투, 및 혈관신생의 촉진을 비롯한 여러 동시 및 순차적 과정을 동반한다. 생리학적 및 병리생리학적 상태에서의 LPA 신호전달에 의한 이들 과정 각각의 제어는, 특히 LPA 수용체 또는 ATX/리소PLD의 수준에서, 암의 치료를 위해 LPA 신호전달 경로를 조절하는 잠재적 치료 유용성을 강조한다. 오토탁신 (ATX)은 LPA의 생성을 통해 혈관신생 및 세포 성장, 이동, 생존 및 분화의 촉진을 비롯한 무수한 생물학적 활성을 자극하는, 인간 흑색종 세포의 조건화 배지로부터 처음 단리된 전이유발 효소이다 (Mol Cancer Ther 2008;7(10):3352-62).

[0266] LPA 신호는 그 자체의 GPCR을 통해 다중 하류 이펙터 경로의 활성화로 이어진다. 이러한 하류 이펙터 경로는 암에서 역할을 한다. LPA 및 그의 GPCR은 주요 종양원성 신호전달 경로를 통해 암과 연결된다.

[0267] LPA는 세포의 운동 및 침습을 증가시킴으로써 종양형성에 기여한다. LPA는 난소암의 개시 또는 진행과 연관되어 왔다. LPA는 난소암 환자의 복수액 중에 상당한 농도 (2-80 μM)로 존재한다. 난소암 세포는 구성적으로 난소 상피암의 전구체인 정상 난소 표면 상피 세포와 비교하여 증가된 양의 LPA를 구성적으로 생산한다. 대조군과 비교하여 상승된 LPA 수준이 또한 초기-단계 난소암을 앓는 환자로부터의 혈장에서 검출된다. LPA 수용체 (LPA_2 및 LPA_3)는 또한 정상 난소 표면 상피 세포와 비교하여 난소암 세포에서 과다발현된다. LPA는 난소암 세포에서 전사 활성화 및 Cox-2 mRNA의 전사-후 증진을 통해 Cox-2 발현을 자극한다. Cox-2에 의해 생산된 프로스타글란딘은 다수의 인간 암과 연관되어 왔고, Cox-2 활성의 약리학적 억제는 결장암 발병을 감소시키고, 가족성 선종성 폴립증을 앓는 환자에서 선종의 크기 및 개수를 감소시킨다. LPA는 또한 전립선암, 유방암, 흑색종, 두경부암, 장암 (결장직장암), 갑상선암 및 다른 암의 발병 또는 진행과 관련된다 (Gardell et al., Trends in Molecular Medicine, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; Ishii et al., Annu. Rev. Biochem, 73, 321-354, 2004; Mills et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Murph et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1781, 547-557, 2008).

[0268] LPA에 대한 세포성 반응은 리소포스파티드산 수용체를 통해 매개된다. 예를 들면, LPA 수용체는 췌장암 세포주에 의한 이동 및 침습을 둘 다 매개하고, LPA_1 및 LPA_3 (Ki16425)의 길항제 및 LPA_1-특이적 siRNA는 췌장암 환자로부터의 LPA 및 복막액 (복수)에 반응하여 시험관내 이동을 효과적으로 차단하였으며; 또한, Ki16425는 고도의 복막 전이성 췌장암 세포주의 LPA-유도 및 복수-유도 침습 활성을 차단하였다 (Yamada et al., J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004).

[0269] 결장직장 암종 세포주는 LPA_1 mRNA의 유의한 발현 및 세포 이동에 의한 LPA에 대한 반응 및 혈관신생 인자의 생성을 나타낸다. LPA 수용체의 과다발현은 갑상선암의 발병기전에서 역할을 한다. LPA_3은 전립선암 세포의 자가분비 증식을 유도할 수 있는 LPA의 능력에 따라 전립선암 세포로부터 최초로 클로닝되었다.

[0270] LPA는 다수의 유형의 암에서 암 진행에 있어서 자극적 역할을 한다. LPA는 전립선암 세포주의 증식으로부터 생산되고 이러한 증식을 유도한다. LPA는 LPA_1 신호전달을 통해, 인간 결장 암종 DLD1 세포 증식, 이동, 부착, 및 혈관신생 인자의 분비를 유도한다. 다른 인간 결장 암종 세포주 (HT29 및 WiDR)에서, LPA는 혈관신생 인자의 분비 및 세포 증식을 증진시킨다. 다른 결장암 세포주에서 LPA_2 및 LPA_3 수용체 활성화로 인해, 세포가 증식된다. LPA 대사의 유전적 또는 약리학적 조작, 수용체 신호전달의 특이적 차단, 및/또는 하류 신호 전달 경로의 억제는 암 요법에 대한 접근법을 대표한다.

[0271] LPA 및 다른 인지질이 난소암 세포주에서 인터류킨-8 (IL-8)의 발현을 자극한다는 것이 보고된 바 있다. 일부 실시양태에서, 난소암에서의 IL-8의 고농도는 화학요법에 대한 불량한 예후 및 불량한 초기 반응과 각각 상관관

계가 있다. 동물 모델에서, IL-8 및 다른 성장 인자 예컨대 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)의 발현은 상승된 종양 발생성, 복수 형성, 혈관신생, 및 난소암 세포의 침습성과 연관된다. 일부 측면에서, IL-8은 난소암에서 암 진행, 약물 내성 및 예후의 중요한 조정제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 난소암 세포주에서 IL-8 발현을 억제하거나 또는 감소시킨다.

[0272] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 암의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 악성 및 양성 증식성 질환의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 종양 세포의 증식, 암종의 침습 및 전이, 흉막 중피종 (Yamada, Cancer Sci., 2008, 99(8), 1603-1610) 또는 복막 중피종, 암 통증, 골 전이 (Boucharaba et al., J. Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba et al., Proc. Natl. acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648)를 예방하거나 감소시키는데 사용된다. 한 측면에서, 포유동물의 암을 치료하는 방법은, 포유동물에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하는 방법이고, 여기서 제2 치료제는 항암제이다.

[0273] 본원에 사용된 용어 "암"은 제어되지 않은 방식으로 증식하는 경향이 있는, 일부 경우에는 전이 (전개)되는 경향이 있는 세포의 비정상적 성장을 지칭한다. 암의 유형은 전이를 동반하거나 또는 동반하지 않는 질환의 임의의 단계에서의 고형 종양 (예컨대, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 림프 조직 (림프종), 난소, 췌장 또는 다른 내분비 기관 (갑상선), 전립선, 피부 (흑색종 또는 기저 세포암)의 것들) 또는 혈액 종양 (예컨대, 백혈병)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0274] 암의 추가의 비제한적 예는 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형/횡문근양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암 (골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 배아성 종양, 자궁내막암, 상의모세포종, 상의세포종, 식도암, 종양의 유잉 육종 패밀리, 안암, 망막모세포종, 담낭암, 위 (위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양 (GIST), 위장 기질 세포 종양, 배세포 종양, 신경교종, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 간세포 (간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양 (내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 버킷 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프종, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 중피종, 구강암, 만성 골수 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암, 구인두암, 골육종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저 악성 잠재 종양, 췌장암, 유두종증, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 (신장) 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 종양의 유잉 육종 패밀리, 육종, 카포시, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연부 조직 육종, 편평 세포 암종, 위 (위장) 암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증, 윌름스 종양을 포함한다.

[0275] 난소암 환자로부터의 복수 및 유방암 삼출액에서의 증가된 LPA 및 소포의 농도는 이것이 초기 진단 마커, 예후 지시자 또는 요법에 대한 반응의 지시자일 수 있다는 것을 나타낸다 (Mills et al., Nat. Rev. Cancer., 3, 582-591, 2003; Sutphen et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 13, 1185-1191, 2004). LPA 농도는 매칭되는 혈장 샘플에서보다 복수 샘플에서 일관되게 더 높다.

[0276] 호흡 및 알레르기성 장애

[0277] 한 측면에서, LPA는 호흡기 질환의 발병기전에 기여한다. 한 측면에서, 호흡기 질환은 천식이다. LPA의 염증 유발 효과는 비만 세포의 탈과립화, 평활근 세포의 수축, 및 수지상 세포로부터의 시토카인의 방출을 포함한다. 기도 평활근 세포, 상피 세포 및 폐 섬유모세포는 모두 LPA에 대한 반응을 나타낸다. LPA는 인간 기관지 상피 세포로부터 IL-8의 분비를 유도한다. IL-8은 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 사르코이드증 및 급성 호흡 곤란 증후군 환자로부터의 BAL 유체 내에 증가된 농도로 발견되고, I1-8은 천식의 기도 염증 및 기도 재형성을 악화시키는 것으로 밝혀졌다. LPA_1, LPA_2 및 LPA_3 수용체는 모두 LPA-유도 IL-8 생산에 기여하는 것으로 밝혀졌다. LPA에 의해 활성화된 다중 GPCR을 클로닝하는 연구는 폐에서 LPA_1, LPA_2 및 LPA_3에 대한 mRNA의 존재가 입증되도

록 하였다 (J.J.A. Contos, et al., Mol. Pharmacol. 58, 1188-1196, 2000).

[0278] 손상의 부위에서 활성화 혈소판으로부터의 LPA의 방출 및 섬유모세포 증식 및 수축을 촉진하는 그의 능력은 상처 복구의 매개체로서의 LPA의 특징이다. 기도 질환과 관련하여, 천식은 부적절한 기도 "복구" 과정이 기도의 구조적 "재형성"으로 이어지는 염증성 질환이다. 천식에서, 기도의 세포는 알레르겐, 오염물질, 다른 흡입된 환경 작용제, 박테리아 및 바이러스를 비롯한 다양한 손상원으로 인한 진행중인 손상을 겪으며, 이는 천식을 특성화하는 만성 염증으로 이어진다.

[0279] 한 측면에서, 천식 개체에서, LPA를 비롯한 정상 복구 매개체의 방출이 과장되거나 또는 복구 매개체의 작용이 부적절하게 연장되어, 부적절한 기도 재형성으로 이어진다. 천식에서 관찰된 재형성된 기도의 주요 구조적 특징은 비후된 망상층 (기도 상피 세포의 바로 밑의 기초 막-유사 구조), 증가된 근섬유모세포의 개수 및 활성화, 평활근 층의 비후, 증가된 점액 분비선의 개수 및 점액 분비, 및 기도 벽 전체에 걸친 결합 조직 및 모세혈관상에서의 변경을 포함한다. 한 측면에서, LPA는 기도에서의 이들 구조적 변화에 기여한다. 한 측면에서, LPA는 천식에서의 급성 기도 과민반응에 관여한다. 재형성된 천식 기도의 루멘은 기도 벽의 비후로 인해 보다 좁아지며, 따라서 기류를 감소시킨다. 한 측면에서, LPA는 천식 기도의 장기 구조적 재형성 및 급성 과민반응에 기여한다. 한 측면에서, LPA는 천식의 급성 악화의 주요 특징인 과민반응에 기여한다.

[0280] LPA에 의해 매개된 세포성 반응뿐만 아니라, 이들 반응으로 이어지는 몇몇 LPA 신호전달 경로 성분은 천식과 관련된다. EGF 수용체 상향조절은 LPA에 의해 유도되고, 또한 천식 기도에서 나타난다 (M. Amishima, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157, 1907- 1912, 1998). 만성 염증은 천식에 대한 기여자이고, LPA에 의해 활성화되는 몇몇 전사 인자는 염증에 관여하는 것으로 공지되어 있다 (Ediger et al., Eur Respir J 21:759-769, 2003).

[0281] 한 측면에서, LPA에 의해 자극된 섬유모세포 증식 및 수축 및 세포외 매트릭스 분비는 다른 기도 질환, 예컨대 만성 기관지염에 존재하는 세기관지주위 섬유증, 기종 및 간질성 폐 질환의 섬유증식성 특징에 기여한다. 기종은 또한 폐포 손상을 복구하기 위한 시도를 나타내는 것으로 여겨지는 특징인 폐포 벽의 경증 섬유증과 연관된다. 또 다른 측면에서, LPA는 섬유성 간질성 폐 질환 및 폐쇄성 세기관지염에서 역할을 하며, 여기서 콜라겐 및 근섬유모세포가 둘 다 증가된다. 또 다른 측면에서, LPA는 만성 폐쇄성 폐 질환을 구축하는 몇몇 다양한 증후군에 관여한다.

[0282] LPA를 생체내 투여하는 것은 기도 과민반응, 가려움증-긁음 반응, 호산구 및 호중구의 침윤 및 활성화, 혈관 재형성 및 침해수용성 굴곡근 반응을 유도한다. LPA는 또한, 마우스 및 래트 비만 세포로부터의 히스타민 방출을 유도한다. 급성 알레르기 반응에서, 히스타민은 평활근의 수축, 혈장 침출 및 점액 생산과 같은 다양한 반응을 유도한다. 누출 및 후속 기도-벽 부종이 기도 과민반응의 발병에 기여하기 때문에, 혈장 침출은 기도에서 중요하다. 혈장 침출은 안구 알레르기성 장애에서의 결막 종창 및 알레르기성 비염에서의 비강 차단으로 진행된다 (Hashimoto et al., J Pharmacol Sci 100, 82 - 87, 2006). 한 측면에서, LPA에 의해 유발된 혈장 침출은 하나 이상의 LPA 수용체를 통한 비만 세포로부터의 히스타민 방출에 의해 매개된다. 한 측면에서, LPA 수용체(들)는 LPA_1 및/또는 LPA_3을 포함한다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 다양한 알레르기성 장애의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 호흡기 질환, 장애 또는 상태의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 천식의 치료에 사용된다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 만성 천식의 치료에 사용된다.

[0283] 본원에 사용된 용어 "호흡기 질환"은 호흡에 관여하는 기관, 예컨대 코, 인후, 후두, 유스타키오관, 기관, 기관지, 폐, 관련 근육 (예를 들어, 횡경막 및 늑간) 및 신경에 영향을 미치는 질환을 지칭한다. 호흡기 질환은 천식, 성인 호흡 곤란 증후군 및 알레르기성 (외인성) 천식, 비-알레르기성 (내인성) 천식, 급성 중증 천식, 만성 천식, 임상적 천식, 야간 천식, 알레르겐-유발 천식, 아스피린-감수성 천식, 운동-유발 천식, 등탄산성 과다호흡, 소아-발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-변형 천식, 직업성 천식, 스테로이드-내성 천식, 계절성 천식, 계절성 알레르기성 비염, 통년성 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 예컨대 만성 기관지염 또는 기종, 폐고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭성 섬유증, 및 저산소증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0284] 본원에 사용된 용어 "천식"은 원인이 무엇이든지 (내인성, 외인성 또는 둘 다; 알레르기성 또는 비-알레르기성) 기도 수축과 연관된 폐 기체 유동에서의 변화를 특징으로 하는 폐의 임의의 장애를 지칭한다. 용어 천식은 원

인을 나타내기 위해 하나 이상의 형용사와 함께 사용될 수 있다.

[0285] 한 측면에서, 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료 또는 예방에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 제시된다. 또한, 만성 폐쇄성 폐 질환은 만성 기관지염 또는 기종, 폐고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭성 섬유증을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0286] 신경계

[0287] 신경계는 LPA_1 발현에 대한 주요 로커스이고; 여기서 이는 공간적으로 및 시간적으로 뇌 발달 전반에 걸쳐 조절된다. 중추 신경계 (CNS)의 수초화 세포인 핍지교세포는 포유동물에서 LPA_1을 발현한다. 추가로, 말초 신경계의 수초화 세포인 슈반 세포도 또한 LPA_1을 발현하며, 이는 슈반 세포 생존 및 형태를 조절하는 것에 관여한다. 이들 관찰은 신경발생, 세포 생존 및 수초화에서의 수용체-매개 LPA 신호전달을 위한 중요 기능을 확인시킨다.

[0288] LPA에 대한 말초 신경계 세포주의 노출은 세포 원형화를 일으키는 그의 과정의 신속한 수축을 일으키며, 이는 부분적으로 액틴 세포골격의 중합에 의해 매개되었다. 한 측면에서, LPA는 혈액-뇌 장벽이 손상되고 혈청 성분이 뇌로 누출되는 병리학적 상태 하에 뉴런 변성을 유발한다 (Moolenaar, Curr. Opin. Cell Biol. 7:203-10, 1995). 뇌 피질로부터의 불멸화된 CNS 신경모세포주는 또한 Rho 활성화 및 악토미오신 상호작용을 통해 LPA 노출에 대한 수축 반응을 나타낸다. 한 측면에서, LPA는 허혈후 신경 손상과 연관된다 (J. Neurochem. 61, 340, 1993; J. Neurochem., 70:66, 1998).

[0289] 한 측면에서, 포유동물에서 신경계 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다. 본원에 사용된 용어 "신경계 장애"는 알츠하이머병, 뇌 부종, 뇌 허혈, 졸중, 다발성 경화증, 신경병증, 파킨슨병, 둔기 또는 외과적 외상 (수술후 인지기능 장애 및 척수 또는 뇌간 손상 포함) 후 발견되는 것들, 뿐만 아니라 신경학적 측면의 장애, 예컨대 퇴행성 추간판 질환 및 좌골신경통을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 뇌, 척수 또는 말초 신경계의 구조 또는 기능을 변경하는 상태를 지칭한다.

[0290] 한 측면에서, 포유동물의 CNS 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다. CNS 장애는 다발성 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 졸중, 뇌 허혈, 망막 허혈, 수술후 인지 기능장애, 편두통, 말초 신경병증/신경병증성 통증, 척수 손상, 뇌 부종 및 두부 손상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0291] 심혈관 장애

[0292] 리소인지질 수용체의 표적화된 결실 후에 관찰된 심혈관 표현형은 혈관의 발달 및 성숙, 아테롬성동맥경화판의 형성 및 심박수의 유지에서의 리소인지질 신호전달에 대한 중요한 역할을 밝혀낸다 (Ishii, I. et al. Annu. Rev. Biochem. 73, 321-354, 2004). 기존의 혈관계로부터의 새로운 모세혈관 네트워크의 형성인 혈관신생은 정상적으로, 상처 치유, 조직 성장, 및 허혈성 손상 후 심근 혈관신생에서 유발된다. 펩티드 성장 인자 (예를 들어, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)) 및 리소인지질은 혈관 내피 세포 (VEC) 및 주변 혈관 평활근 세포 (VSMC)의 협조된 증식, 이동, 부착, 분화 및 어셈블리를 제어한다. 한 측면에서, 혈관신생을 매개하는 과정의 조절이상은 아테롬성동맥경화증, 고혈압, 종양 성장, 류마티스 관절염 및 당뇨병성 망막병증으로 이어진다 (Osborne, N. and Stainier, D.Y. Annu. Rev. Physiol. 65, 23-43, 2003).

[0293] 리소인지질 수용체에 의해 유발된 하류 신호전달 경로는 Rac-의존성 라멜리포듐 형성 (예를 들어, LPA_1) 및 Rho-의존성 스트레스-섬유 형성 (예를 들어, LPA_1)을 포함하며, 이는 세포 이동 및 부착에서 중요하다. 혈관 내피의 기능장애는 혈관확장에서 혈관수축까지 밸런스를 이동시킬 수 있고, 고혈압 및 혈관 재형성으로 이어질 수 있으며, 이는 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자이다 (Maguire, J.J. et al., Trends Pharmacol. Sci. 26, 448-454, 2005).

[0294] LPA는 아테롬성동맥경화증의 전체적 진행뿐만 아니라, 아테롬성동맥경화증의 초기 단계 (장벽 기능장애 및 내피의 단핵구 부착) 및 후기 단계 (혈소판 활성화 및 동맥내 혈전 형성) 둘 다에 기여한다. 초기 단계에서, 수많은 공급원으로부터의 LPA가 병변 내에 축적되고, 혈소판 상에 발현된 그의 동족 GPCR (LPA_1 및 LPA_3)을 활성화한다 (Siess, W. Biochim. Biophys. Acta 1582, 204-215, 2002; Rother, E. et al. Circulation 108, 741-747,

2003). 이는 혈소판 형상 변화 및 응집을 촉발시키며, 이는 동맥내 혈전 형성 및 잠재적으로 심근경색 및 졸중으로 이어진다. 그의 아테롬발생 활성의 지원으로, LPA는 또한 VSMC에 대한 미토겐 및 모토겐, 및 내피 세포 및 대식세포의 활성화제일 수 있다. 한 측면에서, 심혈관 질환을 앓는 포유동물은 혈전 및 신생내막 플라크 형성을 예방하는 LPA 수용체 길항제로부터 이익을 얻는다.

[0295] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0296] 본원에 사용된 용어 "심혈관 질환"은 이에 제한되는 것은 아니나, 부정맥 (심방 심실 또는 둘 다); 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증; 협심증; 심장 리듬 장애; 심근 허혈; 심근경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈 후의 재관류 손상; 내독소성, 수술성, 또는 외상성 쇼크; 고혈압, 심장 판막 질환, 심부전, 비정상적 혈압; 쇼크; 혈관수축 (편두통과 연관된 것 포함); 단일 기관 또는 조직에 제한된 혈관 이상, 염증, 기능부전을 비롯한, 심장 또는 혈관 또는 둘 다에 영향을 미치는 질환을 지칭한다.

[0297] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물 또는 의약을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 혈관수축, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증 심근 허혈, 심근경색, 대동맥류, 혈관염 및 졸중을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0298] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 심근 허혈 후 심장 재관류 손상 및/또는 내독소성 쇼크를 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

[0299] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 혈관의 수축을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

[0300] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈압의 증가를 낮추거나 예방하기 위한 방법이 제공된다.

[0301] 염증

[0302] LPA는 면역 세포, 예컨대 T-/B-림프구 및 대식세포의 활성/기능을 조절함으로써 면역학적 반응을 조절하는 것으로 나타났다. 활성화 T 세포에서, LPA는 LPA_1을 통해 IL-2 생산/세포 증식을 활성화한다 (Gardell et al., TRENDS in Molecular Medicine Vol.12 No.2 February 2006). LPA-유도 염증 반응 유전자의 발현은 LPA_1 및 LPA_3에 의해 매개된다 (Biochem Biophys Res Commun. 363(4):1001-8, 2007). 또한 LPA는 염증 세포의 화학주성을 조정한다 (Biochem Biophys Res Commun., 1993, 15;193(2), 497). 면역 세포의 LPA에 대해 반응한 증식 및 시토카인-분비 활성 (J. Imuunol. 1999, 162, 2049), LPA에 대해 반응한 혈소판 응집 활성, 단핵구에서의 이동 활성의 가속, 섬유모세포에서의 NF-κB의 활성화, 세포 표면에 대한 피브로넥틴-결합의 증진 등이 공지되어 있다. 따라서, LPA는 다양한 염증/면역 질환과 연관된다.

[0303] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 포유동물에서 염증을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 한 측면에서, LPA_1 및/또는 LPA_3의 길항제는 포유동물에서의 염증/면역 장애의 치료 또는 예방에서 그 용도를 발견한다. 한 측면에서, LPA_1의 길항제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0304] 염증/면역 장애의 예는 건선, 류마티스 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알레르기성 비염, 질염, 간질성 방광염, 경피증, 습진, 동종 또는 이종 이식 (기관, 골수, 줄기 세포 및 다른 세포 및 조직) 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반성 루푸스, 염증성 질환, 제I형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 갑상선염 (예를 들어, 하시모토 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 낭성 섬유증, 만성 재발성 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 알레르기성 결막염 및 아토피성 피부염을 포함한다.

[0305] 다른 질환, 장애 또는 상태

[0306] 한 측면에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함으로써, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태가 일단 임상적으로 명백해지면, 이러한 질환 또는 상태를 치료, 예방 또는 역전시키거나 이러한 질환 또는 상태의 진행을 중지 또는 느리게하거나, 또는 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태와 연관되거나 이와 관계된 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 투여 시간에 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태를 이미 앓고 있거나, 또는 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태가 발병할 위험이 있다.

[0307] 특정 측면에서, 포유동물에서 LPA_1의 활성은 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 투여 (적어도 1회)에 의해 직접 또는 간접적으로 조정된다. 이러한 조정은 LPA_1의 활성을 감소시키고/거나 억제하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 측면에서, 포유동물에서 LPA의 활성은 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 투여 (적어도 1회)에 의해 직접 또는 간접적으로 조정된다 (감소 및/또는 억제 포함). 이러한 조절은 LPA 수용체의 양 및/또는 활성을 감소시키고/거나 억제하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, LPA 수용체는 LPA_1이다.

[0308] 한 측면에서, LPA는 방광으로부터 단리된 방광 평활근 세포에 대한 수축 작용을 가지며, 전립선-유래 상피 세포의 성장을 촉진시킨다 (J. Urology, 1999, 162, 1779-1784; J. Urology, 2000, 163, 1027-1032). 또 다른 측면에서, LPA는 시험관내에서 요로 및 전립선을 수축시키고, 생체내에서 요도내 압력을 증가시킨다 (WO 02/062389).

[0309] 특정 측면에서, 호산구 및/또는 호염기구 및/또는 수지상 세포 및/또는 호중구 및/또는 단핵구 및/또는 T-세포 동원을 예방 또는 치료하는 방법은 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0310] 특정 측면에서, 예를 들어 간질성 방광염을 포함하는 방광염의 치료 방법은 포유동물에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0311] 한 측면에 따라, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함으로써 환자가 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태를 앓고 있는지 아닌지를 진단 또는 결정하는 것, 및 환자가 치료에 반응하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다.

[0312] 한 측면에서, LPA_1의 길항제이고, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 반흔형성, 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐고혈압, 간질성 폐 섬유증, 관절염, 알레르기, 건선, 염증성 장 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근경색, 동맥류, 졸중, 암, 통증, 증식성 장애 및 염증성 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 LPA-의존성 또는 LPA-매개 상태 또는 질환을 앓는 환자를 치료하기 위해 사용되는, 화학식 (I)의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 전구약물 및 제약상 허용되는 용매화물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, LPA-의존성 상태 또는 질환은 절대적 또는 상대적 과량의 LPA가 존재하고/거나 관찰되는 상태 또는 질환을 포함한다.

[0313] 상기 언급된 임의의 측면에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태는 기관 섬유증, 천식, 알레르기성 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐고혈압, 폐 또는 흉막 섬유증, 복막 섬유증, 관절염, 알레르기, 암, 심혈관 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근경색, 동맥류, 졸중 및 암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0314] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 각막 수술, 예컨대 레이저 각막절삭가공성형술 (라식) 또는 백내장 수술에 의해 유발된 각막 민감성 질환, 각막 변성에 의해 유발된 각막 민감성 질환, 및 이로 인해 유발된 안구 건조 증상을 개선하는데 사용된다.

[0315] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 안과 염증 및 알레르기성 결막염, 춘계 각막결막염, 및 유두상 결막염을 치료 또는 예방하는 데에 있어서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제시된다.

[0316] 한 측면에서, 본원에는 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 쇼그렌병 또는 안구 건조를 수반한 염

증성 질환의 치료 또는 예방에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제시된다.

[0317] 한 측면에서, LPA 및 LPA 수용체 (예를 들어 LPA_1)는 골관절염의 발병기전에 관련된다 (Kotani et al., Hum. Mol. Genet., 2008, 17, 1790-1797). 한 측면에서, 본원에는 포유동물에서 골관절염의 치료 또는 예방에서 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0318] 한 측면에서, LPA 수용체 (예를 들어, LPA_1, LPA_3)는 류마티스 관절염의 발병기전에 기여한다 (Zhao et al., Mol. Pharmacol., 2008, 73(2), 587-600). 한 측면에서, 본원에는 포유동물에서 류마티스 관절염의 치료 또는 예방에서 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0319] 한 측면에서, LPA 수용체 (예를 들어, LPA_1)는 지방생성에 기여한다 (Simon et al., J.Biol. Chem., 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). 한 측면에서, 본원에는 포유동물에서 지방 조직 형성의 촉진에서 포유동물에게 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0320] a. 시험관내 검정

[0321] LPA_1 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 하기와 같이 LPA_1 기능적 길항제 검정에서 결정될 수 있다:

[0322] 인간 LPA_1을 과다발현하는 차이니즈 햄스터 난소 세포를 폴리-D-리신 코팅된 384-웰 마이크로플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner bio-one), Cat#781946)에서 DMEM/F12 배지 (깁코(Gibco), Cat#11039) 중에 밤새 플레이팅하였다 (15,000 세포/웰). 밤새 배양한 후, 세포에 37℃에서 30분 동안 칼슘 지시자 염료 (AAT 바이오퀘스트 인크(Bioquest Inc), Cat# 34601)를 로딩하였다. 이어서, 세포를 검정 전에 30분 동안 실온에서 평형화하였다. DMSO 중에 용해된 시험 화합물을 랩사이트 에코 음향 분배기(Labcyte Echo acoustic dispense)를 사용하여 384 웰 비-결합 표면 플레이트 (코닝(Corning), Cat# 3575)로 옮기고, 검정 완충제 [칼슘/마그네슘을 함유하는 1X HBSS (깁코 Cat# 14025-092), 20 mM HEPES (깁코 Cat# 15630-080), 0.1% 지방산 무함유 BSA (시그마 Cat# A9205)]로 0.5% DMSO의 최종 농도로 희석하였다. 희석된 화합물을 세포에 0.08 nM 내지 5 μM 범위의 최종 농도로 FDSS6000 (하마마츠)에 의해 첨가하고 이어서, 실온에서 20분 동안 배양하고, 이 시점에서 10 nM의 최종 농도로 LPA (아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids) Cat#857130C)를 첨가하여 세포를 자극하였다. 화합물 IC_{50} 값은 LPA 단독에 의해 유도된 칼슘 유동의 50%를 억제하는 시험 화합물의 농도로 정의되었다. IC_{50} 값은 데이터를 4-파라미터 로지스틱 방정식 (그래프패드 프리즘(GraphPad Prism), 캘리포니아주 샌디에고)에 피팅함으로써 결정하였다.

[0323] b. 생체내 검정

[0324] LPA 챌린지와 혈장 히스타민 평가.

[0325] LPA 챌린지 전에 화합물을 CD-1 암컷 마우스에게 경구로 2시간 투여한다. 이어서, 마우스에 0.1%BSA/ PBS (2 μg/μL) 중 0.15 mL의 LPA를 꼬리 정맥 (IV)을 통해 투여한다. 정확히 LPA 챌린지 2분 후에, 마우스를 머리제거에 의해 안락사시키고 체간부 혈액을 수집한다. 이들 샘플을 집합적으로 원심분리하고 개별 75 μL 샘플을 히스타민 검정 시간까지 -20℃에서 동결하였다.

[0326] 혈장 히스타민 분석은 표준 EIA (효소 면역검정) 방법에 의해 수행하였다. 혈장 샘플을 해동하고 PBS 중 0.1% BSA 중에 1:30으로 희석하였다. 이어서, 제조업체가 약술한 히스타민 분석을 위한 EIA 프로토콜을 따랐다 (히스타민 EIA, 옥스포드 바이오메디칼 리서치, EA#31).

[0327] 검정에 사용된 LPA를 하기와 같이 제제화한다: LPA (1-올레오일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스페이트 (나트륨염), 857130P, 아반티 폴라 리피즈)를 2 μg/μL의 총 농도로 0.1%BSA/PBS 중에 제조한다. 13 mg의 LPA를 칭량하고 6.5 mL 0.1%BSA를 첨가하고, 투명한 용액을 수득할 때까지 ~1시간 동안 볼텍싱 및 초음파처리한다.

[0328] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[0329] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 또한 제약 조성물은 적어도 1종의 제약상 허용되는 불활성 성분을 함유한다.

[0330] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 불활성 성분을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 한 측면에서, 제약 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 국소 투여, 안과적 투여 또는 귀 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액제, 흡입제, 비강 스프레이 용액, 좌제, 현탁액, 겔, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 에멀젼, 연고, 로션, 점안제 또는 점이제이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 추가로 하기로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료 활성제를 포함한다: 코르티코스테로이드 (예를 들면, 덱사메타손 또는 플루티카손), 면역억제제 (예를 들면, 타크롤리무스 & 피메크롤리무스), 진통제, 항암제, 항염증제, 케모카인 수용체 길항제, 기관지확장제, 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들면, 몬테루카스트 또는 자피르루카스트), 류코트리엔 형성 억제제, 모노아실글리세롤 키나제 억제제, 포스포리파제 A_1 억제제, 포스포리파제 A_2 억제제, 및 리소포스포리파제 D (리소PLD) 억제제, 오토탁신 억제제, 충혈제거제, 항히스타민제 (예를 들면, 로라티딘), 점액용해제, 항콜린제, 진해제, 거담제, 항감염제 (예를 들면, 푸시드산, 특히 아토피성 피부염의 치료의 경우), 항진균제 (예를 들면, 클로트리아졸, 특히 아토피성 피부염의 경우), 항-IgE 항체 요법 (예를 들면, 오말리주맙), β-2 아드레날린성 효능제 (예를 들면, 알부테롤 또는 살메테롤), 다른 수용체에 작용하는 다른 PGD2 길항제 예컨대 DP 길항제, PDE4 억제제 (예를 들면, 실로밀라스트), 시토카인 생산을 조정하는 약물, 예를 들어, TACE 억제제, Th2 시토카인 IL-4 & IL-5의 활성을 조정하는 약물 (예를 들어, 모노클로날 항체 & 가용성 수용체를 차단하는 약물), PPARɣ 효능제 (예를 들면, 로시글리타존 및 피오글리타존), 5-리폭시게나제 억제제 (예를 들면, 질류톤).

[0332] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 피르페니돈, 닌테다닙, 탈리도미드, 카를루맙, FG-3019, 프레솔리무맙, 인터페론 알파, 레시틴화 슈퍼옥시드 디스뮤타제, 심투주맙, 탄지세르팁, 트랄로키누맙, hu3G9, AM-152, IFN-감마-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, 펜톡시필린/N-아세틸-시스테인, 펜톡시필린/비타민 E, 살부타몰 술페이트, [Sar9, Met(O2)11]-물질 P, 펜톡시필린, 메르캅타민 비타르트레이트, 오베티콜산, 아람콜, GFT-505, 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르, 메트포르민, 메트레렙틴, 무로모납-CD3, 올티프라즈, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151로부터 선택된 1종 이상의 추가의 항섬유화제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태를 앓는 인간에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제가 이미 투여되고 있었다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0333] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제는 하기로부터 선택된다: 코르티코스테로이드 (예를 들면, 덱사메타손 또는 플루티카손), 면역억제제 (예를 들면, 타크롤리무스 & 피메크롤리무스), 진통제, 항암제, 항염증제, 케모카인 수용체 길항제, 기관지확장제, 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들면, 몬테루카스트 또는 자피르루카스트), 류코트리엔 형성 억제제, 모노아실글리세롤 키나제 억제제, 포스포리파제 A_1 억제제, 포스포리파제 A_2 억제제, 및 리소포스포리파제 D (리소PLD) 억제제, 오토탁신 억제제, 충혈제거제, 항히스타민제 (예를 들면, 로라티딘), 점액용해제, 항콜린제, 진해제, 거담제, 항감염제 (예를 들면, 푸시드산, 특히 아토피성 피부염의 치료의 경우), 항진균제 (예를 들면, 클로트리아졸, 특히 아토피성 피부염의 경우), 항-IgE 항체 요법 (예를 들면, 오말리주맙), β-2 아드레날린성 효능제 (예를 들면, 알부테롤 또는 살메테롤), 다른 수용체에 작용하는 다른 PGD2 길항제 예컨대 DP 길항제, PDE4 억제제 (예를 들면, 실로밀라스트), 시토카인 생산을 조정하는 약물, 예를 들어, TACE 억제제, Th2 시토카인 IL-4 & IL-5의 활성을 조정하는 약물 (예를 들어, 모노클로날 항체 & 가용성 수용체를 차단하는 약물), PPARɣ 효능제 (예를 들면, 로시글리타존 및 피오글리타존), 5-리폭시게나제 억제제 (예를 들면, 질류톤).

[0334] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제는 피르페니돈, 닌테다닙, 탈리도미드, 카를루맙, FG-3019, 프레솔리무맙, 인터페론 알파, 레시틴화 슈퍼옥시드 디스뮤타제, 심투주맙, 탄지세르팁, 트랄로키누맙, hu3G9, AM-152, IFN-감마-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, 펜톡시필린/N-아세틸-시스테인, 펜톡시필린/비타민 E, 살부타몰 술페이트, [Sar9, Met(O2)11]-물질 P, 펜톡시필린, 메르캅타민 비타르트레이트, 오베티콜산, 아람콜, GFT-505, 에이코사펜타엔산

에틸 에스테르, 메트포르민, 메트레렙틴, 무로모납-CD3, 올티프라즈, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151로부터 선택된 다른 항섬유화제이다.

[0335] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제는 ACE 억제제, 라미프릴, AII 길항제, 이르베사르탄, 항부정맥제, 드로네다론, PPARα 활성화제, PPARɣ 활성화제, 피오글리타존, 로시글리타존, 프로스타노이드, 엔도텔린 수용체 길항제, 엘라스타제 억제제, 칼슘 길항제, 베타 차단제, 이뇨제, 알도스테론 수용체 길항제, 에플레레논, 레닌 억제제, rho 키나제 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC) 활성화제, sGC 증감제, PDE 억제제, PDE5 억제제, NO 공여자, 디기탈리스 약물, ACE/NEP 억제제, 스타틴, 담즙산 재흡수 억제제, PDGF 길항제, 바소프레신 길항제, 아쿠아레틱, NHE1 억제제, 인자 Xa 길항제, 인자 XIIIa 길항제, 항응고제, 항혈전제, 혈소판 억제제, 섬유화유발제, 트롬빈-활성가능한 섬유소용해 억제제 (TAFI), PAI-1 억제제, 쿠마린, 헤파린, 트롬복산 길항제, 세로토닌 길항제, COX 억제제, 아스피린, 치료 항체, GPIIb/IIIa 길항제, ER 길항제, SERM, 티로신 키나제 억제제, RAF 키나제 억제제, p38 MAPK 억제제, 피르페니돈, 다중-키나제 억제제, 닌테다닙, 소라페닙으로부터 선택된다.

[0336] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 이외의 1종 이상의 추가의 치료 활성제는 그렘린-1 mAb, PA1-1 mAb, 프로메디올 (PRM-151; 재조합 인간 펜트락신-2); FGF21, TGFβ 길항제, αvβ6 & αvβ 범-길항제; FAK 억제제, TG2 억제제, LOXL2 억제제, NOX4 억제제, MGAT2 억제제, GPR120 효능제로부터 선택된다.

[0337] 본원에 기재된 제약 제제는 다양한 다수의 투여 경로, 예컨대 비제한적으로 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로에 의해 대상에게 투여가능하다. 본원에 기재된 제약 제제는 수성 액체 분산액, 자가-유화성 분산액, 고용체, 리포솜 분산물, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 펄스형 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0338] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 경구로 투여된다.

[0339] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 국소로 투여된다. 이러한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 다양한 국소로 투여가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 샴푸, 스크럽, 럽, 도말제, 약물첨가 스틱, 약물첨가 붕대, 밤, 크림 또는 연고로 제제화된다. 이러한 제약 화합물은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 피부에 국소로 투여된다.

[0340] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 흡입에 의해 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 직접 폐기관계를 표적화하는 흡입에 의해 투여된다.

[0341] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 비강내 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 비강 스프레이, 비강 미스트 등을 포함한다.

[0342] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 점안제로 제제화된다.

[0343] 또 다른 측면에서, 적어도 하나의 LPA 수용체의 활성이 질환 또는 상태의 병리상태 및/또는 증상에 기여하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다. 이러한 측면의 한 실시양태에서, LPA는 LPA_1, LPA_2, LPA_3, LPA_4, LPA_5 및 LPA_6으로부터 선택된다. 한 측면에서, LPA 수용체는 LPA_1이다. 한 측면에서, 질환 또는 상태는 본원에 명시된 질환 또는 상태 중 임의의 것이다.

[0344] 상기 언급된 임의의 측면에는, (a) 포유동물에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 전신 투여하고/거나; (b) 포유동물에게 유효량의 화합물을 경구로 투여하고/거나; (c) 포유동물에게 유효량의 화합물을 정맥내로 투여하고/거나; (d) 포유동물에게 유효량의 화합물을 흡입 투여하고/거나; (e) 포유동물에게 유효량의 화합물을 비강 투여하고/거나; (f) 포유동물에게 유효량의 화합물을 주사에 의해 투여하고/거나; (g) 포유동물에게 유효량의 화합물을 국소로 투여하고/거나; (h) 포유동물에게 유효량의 화합물을 안과적 투여에 의해 투여하고/거나; (i) 포유동물에게 유효량의 화합물을 직장으로 투여하고/거나; (j) 포유동물에게 유효량을 비-전신 또는 국부 투여하는 추가의 실시양태가 있다.

[0345] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 1회 투여하거나; (ii) 포유동물에게 화합물을 하루 분을 다수회에 걸쳐 투여하거나; (iii) 지속적으로; 또는 (iv) 연속해서 투여하는 추가 실시양태를 포함하여, 유효량의 화합물을 단일 투여하는 것을 포함하는 추가 실시양태가 있다.

[0346] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 단일 용량으로 연속적으로 또는 간헐적으로 투여하거나; (ii) 6시간마다 다중 투여하거나; (iii) 포유동물에게 화합물을 8시간마다 투여하거나; (iv) 포유동물에게 화합물을 12시간마다 투여하거나; (v) 포유동물에게 화합물을 24시간마다 투여하는 추가 실시양태를 포함하여, 유효량의 화합물을 다중 투여하는 것을 포함하는 추가 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 휴약기를 포함하고, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중단되거나 또는 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약기가 끝날 무렵에, 화합물의 투여를 재개한다. 한 실시양태에서, 휴약기의 기간은 2일에서 1년까지 다양하다.

[0347] 또한, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 LPA의 생리학적 활성을 억제하는 방법이 제공된다.

[0348] 한 측면에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 포유동물에서 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약이 제공된다.

[0349] 일부 경우에, 본원에는 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 개시된다.

[0350] 일부 경우에, 본원에는 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 개시된다.

[0351] 한 측면에서, 포유동물에서 LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 방법은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.

[0352] 한 측면에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태는 기관 또는 조직의 섬유증, 반흔형성, 간 질환, 피부 과적 상태, 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 염증성 질환, 위장관 질환, 신질환, 요로-연관 질환, 하부 요로의 염증성 질환, 배뇨곤란, 빈뇨, 췌장 질환, 동맥 폐쇄, 뇌경색, 뇌출혈, 통증, 말초 신경병증 및 섬유근육통을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0353] 한 측면에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태는 호흡기 질환 또는 상태이다. 일부 실시양태에서, 호흡기 질환 또는 상태는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 섬유증, 폐동맥 고혈압 또는 급성 호흡 곤란 증후군이다.

[0354] 일부 실시양태에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태는 특발성 폐 섬유증; 상이한 병인의 기타 미만성 실질성 폐 질환, 예를 들어 의인성 약물-유발 섬유증, 직업 및/또는 환경 유발 섬유증, 육아종성 질환 (사르코이드증, 과민성 폐렴), 콜라겐 혈관 질환, 폐포 단백증, 랑게르한스 세포 육아종증, 림프관평활근종증, 유전 질환 (헤르만스키-푸들라크 증후군, 결절성 경화증, 신경섬유종증, 대사성 축적 장애, 가족성 간질성 폐 질환); 방사선 유발 섬유증; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 경피증; 블레오마이신 유발 폐 섬유증; 만성 천식; 규폐증; 석면 유발 폐섬유증; 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS); 신장 섬유증; 세관간질 섬유증; 사구체 신염; 초점성 분절성 사구체 경화증; IgA 신병증; 고혈압; 알포트; 소화관 섬유증; 간 섬유증; 간경변증; 알콜 유발 간 섬유증; 독성/약물 유발 간 섬유증; 혈색소침착증; 비알콜성 지방간염 (NASH); 담관 손상; 원발성 담즙성 간경변증; 감염 유발 간 섬유증; 바이러스 유발 간 섬유증; 및 자가면역 간염; 각막 반흔형성; 비후성 반흔형성; 듀피트렌병, 켈로이드, 피부 섬유증; 피부 경피증; 척수 손상/섬유증; 골수섬유증; 혈관 재협착; 아테롬성동맥경화증; 동맥경화증; 베게너 육아종증; 폐이로니병, 만성 림프구성 백혈병, 종양 전이, 이식 기관 거부, 자궁내막증, 신생아 호흡 곤란 증후군 및 신경병증성 통증으로부터 선택된다.

[0355] 한 측면에서, LPA-의존성 또는 LPA-매개 질환 또는 상태는 본원에 기재되어 있다.

[0356] 한 측면에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 기관 섬유증의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

[0357] 한 측면에서, 기관 섬유증은 폐 섬유증, 신섬유증 또는 간 섬유증을 포함한다.

[0358] 한 측면에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 폐 기능을 개선시키는 방법이 제공된다. 한 측

면에서, 포유동물은 폐 섬유증을 갖는 것으로서 진단되었다.

[0359] 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 특발성 폐 섬유증 (통상의 간질성 폐렴)을 치료하기 위해 사용된다.

[0360] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 미만성 실질 간질성 폐 질환: 의인성 약물-유발, 직업/환경 (농부 폐), 육아종성 질환 (사르코이드증, 과민성 폐렴), 콜라겐 혈관 질환 (경피증 등), 폐포 단백증, 랑게르한스 세포 육아종증, 림프관평활근종증, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 결절성 경화증, 신경섬유종증, 대사성 축적 장애, 가족성 간질성 폐 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0361] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 만성 거부와 연관된 이식 후 섬유증: 폐 이식체에 대한 폐쇄성 세기관지염을 치료하기 위해 사용된다.

[0362] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 피부 섬유증: 피부 경피증, 듀피트렌병, 켈로이드를 치료하기 위해 사용된다.

[0363] 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 간경변증을 수반한 또는 수반하지 않은 간 섬유증: 독소/약물 유발 (혈색소증), 알콜성 간 질환, 바이러스성 간염 (B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, HCV), 비알콜성 간 질환 (NAFLD, NASH), 대사 및 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0364] 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 신섬유증: 세관간질 섬유증, 사구체 경화증을 치료하기 위해 사용된다.

[0365] LPA 의존성 질환 또는 상태의 치료를 포함하는 상기 언급된 임의의 측면에서, 추가 실시양태는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 투여뿐만 아니라 적어도 1종의 추가의 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 각각의 작용제는 임의의 순서로, 예컨대 동시에 투여된다.

[0366] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0367] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 인간에게 투여된다.

[0368] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 경구로 투여된다.

[0369] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 적어도 하나의 LPA 수용체의 길항제로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 적어도 하나의 LPA 수용체의 활성을 억제하거나, 또는 적어도 하나의 LPA 수용체의 활성을 억제하는 것으로부터 이익을 얻을 질환 또는 상태의 치료를 위해 사용된다. 한 측면에서, LPA 수용체는 LPA_1이다.

[0370] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 LPA_1 활성의 억제를 위한 의약의 제제화에 사용된다.

[0371] 포장 재료, 포장 재료 내의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 화합물 또는 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 제약상 허용되는 N-옥시드, 제약 활성 대사물, 제약상 허용되는 전구약물 또는 제약상 허용되는 용매화물이 적어도 하나의 LPA 수용체의 활성을 억제하기 위해, 또는 적어도 하나의 LPA 수용체의 활성의 억제로부터 이익을 얻을 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전을 위해 사용됨을 표시하는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0372] VI. 반응식을 포함한 일반적 합성

[0373] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 그의 변경에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성의 관련 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것보다 하나의 특정한 방법 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

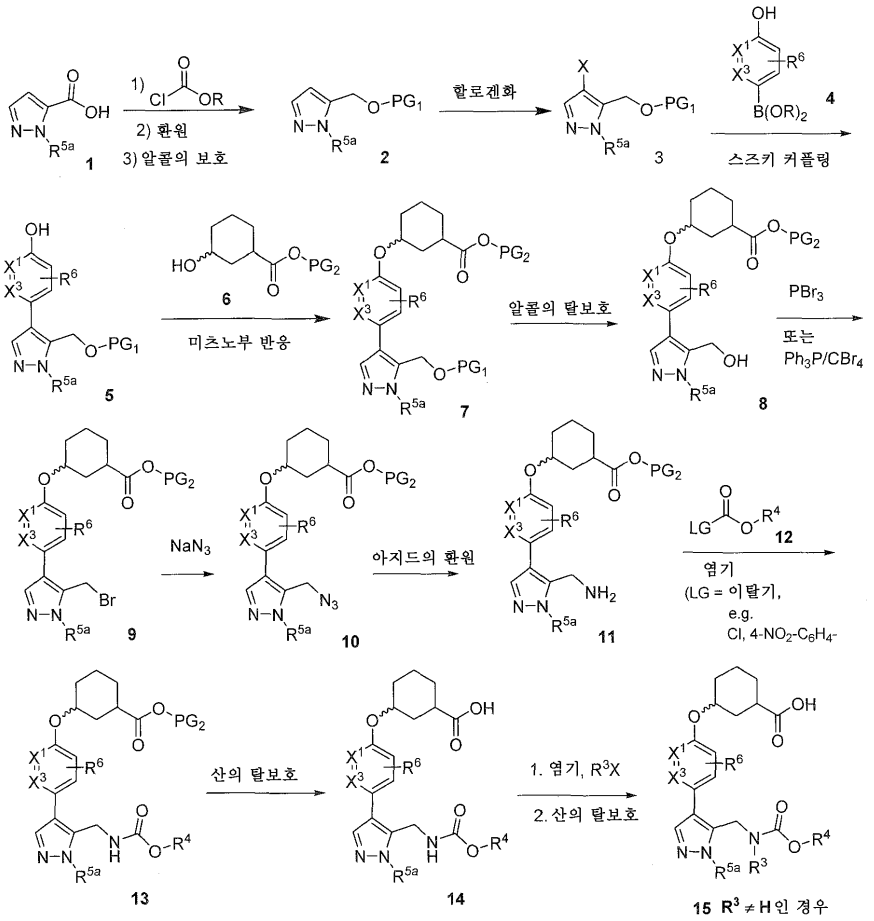
[0374] 또한, 이러한 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재한 권위있는 설명은 문헌 [Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth

Edition, Wiley-Interscience (2006)]이다.

[0375] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 및 작업 실시예에 기재된 예시적인 방법, 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 관련 공개 문헌 절차에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이하 및 작업 실시예에 나타나 있다. 하기 방법에서 보호 및 탈보호는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, Wiley (2014)] 참조). 유기 합성 및 관능기 변환의 일반적 방법은: Trost, B.M. et al., Eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 7th Edition, Wiley, New York, NY (2013); Katritzky, A.R. et al., Eds., Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, NY (1999), 및 그의 참고 문헌에서 확인된다.

[0376] 반응식 1은 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15의 합성을 기재한다. 피라졸 5-카르복실산 1을 환원시켜 (예를 들어, 알킬 클로로포르메이트와의 반응에 이은 $NaBH_4$에 의한 저온 환원을 통한 2 단계의 1-포트 반응, 또는 직접적으로 디보란에 의함) 피라졸 알콜을 수득하고, 이어서 이를 보호하여 피라졸 중간체 2를 수득한다. 피라졸 2의 할로겐화는 4-피라졸 위치에 우세하게 발생하여 보호된 할로피라졸 알콜 3을 수득하고, 이어서 이를 적절하게 치환된 4-히드록시-아릴/헤테로아릴 보로네이트 4와의 스즈키-미야우라 교차-커플링 반응에 적용하여 상응하는 4-히드록시-아릴(헤테로아릴)-피라졸 5를 수득한다. 미츠노부 반응 조건 하에 페놀/히드록시헤테로아렌 5와 3-히드록시 시클로헥실 에스테르 6을 반응시켜 (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) 상응하는 피라졸 시클로알킬 에테르 에스테르 7을 수득한다. 히드록시메틸피라졸 7을 탈보호하여 시클로헥실 에스테르 피라졸 알콜 8을 수득한다. 이어서, 피라졸 알콜 8을 PBr_3 (또는 또 다른 온화한 브로민화제 예컨대 CBr_4/Ph_3P)과 반응시켜 상응하는 브로마이드 9를 수득한다. NaN_3 (또는 다른 아지드 동등한 시약)에 의해 피라졸 브로마이드 9를 대체하여 피라졸 아지드 10을 수득하고, 환원 (예를 들어 Ph_3P/물에 의한 슈타우딩거 환원)을 거쳐 피라졸 아민 11을 수득한다. 피라졸 아민 11을 아실화제 12 (예를 들어 클로로포르메이트 또는 4-니트로페닐카르보네이트)와 반응시켜 시클로헥실 피라졸 N-H 카르바메이트 에스테르 13을 수득한다. 시클로헥실 에스테르 13을 탈보호하여 NH-카르바모일 메틸 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14를 수득한다. 시클로헥실 피라졸 NH-카르바메이트 에스테르 13을, 적절한 염기 (예를 들어 NaH)에 의해 처리한 다음, 알킬 할라이드 (R^3X)와 반응시켜 피라졸 N,N-이치환된 카르바메이트 시클로헥실 에스테르를 수득하고, 이어서 이를 탈보호하여 N,N-디알킬-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 15를 수득한다.

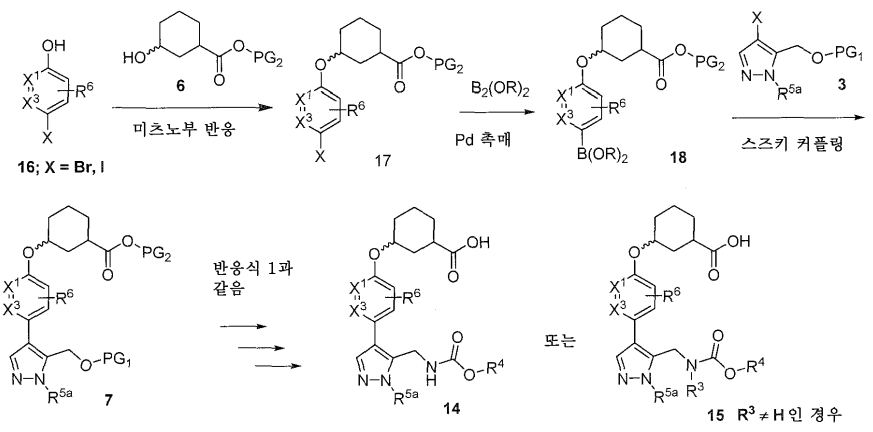
[0377] 반응식 1



[0378]

[0379] 반응식 2는 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15의 대안적 합성을 기재한다. 4-히드록시-아릴/헤테로아릴 할라이드 16을 미츠노부 반응 조건 하에 3-히드록시 시클로헥실 에스테르 6과 반응시켜 상응하는 4-할로-아릴-옥시-시클로알킬 에스테르 17을 수득한다. 아릴/헤테로아릴 할라이드 17을 보릴화하여 (예를 들어 적절한 팔라듐 촉매의 존재 하에 피나콜 디보로네이트에 의함, 문헌 [Ishiyama, T. et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510]), 아릴/헤테로아릴 보로네이트 (이를 상응하는 보론산으로 전환시킬 수 있음) 18을 수득하고, 이어서 이를 할로-피라졸 보호된 알콜 3과의 스즈키-미야우라 커플링에 적용하여 상응하는 피라졸-아릴/헤테로아릴 옥시시클로알킬 에스테르 7을 수득한다. 이어서, 시클로헥실 에스테르-피라졸 에테르 7을 반응식 1에 기재된 바와 동일한 합성 순서에 의해 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15로 전환시킨다.

[0380] 반응식 2

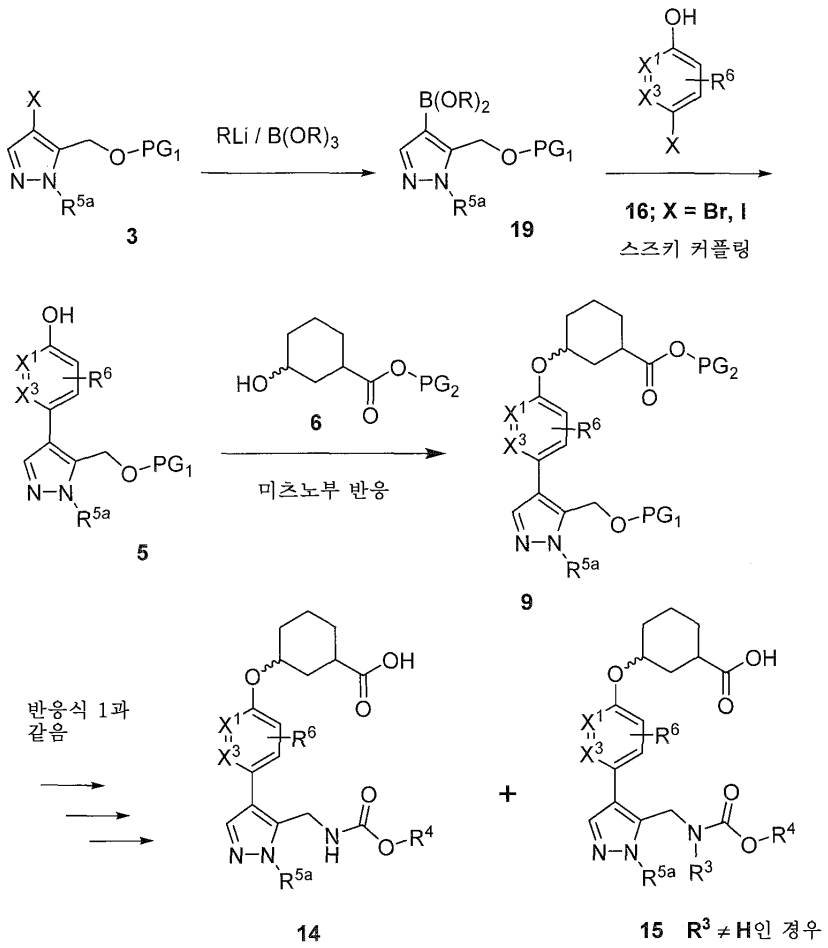


[0381]

[0382] 반응식 3은 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15로의 또 다른 대안적 합성 경로를 기재한다.

적절하게 보호된 할로-피라졸 알콜 3을 금속화하고 (예를 들어 n-BuLi에 의함), 보릴화제 $B(OR)_3$과 반응시켜 피라졸 보로네이트 19를 수득한다. 이어서, 이 피라졸 보로네이트 19를 적절한 4-히드록시 아릴/헤테로아릴 할라이드 16과의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 적용하여 4-할로아릴/헤테로아릴-피라졸 5를 직접적으로 수득한다. 미츠노부 반응 조건 하에 페놀/히드록시헤테로아렌 5와 3-히드록시 시클로헥실 에스테르 6을 반응시켜 상응하는 피라졸 옥시시클로알킬 에스테르 7을 수득하고, 이어서 이를 반응식 1에 기재된 바와 동일한 합성 순서에 의해 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15에 사용한다.

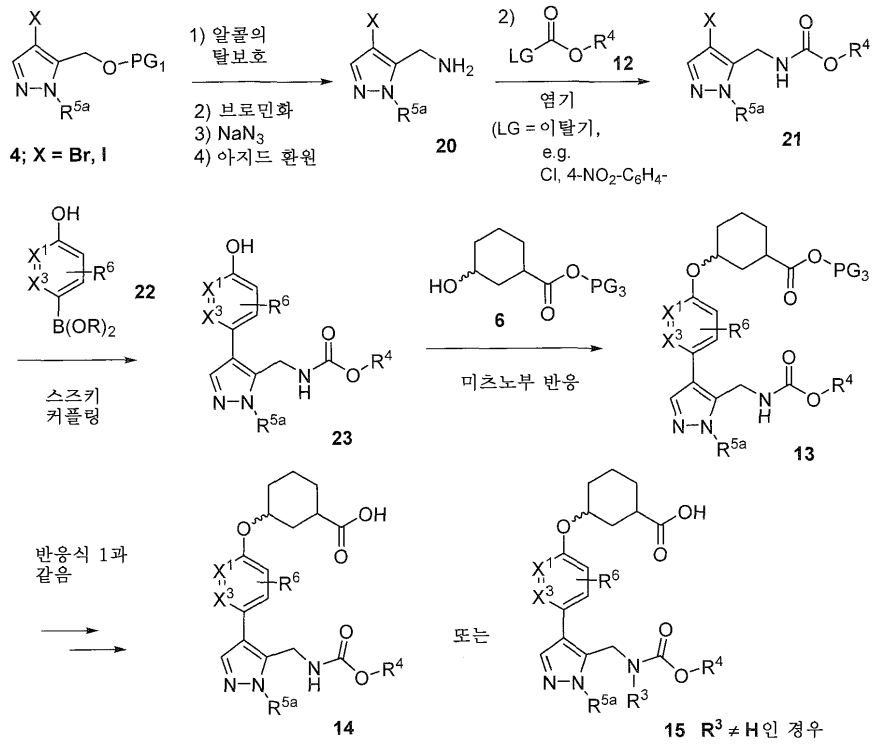
[0383] 반응식 3



[0384]

[0385] 반응식 4는 완전히 정교화된 피라졸 N-카르바메이트 중간체의 초기 제조를 수반하는 합성 경로를 통한 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 14 및 15의 합성을 기재한다. 피라졸 알콜 18을 탈보호한 다음, 반응식 1에 기재된 바와 동일한 3-단계 순서를 사용하여 상응하는 피라졸 아민 20으로 전환시킨다 (알콜 8에서 아민 11로임, PBr_3 또는 CBr_4/Ph_3P에 의한 브로마이드의 전환, NaN_3에 의한 브로마이드 대체, 및 Ph_3P/물에 의한 아지드 환원을 통함). 피라졸 아민 20을 적절한 아실화제 12 (예를 들어 클로로포르메이트 또는 4-니트로페닐카르보네이트)와 반응시켜 피라졸 N-H 카르바메이트 21을 수득한다. 이어서, 할로-피라졸 카르바메이트 21을 4-히드록시-아릴/헤테로아릴 보로네이트/보론산 22와의 스즈키-미야우라 교차-커플링 반응에 적용하여 상응하는 히드록시아릴/히드록시헤테로아릴 피라졸 카르바메이트 23을 수득하고, 이어서 3-히드록시 시클로헥실 에스테르 6과의 미츠노부 반응에 적용하여 상응하는 피라졸 옥시시클로알킬 에스테르 13을 수득한다. 이어서, 피라졸 N-카르바메이트 시클로알킬 에스테르 13을 반응식 1에 기재된 바와 동일한 합성 순서에 의해 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 15 및 16에 사용한다.

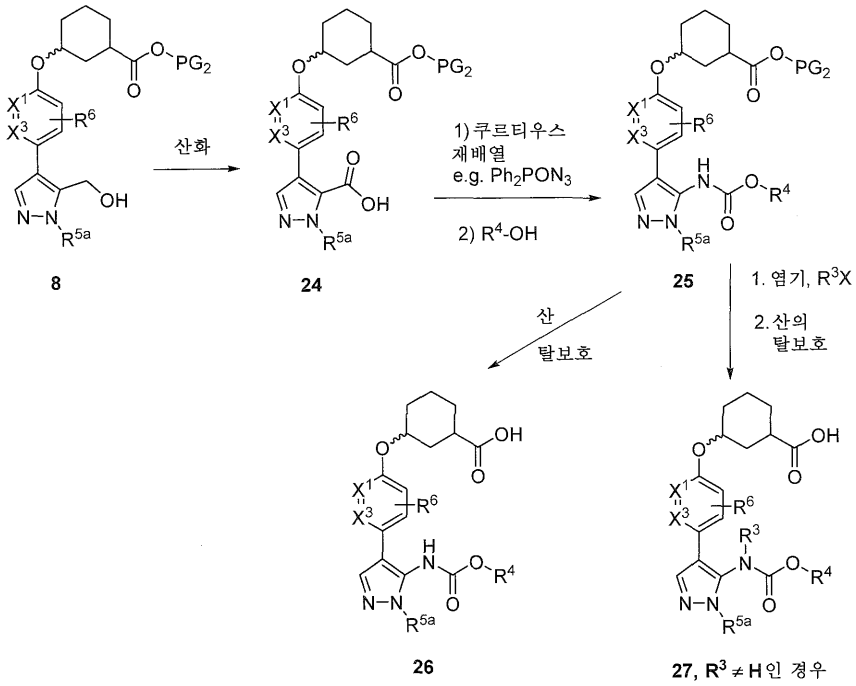
[0386] 반응식 4



[0387]

[0388] 반응식 5는 피라졸 N-연결된 카르바메이트 시클로헥실 산 26 및 27의 합성을 기재한다. 시클로헥실 에테르 피라졸-알콜 8을 피라졸 카르복실산 24로 산화시킨다 (예를 들어 산으로 직접적으로 피리디늄 디크로메이트에 의하거나 또는 알데히드를 통한 2-단계 절차를 통함 [산으로의, 스원 산화 또는 데스-마르틴 퍼아이오디난에 이은 $NaClO_2$ 산화, 예를 들어 문헌 [Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888]). 알콜 R^4-OH의 존재 하에 피라졸 산 24를 쿠르티우스 재배열하여 피라졸 NH-카르바메이트 25를 수득한다. 피라졸 NH-카르바메이트 시클로헥실 에스테르 25를 탈보호하여 피라졸 NH-카르바메이트 시클로헥실 산 26을 수득한다. 대안적으로, 피라졸 NH-카르바메이트 시클로헥실 에스테르 25를 적절한 염기에 의해 탈양성자화하고, 알킬 R^3-할라이드와 반응시켜 (반응식 1에 기재된 바와 같음) 피라졸 N,N-디알킬 카르바메이트 산 26을 수득한다.

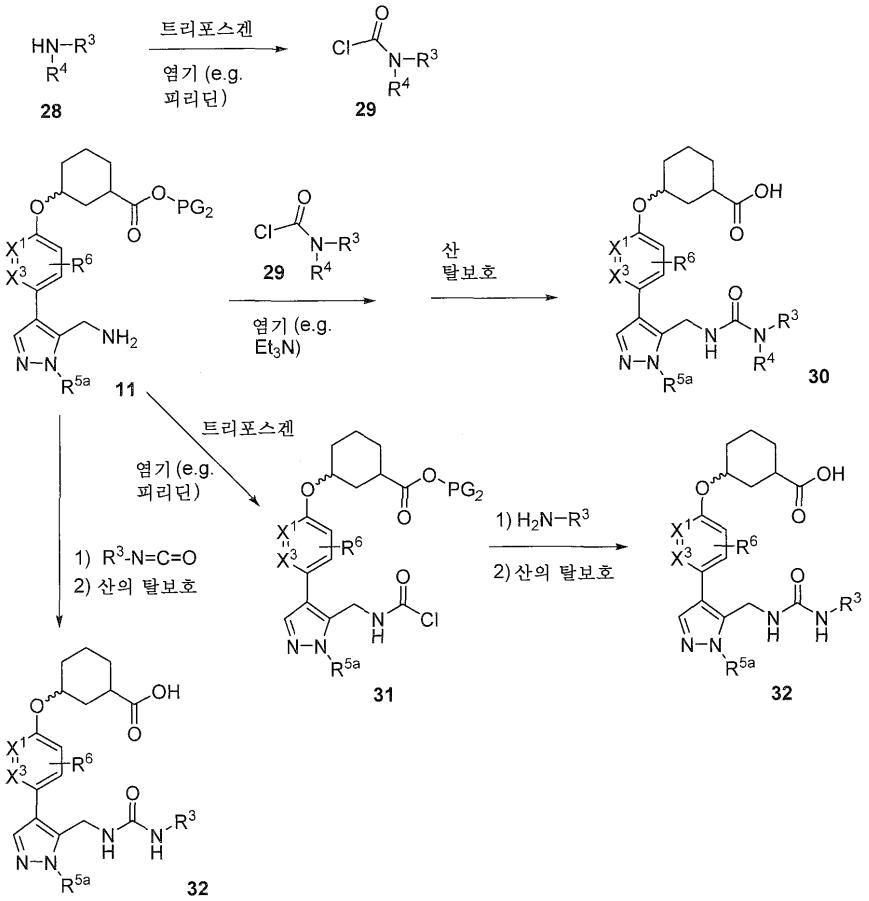
[0389] 반응식 5



[0390]

[0391] 반응식 6은 N-우레이도-피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 30 및 32의 합성을 기재한다. 피라졸 아민 12는 카르바모일 클로라이드 29와의 반응을 거쳐 (예를 들어, 2급 아민 28과 트리포스겐의 반응으로부터 제조함) 상응하는 우레이도-피라졸 시클로헥실 에스테르를 수득하고, 이어서 이를 탈보호하여 우레이도-이속사졸 시클로헥실 산 30을 수득한다. 상호보완적 합성 경로에서, 이속사졸 아민 12는 트리포스겐과의 반응을 거쳐 이속사졸 카르바모일 클로라이드 31을 수득하고, 이를 1급 아민 R^3-NH_2와 (또는 2급 아민 28과) 반응시켜 (에스테르 탈보호 후에) 상응하는 N-알킬-우레이도-피라졸 아릴옥시 시클로헥실 산 32를 수득한다 (2급 아민을 사용하는 경우, 생성물은 N,N'-디알킬 우레이도-피라졸 산 30임). 대안적으로, 피라졸 아민 11을 이소시아네이트 R^3NCO과 반응시켜, 에스테르 탈보호 후에, N-알킬-우레이도-피라졸 시클로헥실 산 32를 수득한다.

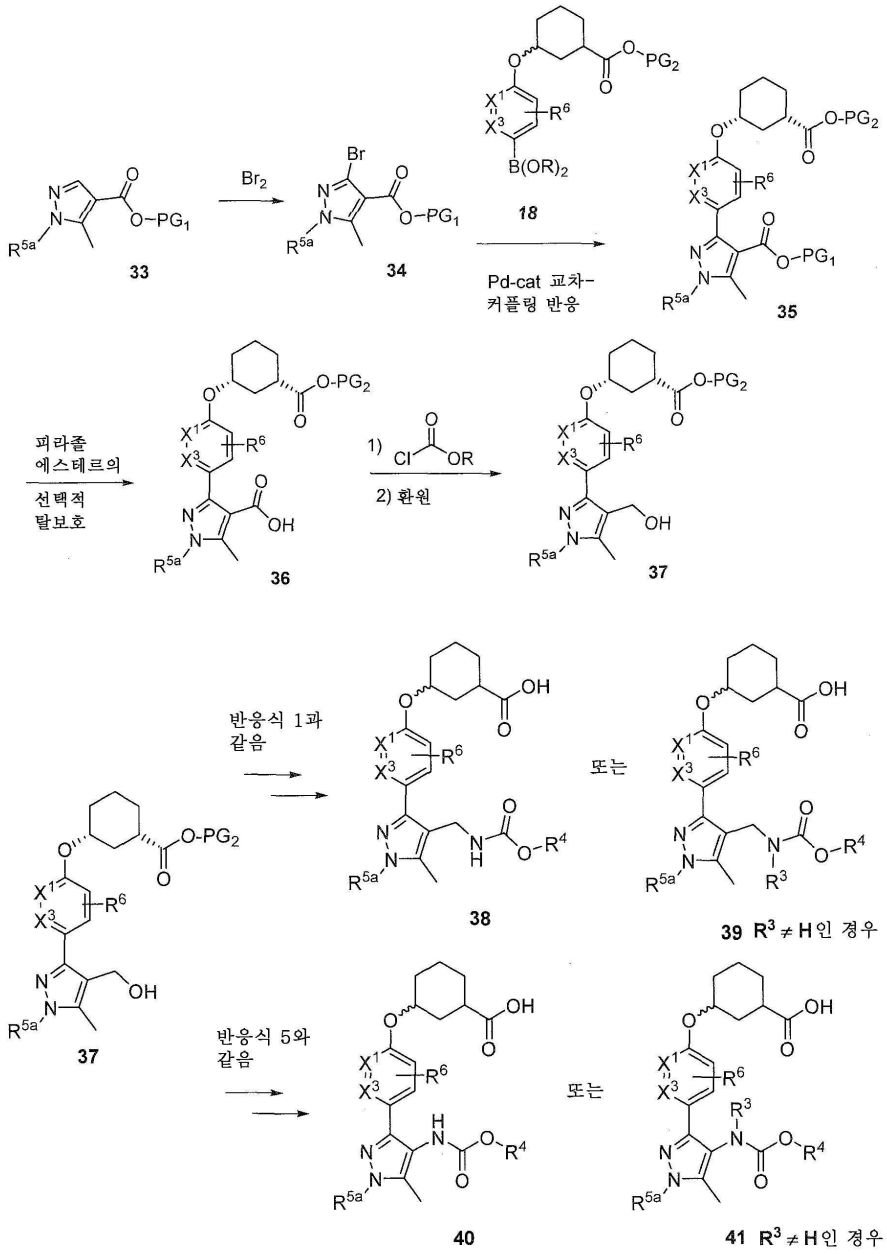
[0392] 반응식 6



[0393]

[0394] 반응식 7은 N-카르바모일 피라졸-아릴옥시 시클로헥실 산 38 및 39의 합성을 기재한다. 적절하게 보호된 1,5-디알킬-1H-피라졸-4-카르복실산 에스테르 33을 브로민화하여 브로모-피라졸 34를 수득한다. 이어서, 브로모피라졸 34를 아릴/헤테로아릴 보로네이트 18 (또는 상응하는 보론산)과의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 적용하여 상응하는 피라졸-아릴/헤테로아릴 옥시시클로알킬 에스테르 35를 수득한다. 35의 피라졸 에스테르는 상응하는 피라졸 카르복실산 36을 선택적으로 탈보호하고, 이어서 환원 (예를 들어 알킬 클로로포르메이트에 의한 반응에 이은 $NaBH_4$에 의한 저온 환원을 통한 2 단계의 1-포트 반응, 또는 반응식 1에서와 같이 직접적으로 디보란에 의함)을 거쳐 상응하는 피라졸 알콜 37을 수득한다. 이어서, 시클로헥실 에스테르-피라졸 알콜 37을 반응식 1에 기재된 바와 동일한 합성 순서에 의해 피라졸 N-카르바모일 시클로헥실 산 38 및 39로 전환시킨다. 대안적으로, 시클로헥실 에스테르-피라졸 알콜 37을 또한 이어서 반응식 5에서 기재된 바와 동일한 합성 순서에 의해 피라졸 N-카르바메이트 아릴옥시 시클로헥실 산 40 및 41로 전환시킨다.

[0395] 반응식 7



[0396]

[0397] VII. 실시예

[0398] 하기 실시예는 예시로서, 본 발명의 부분적인 범주 및 특정한 실시양태로서 제공되며, 본 발명의 범주의 제한을 의미하지 않는다. 달리 나타내지 않는 한 약어 및 화학적 기호는 그의 통상적 및 관습적 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화된 바 있거나 또는 그를 사용하여 제조될 수 있다.

[0399] 적절한 경우에, 반응을 건조 질소 (또는 아르곤)의 분위기 하에 수행하였다. 무수 반응의 경우, EM으로부터의 드리솔브(DRISOLV)® 용매를 사용하였다. 다른 반응의 경우, 시약 등급 또는 HPLC 등급 용매를 사용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 상업적으로 입수한 시약은 제공받은 대로 사용하였다.

[0400] 마이크로웨이브 반응을 마이크로웨이브 반응 용기에서 마이크로웨이브 (2.5 GHz) 조사 하에 400W 바이오타지 이니시에이터 기기를 사용하여 수행하였다.

[0401] 실시예의 특징화 또는 정제에 사용된 HPLC/MS 및 정제용/분석용 HPLC 방법

[0402] NMR (핵 자기 공명) 스펙트럼은 전형적으로 상기 용매 중에서 브루커 또는 JEOL 400 MHz 및 500 MHz 기기로 수득하였다. 모든 화학적 이동은 내부 표준으로서의 용매 공명과 함께 테트라메틸실란으로부터의 ppm으로 보고하

였다. ^{1}H NMR 스펙트럼 데이터는 전형적으로 하기와 같이 보고된다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, br s = 넓은 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, sep = 칠중선, m = 다중선, app = 겉보기), 커플링 상수 (Hz), 및 적분값.

[0403] ^{1}H NMR 스펙트럼을 d_6-DMSO 중에서 수집한 실시예에서, 물 억제 서열이 종종 사용된다. 이 서열은 전체 양성자 적분에 영향을 미칠, 통상적으로 3.30-3.65 ppm의 동일한 영역의 물 신호 및 임의의 양성자 피크를 효과적으로 억제한다.

[0404] 용어 HPLC는 하기 방법 중 하나에 따른 시마즈 고성능 액체 크로마토그래피 기기를 지칭한다:

[0405] HPLC-1: 선파이어 C18 칼럼 (4.6 x 150mm) 3.5 μm, 구배 12분 동안 10에서 100% B:A, 이어서 3분 동안 100% B에서 유지.

[0406] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA:CH_3CN (95:5)

[0407] 이동상 B: CH_3CN 중 0.05% TFA:물 (95:5)

[0408] TFA 완충제 pH = 2.5; 유량: 1 mL/분; 파장: 254 nm, 220 nm.

[0409] HPLC-2: 엑스브리지 페닐 (4.6 x 150mm) 3.5 μm, 구배 12분 동안 10에서 100% B:A, 이어서 3분 동안 100% B에서 유지.

[0410] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA:CH_3CN (95:5)

[0411] 이동상 B: CH_3CN 중 0.05% TFA:물 (95:5)

[0412] TFA 완충제 pH = 2.5; 유량: 1 mL/분; 파장: 254 nm, 220 nm.

[0413] HPLC-3: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm.

[0414] 이동상: 30% EtOH-헵탄 (1:1) / 70% CO_2

[0415] 유량 = 40 mL/분, 100 Bar, 35℃; 파장: 220 nm.

[0416] HPLC-4: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자;

[0417] 이동상 A: 5:95 CH_3CN:물, 10 mM NH_4OAc 포함;

[0418] 이동상 B: 95:5 CH_3CN:물, 10 mM NH_4OAc 포함;

[0419] 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

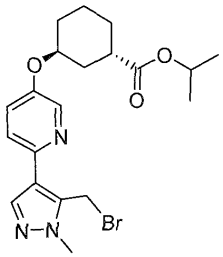
[0420] HPLC-5: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자;

[0421] 이동상 A: 5:95 CH_3CN:물, 0.1% TFA 포함;

[0422] 이동상 B: 95:5 CH_3CN:물, 0.1% TFA 포함;

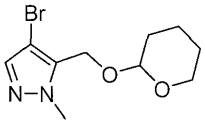
[0423] 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B 에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0424] 중간체 1. 이소프로필 트랜스-3-((6-(5-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실레이트



[0425]

[0426] 중간체 1A. 4-브로모-1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸



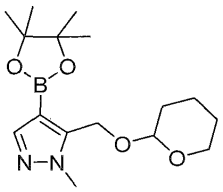
[0427]

[0428] pTsOH.H_2O (0.050 g, 0.262 mmol)를 0℃에서 DCM (10 mL) 중 (4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올 (1.0 g, 5.2 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-피란 (1.32 g, 15.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 DCM (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc/헥산)하여 표제 화합물 (1.40 g, 5.09 mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0429] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.1, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (ddd, J = 11.6, 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (dddd, J = 11.0, 5.0, 3.9, 1.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 4H).

[0430] LCMS, $[M+H]^+$ = 275.1.

[0431] 중간체 1B. 1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

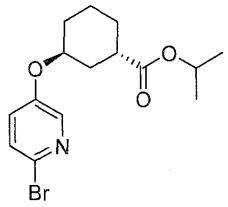


[0432]

[0433] 1,4 디옥산 (10 ml) 중 중간체 1A (469 mg, 1.71 mmol), KOAc (502 mg, 5.11 mmol), 비스(피나콜레이토) 디보론 (649 mg, 2.56 mmol)의 혼합물을 N_2로 5분 동안 탈기하였다. $PdCl_2$(dppf) (125 mg, 0.170 mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 N_2로 5분 동안 탈기하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 85℃에서 10시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (10 mL) 사이에 분배하고, 물 (10 mL), 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (717 mg, 0.890 mmol, 52.2% 수율)을 황색 무색 오일로서 수득하였다.

[0434] LCMS, $[M+H]^+$ = 323.1.

[0435] 중간체 1C. 이소프로필 트랜스-3-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

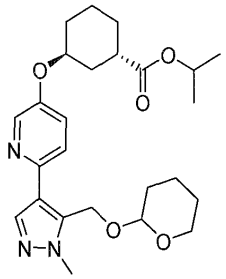
[0436] 

[0437] 0℃에서 THF (2 mL) 중 6-브로모피리딘-3-올 (300 mg, 1.72 mmol), (±)-시스-이소프로필 3-히드록시시클로-헥산 카르복실레이트 (353 mg, 1.90 mmol), Et_3N (0.264 mL, 1.90 mmol) 및 Ph_3P (497 mg, 1.90 mmol)의 혼합물에 DIAD (0.369 mL, 1.90 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, EtOAc (5 mL)와 물 (5 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc/헥산)하여 표제 화합물 (255 mg, 0.745 mmol, 43.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0438] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 5.02 (헵트, J = 6.3 Hz, 1H), 4.61 (dq, J = 8.7, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 2.76 (tt, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.51 (m, 8H), 1.24 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 6H).

[0439] LCMS, $[M+H]^+$ = 342.

[0440] 중간체 1D. 이소프로필 트랜스-3-((6-(1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

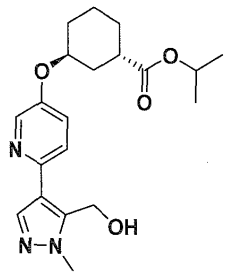
[0441] 

[0442] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 중간체 1B (717 mg, 0.891 mmol)의 용액에 1C (254 mg, 0.742 mmol), 및 $K2HPO_4$ (388 mg, 2.23 mmol), 2 세대 XPhos 전촉매 (29 mg, 0.037 mmol) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 배기시키고, Ar으로 재충전하였다 (3X). 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 12분에 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (212 mg, 0.417 mmol, 56.2% 수율)을 미황색 오일로서 수득하였다.

[0443] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 3H), 4.72 (dd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 4.65 (tq, J = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (ddd, J = 11.3, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.80 (tt, J = 9.8, 4.1 Hz, 1H), 2.09 - 1.48 (m, 14H), 1.24 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 6H).

[0444] LCMS, $[M+H]^+$ = 458.1.

[0445] 중간체 1E. 이소프로필 트랜스-3-((6-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트



[0446]

[0447] MeOH (5 mL) 중 중간체 1D (212 mg, 0.463 mmol)의 용액에 PPTS (12 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 EtOAC (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (4 g SiO_2; 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 연속식 구배, 12분)하여 표제 화합물 (75 mg, 0.201 mmol, 43.3% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0448] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.95 (헵트, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (dq, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (3, 3H), 2.72 (tt, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.46 (m, 8H), 1.17 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 6H).

[0449] LCMS, $[M+H]^+$ = 374.2.

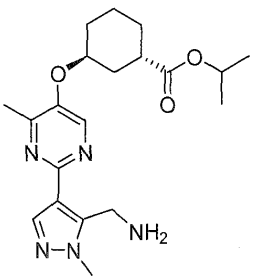
[0450] 중간체 1

[0451] PBr_3 (0.040 mL, 0.426 mmol)을 0℃에서 DME (1.5 mL) 중 중간체 1E (53 mg, 0.142 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 DCM (5 mL)과 물 (3 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 DCM (3 x 3 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc/헥산)하여 표제 화합물 (55 mg, 0.126 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0452] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.04 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.53 (m, 8H), 1.26 (dd, J = 6.2, 2.5 Hz, 6H).

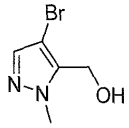
[0453] LCMS, $[M+H]^+$ = 436.0.

[0454] 중간체 2. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-(5-(아미노메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일) 옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트.



[0455]

[0456] 중간체 2A. (4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올

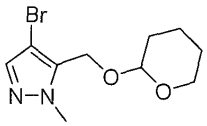


[0457]

[0458] THF (50 mL) 중 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (5.0 g, 24.4 mmol) 및 BH_3.THF (THF 중 1 M 용액 36.6 mL, 36.6 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2일 동안 교반하고; 이 때 LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수성 1N HCl로 조심스럽게 켄칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 혼합물을 EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 연속식 구배, 25분)하여 표제 화합물 (3.60 g, 18.9 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0459] LCMS, $[M+H]^+$ = 193.0.

[0460] 중간체 2B. 4-브로모-1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸



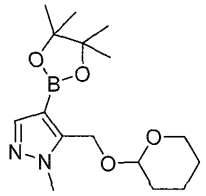
[0461]

[0462] p-TsOH.H_2O (0.050 g, 0.262 mmol)를 0℃에서 DCM (10 mL) 중 중간체 2A (1.0 g, 5.23 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-피란 (1.32 g, 15.7 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$에 의해 pH 7을 중화시킨 다음, DCM (10 mL)과 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (40 g SiO_2; 14분에 걸친 헥산 중 0%-80% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (1.4 g, 5.09 mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0463] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 4.1, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (ddd, J = 11.6, 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (dddd, J = 11.0, 5.0, 3.9, 1.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 4H).

[0464] LCMS, $[M+H]^+$ = 275.1.

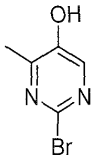
[0465] 중간체 2C. 1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0466]

[0467] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 2B (550 mg, 2.00 mmol), KOAc (589 mg, 6.00 mmol) 및 B_2Pin_2 (761 mg, 3.00 mmol)의 교반 혼합물을 통해 Ar을 5분 동안 격렬히 버블링하였다. $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (163 mg, 0.20 mmol) 첨가하고, 반응물을 Ar로 플러싱한 다음, 100℃로 16시간 동안 가열하고; 16시간 후 LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (20 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하고; 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0468] 중간체 2D. 2-브로모-4-메틸피리미딘-5-올

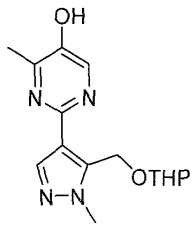


[0469]

[0470] 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-올 (500 mg, 3.46 mmol) 및 HBr (HOAc 중 30 wt%; 3 mL)의 혼합물을 110℃로 밤새 가열한 후, LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 얼음에 붓고, EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 Na_2CO_3, 물 및 염수로 세척한 다음, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (630 mg, 3.33 mmol, 96% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0471] LCMS, $[M+H]^+$ = 189.1.

[0472] 중간체 2E. 4-메틸-2-(1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-5-올



[0473]

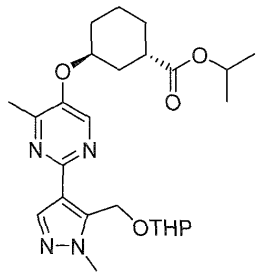
[0474] MeCN (7 mL) 중 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀) 디클로로팔라듐 (II) (101 mg, 0.14 mmol), 중간체 2C (552 mg, 1.71 mmol), 중간체 2D (270 mg, 1.43 mmol), 수성 2 M Na_2CO_3 (3.6 mL, 7.14 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2, 헥산 중 0%-90% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (250 mg, 0.82 mmol, 58% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0475] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, J=1.42 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.41 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (ddd, J = 11.33, 7.90, 3.08 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.74 (tt, J = 11.5, 3.67 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.50 (m, 13H), 1.20 (m, 6H).

[0476] $[M+H]^+$ = 305.1.

[0477] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.26 (d, J=11.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.73 - 1.39 (m, 6H).

[0478] 중간체 2F. 이소프로필 (1S,3S)-3-((4-메틸-2-(1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트



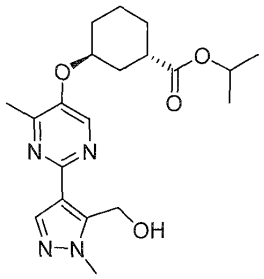
[0479]

[0480] (E)-디아젠-1,2-디일비스(피페리딘-1-일메타논) (435 mg, 1.73 mmol), 톨루엔 (8 mL) 및 Bu_3P의 혼합물 (0.43 mL, 1.73 mmol)을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 중간체 2E (210 mg, 0.69 mmol) 및 이소프로필 (1S,3R)-3-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (231 mg, 1.24 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 9시간 동안 가열한 후, LC/MS은 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2로 희석하고; 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 유성 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 25분에 걸친 0%에서 90% EtOAc/Hex의 연속식 구배, 20분 동안 90%에서 유지)하여 표제 화합물 (190 mg, 0.40 mmol, 58% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0481] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.51 (t, J = 6.90 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.88, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.72 (tt, J = 11.5, 3.67 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.50 (m, 7H), 1.20 (m, 6H).

[0482] LCMS, $[M+H]^+$ = 473.2.

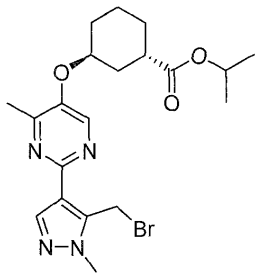
[0483] 중간체 2G. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

[0484] 

[0485] MeOH (4 mL) 중 중간체 2F (190 mg, 0.40 mmol) 및 PPTS (15 mg, 0.06 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 X 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 헥산 중 0%-100% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (140 mg, 90% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0486] LCMS, $[M+H]^+$ = 389.2.

[0487] 중간체 2H. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-(5-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

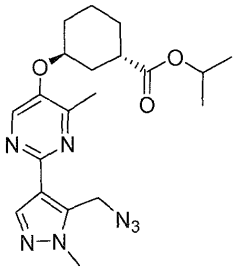
[0488] 

[0489] PBr_3 (0.09 mL, 0.90 mmol)을 0℃에서 DME (4 mL) 중 중간체 2G (140 mg, 0.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 하고, 실온에서 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 켄칭 반응에 조심스럽게 첨가하고, pH을 ~7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL) 사이에 분배하고, H_2O (10 mL); 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (40 g SiO_2; 20분에 걸친 0%에서 60%의 EtOAc:헥산의 연속식 구배)하여 표제 화합

물 (140 mg, 0.31 mmol, 86% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0490] LCMS, $[M+H]^+$ = 453.0.

[0491] 중간체 2I. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-(5-(아지도메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

[0492] 

[0493] DMF (2 mL) 중 중간체 2H (500 mg, 1.11 mmol)의 용액에 NaN_3 (72 mg, 1.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고; 이 때 LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 물 (각각 10 mL) 사이에 분배하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (24 g SiO_2; 12분에 걸친 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (368 mg, 0.890 mmol, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0494] LCMS, $[M + H]^+$ = 414.3.

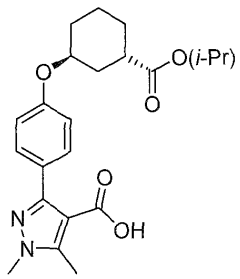
[0495] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 (dp, J = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (tq, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.15 - 1.57 (m, 8H), 1.27 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 6H).

[0496] 중간체 2

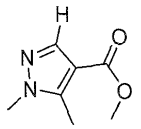
[0497] THF (2 mL) 및 H_2O (0.7 mL) 중 중간체 2I (128 mg; 0.31 mmol) 및 Ph_3P (81 mg, 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고; 이 때 LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. EtOAc/물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (12 g SiO_2; 20분 동안 CH_2Cl_2 중 0%에서 10% MeOH의 연속식 구배; 유량 = 30 mL/분)하여 표제 화합물 (97 mg, 0.25 mmol, 81% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다.

[0498] LCMS, $[M+H]^+$ = 388.2.

[0499] 중간체 3. 3-(4-(((1S,3S)-3-(이소프로폭시카르보닐)시클로헥실)옥시)페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산

[0500] 

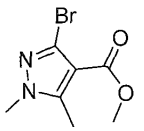
[0501] 중간체 3A. 메틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0502] 

[0503] DCM/MeOH (각각 7 mL) 중 1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1.0 g, 7.14 mmol)의 0℃ 용액에 헥산 중 2M $TMSCHN_2$ (4.28 mL, 8.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 20분에 걸친 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (900 mg, 5.84 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

[0504] LCMS, $[M + H]^+$ = 155.2.

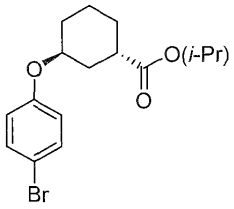
[0505] 중간체 3B. 메틸 3-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0506] 

[0507] MeCN (14.3 mL) 중 중간체 3A (1.10 g, 7.14 mmol)의 용액에 HOAc (4.1 mL, 71.4 mmol) 및 Br_2 (0.44 mL, 8.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 티오황산나트륨 (20 mL)으로 세척하고, EtOAc (3 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 20분에 걸친 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (400 mg, 25%)을 수득하였다.

[0508] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.79 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 3H).

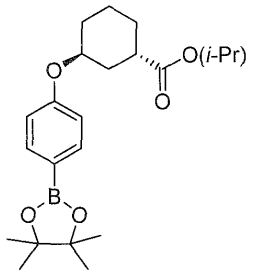
[0509] 중간체 3C. 이소프로필 (1S,3S)-3-(4-브로모페녹시)시클로헥산-1-카르복실레이트

[0510] 

[0511] 톨루엔 (5.8 mL) 중 4-브로모페놀 (500 mg, 2.89 mmol) 및 이소프로필 (1S,3R)-3-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (538 mg, 2.89 mmol)의 용액에 Bu_3P (2.20 mL, 8.67 mmol) 및 (E)-디아젠-1,2-디일비스 (피페리딘-1-일메타논) (2.20 g, 8.67 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 헥산 (6 mL)을 혼합물에 첨가하고; 백색 고체가 침전하였으며, 이를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 20분에 걸친 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (400 mg, 1.17 mmol, 40.6% 수율)을 수득하였다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.19 - 1.04 (m, 6H).

[0513] 중간체 3D. 이소프로필 (1S,3S)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 페녹시)시클로헥산-1-카르복실레이트

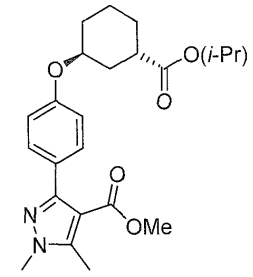


[0514]

[0515] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 3C (1.3 g, 3.8 mmol), 비스-피나콜레이토 디보론 (1.5 g, 5.8 mmol), KOAc (1.15 g, 12 mmol)의 혼합물에 실온에서 Xphos Pd G2 전촉매 (76 mg, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 세척하고, EtOAc (3 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 20분에 걸친 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (1.00 g, 67%)을 수득하였다.

[0516] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 12H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 6H).

[0517] 중간체 3E. 메틸 3-(4-(((1S,3S)-3-(이소프로폭시카르보닐)시클로헥실)옥시)페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0518]

[0519] MeCN (1 mL) 및 물 (0.05 mL) 중 중간체 3D (32 mg, 0.082 mmol), 중간체 3B (19 mg, 0.082 mmol), 및 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로- 팔라듐(II) (7 mg, 8 μmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고; 합한 유기 층을 물 및 염수 (각각 50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (12 g SiO_2; 10분에 걸친 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (20 mg, 0.048 mmol, 59.2% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

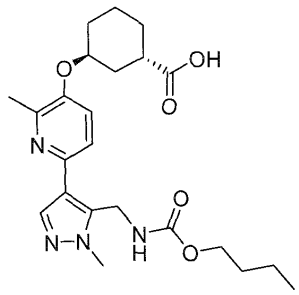
[0520] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.08 - 6.85 (m, 2H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 6H).

[0521] 중간체 3

[0522] DMF (0.5 mL) 중 중간체 3E (60 mg, 0.145 mmol) 및 LiI (97 mg, 0.724 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 180℃에서 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (C18 30 x 100 mm 칼럼; 220 nm에서의 검출; 유량 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 0% B에서 100% B의 연속식 구배 + 100% B에서 2분 유지 시간 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O:MeCN:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeCN:H_2O:TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 0.050 mmol, 34.5% 수율)을 수득하였다.

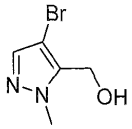
[0523] LCMS, $[M + H]^+$ = 401.2.

[0524] 실시예 1. (1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실산



[0525]

[0526] 1A. (4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올

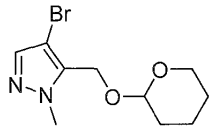


[0527]

[0528] THF (50 mL) 중 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (5.0 g, 24.4 mmol) 및 BH_3.THF 착물 (36.6 mL, 36.6 mmol, THF 중 1.0 M)의 혼합물을 50℃에서 2일 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1N 수성 HCl로 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (3X)로 추출하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 헥산 중 0-100% EtOAc의 25분 연속식 구배)하여 표제 화합물 (3.60 g, 18.9 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0529] LCMS, $[M + H]^+$ = 193.0.

[0530] 1B. 4-브로모-1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸

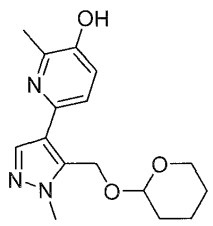


[0531]

[0532] CH_2Cl_2 (100 mL) 중 1A (3.60 g, 18.9 mmol)의 용액에 3,4-디히드로-2H-피란 (3.44 mL, 37.7 mmol) 및 PPTS (0.24 g, 0.94 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 크로마토그래피 (120 g SiO_2; 헥산 중 0-80% EtOAc의 25분 연속식 구배)하여 표제 화합물 (4.80 g, 17.5 mmol, 93% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0533] LCMS, $[M + H]^+$ = 277.1.

[0534] 1C. 2-메틸-6-(1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-올



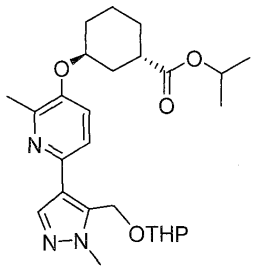
[0535]

[0536] EtOH (18 mL) 중 1B (1.0 g, 3.63 mmol), $B2(OH)_4$ (0.65 g, 7.27 mmol) 및 KOAc (0.71 g, 7.27 mmol), 에틸렌 글리콜 (0.61 mL, 10.9 mmol)의 탈기된 용액에 XPhos 리간드 (2 mg, 3.6 μmol) 및 XPhos Pd 2 세대 촉매 (6

mg, 7.3 μmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 Ar으로 퍼징하고, 밀봉하고, 80℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. K_3PO_4 (1.54 g, 7.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 30분 동안 탈기하고, 그 후 6-브로모-2-메틸피리딘-3-올 (1.03 g, 5.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 사이에 분배하고, 물; 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (120 g SiO_2; 20분에 걸친 헥산 중 0-100% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (0.37 g, 1.20 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0537] LCMS, $[M + H]^+$ = 304.3.

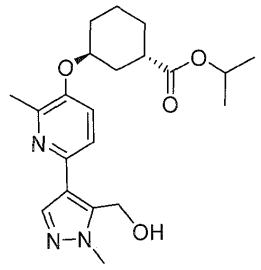
[0538] 1D. (1S,3S)-이소프로필 3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실레이트

[0539] 

[0540] 압력 바이알에 (E)-디아젠-1,2-디일비스(피페리딘-1-일메타논) (0.50 g, 1.98 mmol), 1,4-디옥산 (5 mL) 및 Bu_3P (0.49 mL, 1.98 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, (1S,3R)-이소프로필 3-히드록시시클로헥산카르복실레이트 (US2007/0197788A1에 기재된 절차에 따라 합성함; 0.22 g, 1.19 mmol) 및 1C (0.20 g, 0.659 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70-80℃에서 2시간 동안 가열한 후, LC/MS은 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc/H_2O 사이에 분배하였다. 유기 층을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2; 15분에 걸친 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 연속식 구배, 50%에서 10분 동안 유지)하여 표제 화합물 (172 mg, 0.365 mmol, 55.3% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0541] LCMS, $[M + H]^+$ = 472.3.

[0542] 1E. (1S,3S)-이소프로필 3-((6-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실레이트

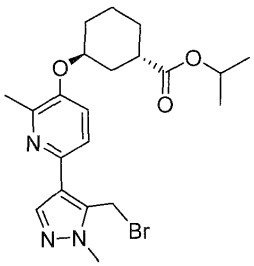
[0543] 

[0544] MeOH (4 mL) 중 1D (170 mg, 0.360 mmol)의 용액에 PPTS (14 mg, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2X0으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (헥산 중 40 g SiO_2; 25분에 걸친 0-90% EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (0.103 g, 74% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0545] LCMS, $[M + H]^+$ = 388.2.

[0546] 1F. (1S,3S)-이소프로필 3-((6-(5-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카

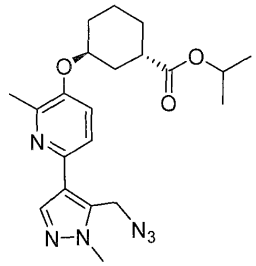
르복실레이트



[0547]

[0548] PBr_3 (0.06 mL, 0.665 mmol)을 0℃에서 DME (2.5 mL) 중 1E (103 mg, 0.266 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (12 g SiO_2; 15분 동안 헥산 중 0%에서 60%의 EtOAc의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (96 mg, 0.213 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0549] 1G. (1S,3S)-이소프로필 3-((6-(5-(아지도메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실레이트

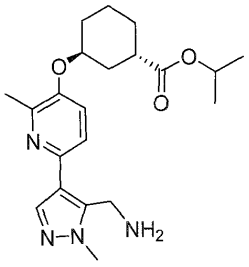


[0550]

[0551] DMF (1.8 mL) 중 1F (96 mg, 0.213 mmol)의 용액에 NaN_3 (35 mg, 0.533 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후, LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0552] LCMS, $[M + H]^+$ = 413.2.

[0553] 1H. (1S,3S)-이소프로필 3-((6-(5-(아미노메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실레이트



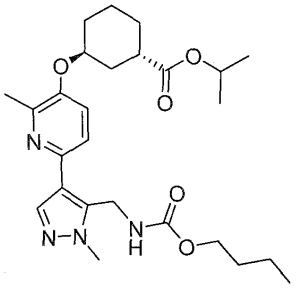
[0554]

[0555] THF (1.5 mL) 및 H_2O (0.50 mL) 중 상기 반응으로부터의 조 1G의 용액에 Ph_3P (62 mg, 0.234 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (8 g SiO_2; 20분 동안 CH_2Cl_2 중 0%에서 15% MeOH의 연속식 구배, 이어서 10분 동안 100% EtOAc; 유량 = 30 mL/분)하여 표제 화합물 (63 mg, 0.163 mmol, 77% 수율)을 베이지색 오

일로서 수득하였다.

[0556] LCMS, $[M + H]^+$ = 387.2.

[0557] 1I. (1S,3S)-이소프로필 3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실레이트

[0558] 

[0559] EtOAc (0.3 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (0.3 mL) 중 1H (12 mg, 0.031 mmol)의 용액에 실온에서 부틸 클로로포르메이트 (0.02 mL, 0.155 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물을 수득하였다.

[0560] LCMS $[M + H]^+$ = 487.2.

[0561] 실시예 1

[0562] 상기 조 생성물 1I에 실온에서 THF (0.8 mL)/H_2O (0.4 mL)/MeOH (0.4 mL) 및 LiOH.H_2O (7 mg, 0.155 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 실온에서 밤새에 이어서 농축 동안 교반하고, H_2O (5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH ~5로 조정하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제용 LC/MS: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 10 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸친 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (7.4 mg, 0.016 mmol, 52% 수율)을 수득하였다.

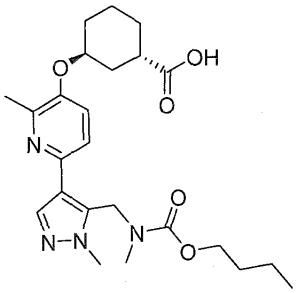
[0563] LCMS $[M + H]^+$ = 445.3.

[0564] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.14 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.20 (br. s., 3H), 1.96 - 1.40 (m, 8H). HPLC-4: RT = 1.33분;

[0565] HPLC-5: RT = 1.69분; 순도 = 99%.

[0566] hLPA1 IC_{50} = 28 nM.

[0567] 실시예 2. (1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산카르복실산



[0568]

[0569] N_2 하에 DMF (0.2 mL) 중 실시예 1 (4.4 mg, 9.90 μmol)의 0℃ 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액 3 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. MeI (2 μL, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, LCMS는 출발 물질이 완전히 사라졌음을 나타내었다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 THF (0.8 mL)/H_2O (0.4 mL)/MeOH (0.4 mL) 중에 용해시켰다. LiOH.H_2O (2 mg, 50 μmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 수성 혼합물을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH ~5로 조정하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 LC/MS: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 10 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 20분에 걸친 50-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (2 mg, 4 μmol, 40% 수율)을 수득하였다.

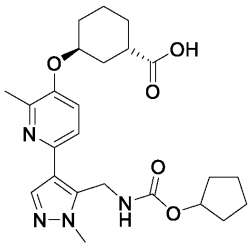
[0570] LCMS $[M + H]^+$ = 459.3.

[0571] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 6.99 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.04 (br. s., 2H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.94 - 1.40 (m, 8H). HPLC-4: RT = 1.20분;

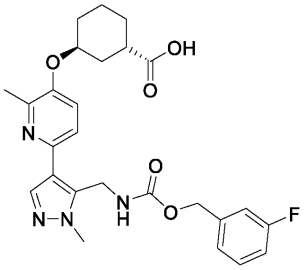
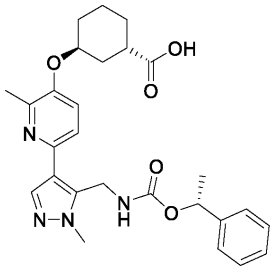
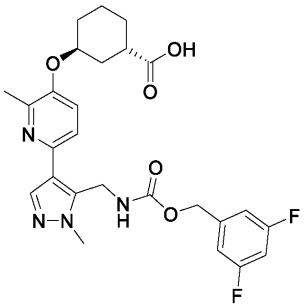
[0572] HPLC-5: RT = 1.42분; 순도 = 99%. hLPA1 IC_{50} = 49 nM.

[0573] 하기 표 1의 실시예를 실시예 1 및 2의 제조에 대한 절차에 따라 합성하였다.

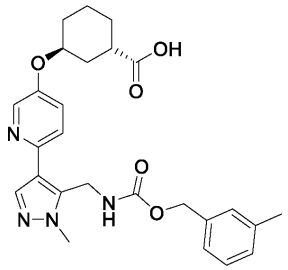
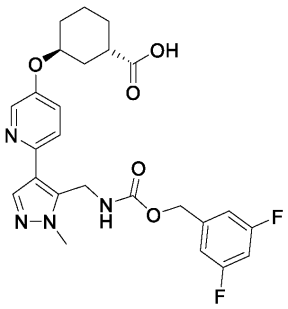
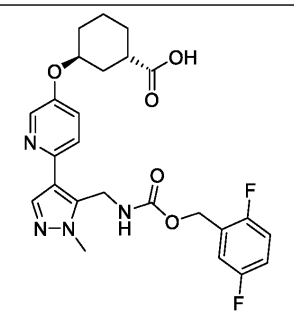
[0574] 표 1

Ex #	구조 & 명칭	분석 & 생물학적 데이터	방법
3	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((시클로펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 457.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.40 Hz, 2H), 5.02-5.03 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.57 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.56-1.84 (m, 12H); $hLPA_1$ IC_{50} = 310 nM.	실시예 1

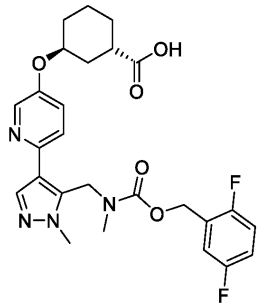
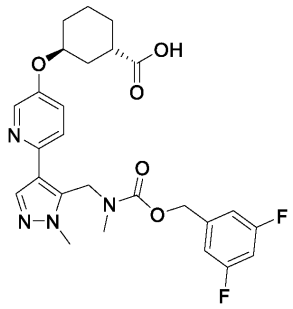
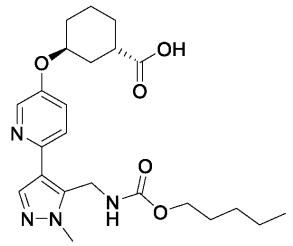
[0575]

4	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-플루오로벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 497.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.74-7.49 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM.	실시예 1
5	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((R)-1-페닐에톡시)카르보닐) 아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일) 피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 493.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 7H), 4.57-4.60 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.27 (d, J = 5.60 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 11 nM.	실시예 1
6	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 515.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77-7.48 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.78-2.79 (m, 2H), 2.77-2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 7 nM.	실시예 1

[0576]

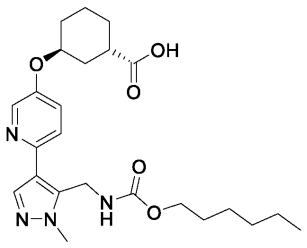
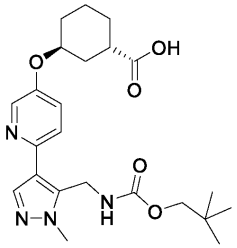
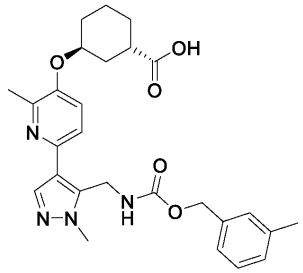
7	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일) 옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 493.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25 (br. S., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (br. S., 1 H), 7.40 (br. S., 1 H), 7.10 - 7.27 (m, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 5.05 (br. S., 2 H), 4.72 (br. S., 1 H), 3.80 (br. S., 3 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.82 - 1.98 (m, 3 H), 1.55 - 1.80 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 280 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
8	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 501.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (d, J=3.01 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=8.78, 2.76 Hz, 1 H), 6.82 - 6.96 (m, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 4.74 (br. s., 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.55 - 1.83 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 111 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
9	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 501.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.56 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=6.53 Hz, 1 H), 7.02 - 7.19 (m, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 4.70-7.80 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.78 - 2.84 (m, 1 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 3 H,) 1.55 - 1.83 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 71 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함

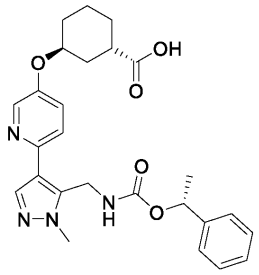
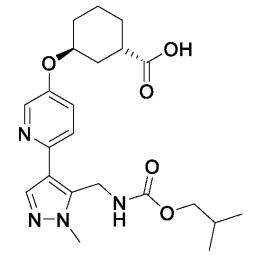
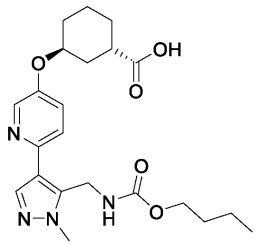
[0577]

10	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 515.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, J = 2.80, 8.80 Hz, 1H), 7.06 - 7.20 (m, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 5.07 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 1 H), 3.83 (br. s., 3 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 3 H), 1.57 - 1.82 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1664 nM.	실시예 2; 중간체 1을 통함
11	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-디플루오로-벤질)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일) 피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 515.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.41 (dd, J = 2.80, 8.60 Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.57 - 1.82 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 703 nM.	실시예 2; 중간체 1을 통함
12	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-((((펜틸-옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 445.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.68, 3.06 Hz, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.04 (t, J=6.72 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.75 - 2.89 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.84 - 2.02 (m, 3 H), 1.51 - 1.84 (m, 6 H) ,1.33 (br. S., 4 H), 0.86 - 0.95 (m, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 16 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함

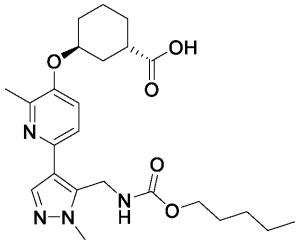
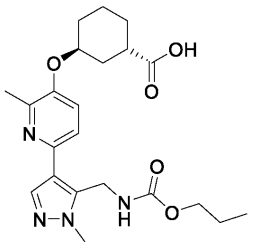
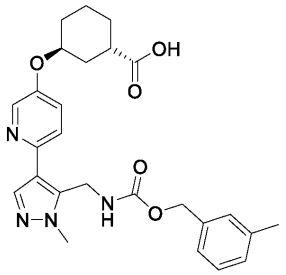
[0578]

[0579]

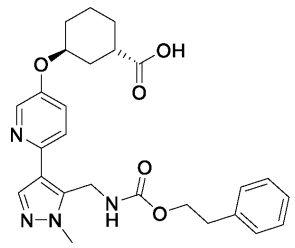
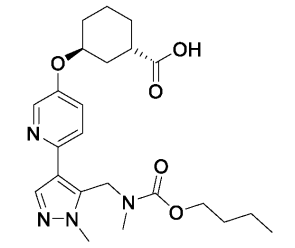
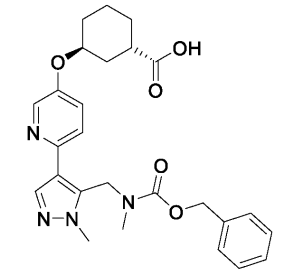
13	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((헥실옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS, $[M + H]^+$ = 459.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (d, *J*=2.80 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.40 & 2.80 Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J*= 5.20 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 1.70 - 2.00 (m, 4H), 1.45 - 1.70 (m, 6H), 1.15 - 1.30 (m, 6H), 0.83 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 834 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
14	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-((((네오-펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS, $[M + H]^+$ = 445.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.80, 2.93 Hz, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.57 - 1.86 (m, 4 H), 0.92 (s, 9 H). $hLPA_1$ IC_{50} = 207 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
15	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐) 아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일) 피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 493.1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 5H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 2 nM.	실시예 1

16	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((R)-1-페닐에톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M+H]^+$ = 479.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=8.44, 2.81 Hz, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 5 H), 5.73 (q, J = 6.40 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.62 (br. s., 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 3 H), 1.57 - 1.85 (m, 4 H), 1.49 (d, J=6.11 Hz, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 23 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
17	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M+H]^+$ = 431.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.68, 3.06 Hz, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.63 (br. s., 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.83 (d, J=6.60 Hz, 2 H), 2.75 - 2.89 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 4 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H), 0.91 (d, J=6.60 Hz, 6 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1637 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
18	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M+H]^+$ = 431.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.68, 2.81 Hz, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.04 (t, J=6.60 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 2.02 (m, 3 H), 1.51 - 1.85 (m, 6 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 0.94 (t, J=7.46 Hz, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 325 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함

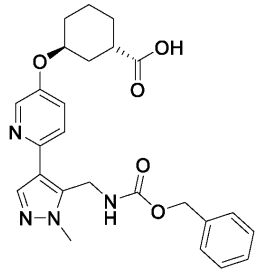
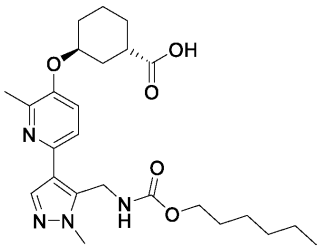
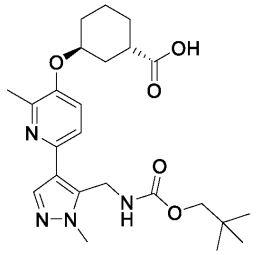
[0580]

19	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-((((펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 459.1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 4.77-4.77 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.31-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.80 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 4 nM.	실시예 1
20	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((프로폭시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 431.1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.40 Hz, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.20 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 275 nM.	실시예 1
21	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((((3-메틸벤질)옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, J=3.01 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=6.53 Hz, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 3 H), 5.03 (s, 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 3 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H). $hLPA_1$ IC_{50} = 182 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함

[0581]

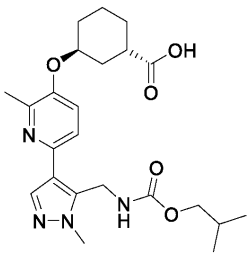
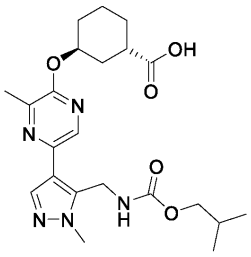
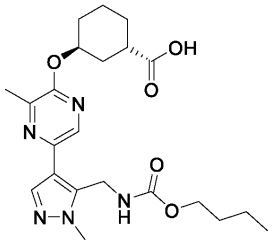
22	 (1S,3S)-3-((6-(1-메틸-5-(((펜-에톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 479.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, J=3.01 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57 (d, J=9.04 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=8.53, 3.01 Hz, 1 H), 7.12 - 7.29 (m, 5 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.58 (s, 3 H), 4.23 (t, J=7.03 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.87 (t, J=6.78 Hz, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.00 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.55 - 1.83 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 355 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
23	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 445.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.18 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=2.80 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.40 & 2.80 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.03 (t, *J*=6.40 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.70 - 2.00 (m, 4H), 1.45 - 1.70 (m, 6H), 1.30 - 1.40 (m, 2H), 0.88 (t, *J*=7.20 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 243 nM.	실시예 2; 중간체 1을 통함
24	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 479.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.39 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.70 - 4.78 (m, 1 H), 3.80 (br. s., 3 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.82 - 2.10 (m, 4 H), 1.56 - 1.82 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 204 nM.	실시예 2; 중간체 1을 통함

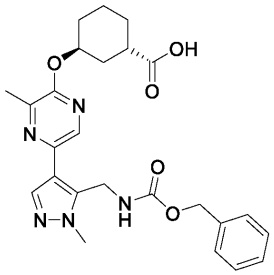
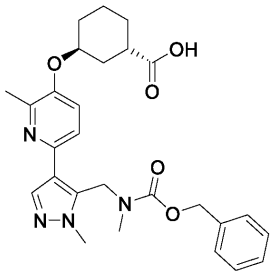
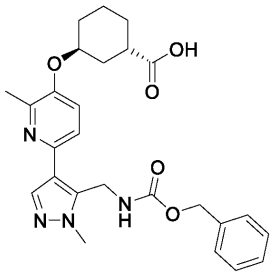
[0582]

25	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 465.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, J = 2.40 Hz, H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.31 (br. S, 5 H), 5.07 (s, 2 H), 4.72 - 4.78 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.71 - 2.89 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 1.84 - 2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.83 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 20 nM.	실시예 1; 중간체 1을 통함
26	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((헥실옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 473.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.80 Hz, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (t, J = 10.00 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 4H), 1.63-1.79 (m, 6H), 1.3-1.33 (m, 6H), 0.89 (t, J = 8.00 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM.	실시예 1
27	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-((((네오펜틸옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 459.1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.80 Hz, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 4H), 0.90 (s, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 22 nM.	실시예 1

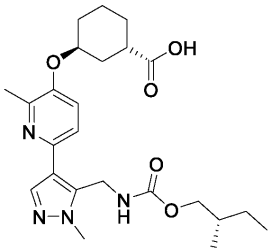
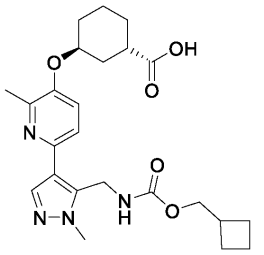
[0583]

[0584]

28	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 445.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.80 Hz, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 4H), 1.63-1.77 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.40 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 29 nM.	실시예 1
29	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 446.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d ppm 8.21 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 7.81 (s, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (d, J=6.53 Hz, 2 H), 2.66 - 2.87 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.13 - 2.31 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 2 H), 1.48 - 1.90 (m, 6 H), 0.90 (d, J=6.53 Hz, 6 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1197 nM.	실시예 1
30	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시) 시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 446.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 7.81 (s, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.03 (t, J=6.53 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.71 - 2.85 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.49 - 1.91 (m, 7 H), 1.25 - 1.44 (m, 2 H), 0.91 (t, J=7.53 Hz, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 283 nM.	실시예 1

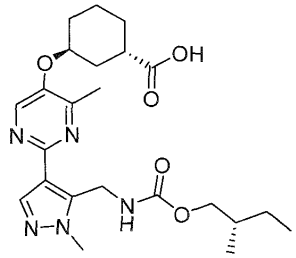
31	 (1S,3S)-3-((5-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸피라진-2-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 480.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 5.46 (br. s., 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.71 - 2.86 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 2 H), 1.51 - 1.90 (m, 5 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 29 nM.	실시예 1
32	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 493.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.73 (br. S., 1 H), 7.23 - 7.54 (m, 7 H), 5.16 (s, 2 H), 5.09 (br. S., 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 3.82 (br. S., 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.63 - 2.81 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.90-2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.81 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 211 nM.	실시예 2
33	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 479.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.25 - 7.44 (m, 7 H), 5.08 (s, 2 H), 4.75 - 4.79 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 1.56 - 1.82 (m, 4 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 13 nM.	실시예 1

[0585]

34	 (1S,3S)-3-((2-메틸-6-(1-메틸-5-(((((S)-2-메틸부톡시)카르보닐) 아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일) 피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 459.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 5H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (br. s., 3H), 1.90 - 1.00 (m, 11H), 0.86 - 0.76 (m, *J*=6.1 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 20 nM.	실시예 1
35	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((시클로부틸-메톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-피리딘-3-일)옥시)시클로헥산-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 456.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.59 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01 - 1.41 (m, 15H); hLPA$_1$ IC_{50} = 10 nM.	실시예 1

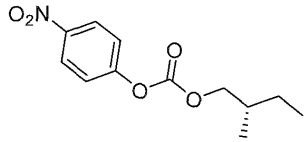
[0586]

[0587] 실시예 36. (1S,3S)-3-((4-메틸-2-(1-메틸-5-(((((S)-2-메틸부톡시)카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산



[0588]

[0589] 36A. (S)-2-메틸부틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트



[0590]

[0591] THF (8 mL) 중 (S)-2-메틸부탄-1-올 (400 mg, 4.54 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로-포르메이트 (1.37 g, 6.8 mmol)의 용액에 실온에서 피리딘 (1.1 mL, 13.6 mmol)을 첨가하였다. 백색 고체가 형성되었다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (24 g SiO_2, 12분에 걸친 헥산 중 0에서 20% EtOAc의 연속식 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.1g, 4.34 mmol, 96% 수율)을 약간 색을 띤 고체로서 수득하였다.

[0592] LCMS, $[M + Na]^+$ = 480.3.

[0593] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.16 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.82 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

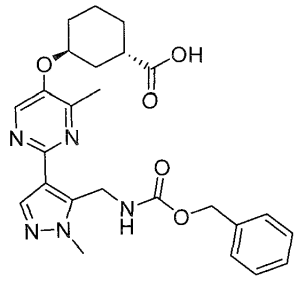
[0594] 실시예 36

[0595] THF (0.2 mL) 중 중간체 2 (5 mg, 0.013 mmol) 및 (S)-2-메틸부틸 (4-니트로-페닐)카르보네이트 (5 mg, 0.019 mmol)의 실온 용액에 iPr_2NEt (7 μL, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 그 후 THF (0.5 mL)/H_2O (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) 및 $LiOH.H_2O$ (3 mg, 0.071 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (2 mL)로 희석하고, 혼합물을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH ~5로 조정하고, EtOAc (3 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 LC/MS: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 30% B에서 0-분 유지, 19분에 걸친 30-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (TFA 염; $C_{23}H_{33}N_5O_5 \cdot C_2HF_3O_2$, 5.2 mg, 66% 수율)을 수득하였다. 그의 LCMS 분석에 의한 추정 순도는 95%이었다.

[0596] LCMS, $[M + H]^+$ = 460.3.

[0597] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.64 (td, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 1.47 (m, 9H), 1.34 (s, 1H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.89 - 0.74 (m, 6H). hLPA1 IC_{50} = 31 nM.

[0598] 실시예 37. (1S,3S)-3-((2-(5-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산



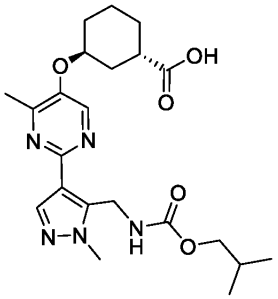
[0599]

[0600] THF (0.2 mL) 중 중간체 2 (5 mg, 0.013 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트 (3 μL, 0.019 mmol)의 실온 용액에 iPr_2NEt (7 μL, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 그 후 THF (0.5 mL)/H_2O (0.5 mL)/MeOH (0.2 mL) 및 $LiOH.H_2O$ (3 mg, 0.071 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (2 mL)로 희석하고, 혼합물을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH ~5로 조정하고, EtOAc (3 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 LC/MS: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 27% B에서 0-분 유지, 20분에 걸친 27-67% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (TFA 염; $C_{25}H_{29}N5O5 \cdot C2HF3O_2$, 4.8 mg, 60% 수율; 96% LCMS에 의한 순도)을 수득하였다. 그의 LCMS에 의한 추정 순도, $[M + H]^+$ = 480.3.

[0601] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 8H). hLPA1 IC_{50} = 16 nM.

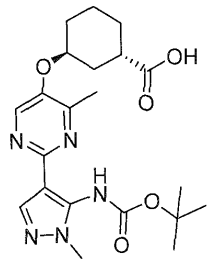
[0602] 표 2 중 실시예 38을 실시예 37의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0603] 표 2

Ex #	구조 & 명칭	분석 & 생물학적 데이터
38	 (1S,3S)-3-((2-(5-(((이소부톡시-카르보닐)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.73 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (br d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.62 (br t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 1.46 (m, 9H), 0.82 (br d, *J*=6.3 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC_{50} = 218 nM.

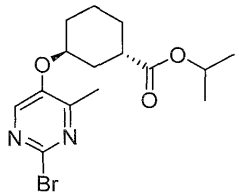
[0604]

[0605] 실시예 39. (1S,3S)-3-((2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산



[0606]

[0607] 39A. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-브로모-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

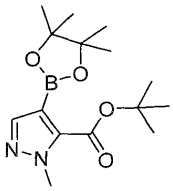


[0608]

[0609] (E)-디아젠-1,2-디일비스(피페리딘-1-일메타논) (3.47 g, 13.8 mmol), 톨루엔 (30 mL) 및 Bu_3P (3.44 mL, 13.8 mmol)의 혼합물을 압력 바이알 내에서 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 후 2-브로모-4-메틸피리미딘-5-올 (1.30 g, 6.88 mmol) 및 이소프로필 (1S,3R)-3-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (2.31 g, 12.38 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 9시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, DCM (10 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 유성 생성물을 크로마토그래피 (120 g SiO_2; 25분에 걸친 0%에서 90% EtOAc:헥산의 연속식 구배, 20분 동안 90%에서 유지)하여 표제 화합물 (1.80 g, 5.04 mmol, 73.3% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0610] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.01 - 1.46 (m, 8H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 6H). $[M+H]^+$ = 357.

[0611] 39B. tert-부틸 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

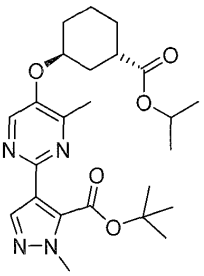


[0612]

[0613] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 39A (1.5 g, 5.74 mmol), KOAc (1.69 g, 17.2 mmol) 및 B_2pin_2 (2.19 g, 8.62 mmol)의 교반 혼합물을 통해 Ar을 5분 동안 격렬히 버블링하였다. $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0.47 g, 0.57 mmol)를 첨가하고, 반응 플라스크를 Ar로 플러싱하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고; 이 때 LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고; DCM 및 H_2O (각각 20 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 표제 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0614] $[M+H]^+$ = 309.2.

[0615] 39C. tert-부틸 4-(5-(((1S,3S)-3-(이소프로폭시카르보닐)시클로헥실)옥시)-4-메틸피리미딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

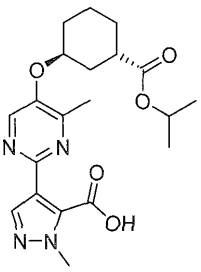


[0616]

[0617] 수성 2 M Na_2CO_3 (6.0 mL, 12 mmol) 및 MeCN (12 mL) 중 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐 (II) (0.169 g, 0.239 mmol), 39B (0.884 g, 2.87 mmol) 및 39A (0.854 g, 2.39 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 희석하고, EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2, 0%-90% EtOAc:헥산의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (1.08 g, 2.36 mmol, 98% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0618] $[M+H]^+$ = 459.3.

[0619] 39D. 4-(5-(((1S,3S)-3-(이소프로폭시카르보닐)시클로헥실)옥시)-4-메틸피리미딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산

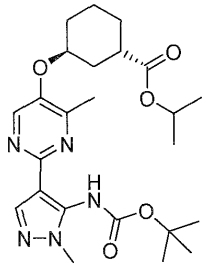


[0620]

[0621] DCM (20 mL) 중 39C (1.08 g, 2.36 mmol)의 용액에 TFA (9.07 mL, 118 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (1.20 g, 2.89 mmol, >100% 수율)을 색을 띤 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0622] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 1.44 (m, 8H), 1.19 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 6H). $[M+H]^+$ = 403.2.

[0623] 39E. 이소프로필 (1S,3S)-3-((2-(5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실레이트

[0624] 

[0625] 톨루엔 (3 mL) 중 조 39D (600 mg, 1.49 mmol), (PhO)2PON$_3$ (0.58 mL, 2.68 mmol), 2-메틸프로판-2-올 (331 mg, 2.23 mmol) 및 Et_3N (0.83 mL, 5.95 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (80 g SiO_2; 25분에 걸친 0%에서 100% EtOAc:헥산의 연속식 구배)하여 표제 화합물 (248 mg, 0.524 mmol, 35.2% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0626] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (회전이성질체의 ~1: 1 혼합물) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 5.05 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 0.5H), 4.72 (s, 0.5H), 3.89 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.51 (br s, ^{3}H), 2.15 - 1.47 (m, 8H), 1.27 (br s, 15H).

[0627] $[M+H]^+$ = 474.3.

[0628] 실시예 39

[0629] THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL), 및 물 (0.5 mL) 중 39E (10 mg, 0.021 mmol) 및 LiOH.H_2O (9 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (2 mL)/H_2O (1mL)에 녹이고, 용액을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH ~ 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 2 mL)로 추출하고; 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 MeCN:H_2O, 0.1% TFA 포함; 구배: 18% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물을 TFA 염 ($C_{21}H_{29}N_5O_5.C_2HF_3O_2$, 0.6 mg, 5% 수율)으로서 수득하였다. 그의 LCMS 분석에 의한 추정 순도는 97%이었다.

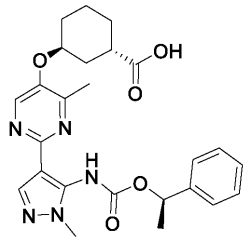
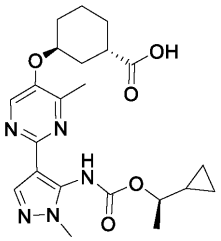
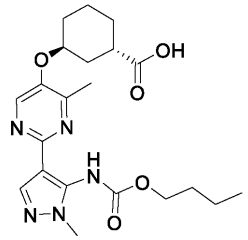
[0630] LCMS, $[M + H]^+$ = 432.3.

[0631] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.93 - 1.48 (m, 8H), 1.40 (s, 9H). (카르복실산에 대한 -CH α는 물 억제로 인해 관찰되지 않음).

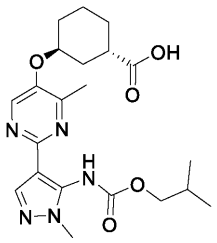
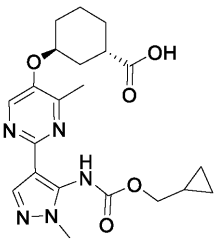
[0632] hLPA1 IC_{50} = 1518 nM.

[0633] 표 3 중 하기 실시예를 실시예 39의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0634] 표 3

Ex #	구조 & 명칭	분석 & 생물학적 데이터
40	 (1S,3S)-3-((4-메틸-2-(1-메틸-5-((((R)-1-페닐에톡시)카르보닐) 아미노)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS, $[M + H]^+$ = 480.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 - 7.11 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.32 (m, 11H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 105 nM.
41	 (1S,3S)-3-((2-(5-((((R)-1-시클로프로필 -에톡시)카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 444.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.78 - 1.23 (m, 8H), 0.99 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.75 (s, 1H), 0.33 - 0.11 (m, 2H). 0.03 (br s, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 80 nM.
42	 (1S,3S)-3-((2-(5-((부톡시카르보닐) 아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 432.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 10H), 1.27 (br s, 2H), 0.86 (t, J = 8.2 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 239 nM.

[0635]

43	 (1S,3S)-3-((2-(5-((이소부톡시-카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 431.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 - 1.34 (m, 9H), 0.79 (br s, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 564 nM.
44	 (1S,3S)-3-((2-(5-(((시클로프로필-메톡시)카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)옥시)시클로헥산-1-카르복실산	LCMS $[M + H]^+$ = 430.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.80 - 1.13 (m, 8H), 0.85 (s, 1H), 0.26 (br s, 2H), 0.01 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 995 nM.

[0636]

[0637] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 제공되고 그에 제한되지 않는 것으로 의도되는 상기 예시적인 실시양태의 기재에 따라 명백해질 것이다. 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.