



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월17일

(11) 등록번호 10-1604366

(24) 등록일자 2016년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7027260

(22) 출원일자(국제) 2009년04월08일

심사청구일자 2014년04월07일

(85) 번역문제출일자 2010년12월03일

(65) 공개번호 10-2011-0004468

(43) 공개일자 2011년01월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/002607

(87) 국제공개번호 WO 2009/135581

국제공개일자 2009년11월12일

(30) 우선권주장

08290424.4 2008년05월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20060069102 A1

US20070231263 A1

WO2007104557 A2

(73) 특허권자

메르크 파렌트 게엠베하

독일 64293 다틈스타트 프랑크푸르터 스트라세
250

(72) 발명자

레리쉐, 카를린

프랑스 에프-75014 파리 뤼 앙트완 상틴 7

카르니아토, 페니스

프랑스 에프-91460 마르쿠시스 애비뉴 두 마르살
드 라트레 드 타시니 33

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인(유)화우

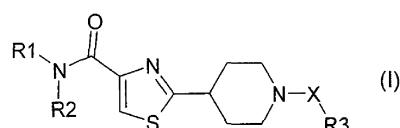
전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제-1의 억제제들로서의 NIP 티아졸 유도체들

(57) 요약

본원 발명은 효소 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 1(11- β -HSD-1)의 선택적 억제제들로서의 (I)의 NIP 티아졸 유도체들에 관한 것이고; 대사 증후군, 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 녹내장, 골다공증, 인지 장애들, 불안, 우울증, 면역 장애들, 고혈압 그리고 이외의 질병들 및 이상들의 치료 및 예방을 위한 이러한 화합물들의 용도에 관한 것이다.



(72) 발명자

로쉐, 디디에

프랑스 애프-91400 샤클레 루 샤토브리앙 1

샤론, 크리스틴

프랑스 애프-91940 고메즈-래-샤텔 쇼밍 테 라 저
스티스 1

도아례, 월리안

프랑스 애프-91170 비리-샤틸롱 래 블랑-망토 알레
데 자스밍 8

명세서

청구범위

청구항 1

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 티아졸 유도체:

- a) 3,3-디메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-부탄-1-온
- b) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- c) 2-(1-사이클로헥산카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- d) 2-(1-사이클로펜탄카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- e) 2-(1-사이클로부탄카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- f) 2-(1-사이클로프로판카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- g) 2-[1-(3-사이클로펜틸-프로피오닐)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- h) 2-[1-(2-에틸-부티릴)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- i) 2-[1-(3,3-디메틸-부티릴)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- j) 2-[1-(3-메틸-부티릴)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- k) 2-(1-이소부티릴-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- l) 2-(1-펜타노일-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- m) 2-(1-프로피오닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- n) 2-(1-아세틸-페페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- o) 2-[1-(페리딘-3-카르보닐)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- p) 2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- q) [2-(1-사이클로헥산카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- r) [2-(1-사이클로펜탄카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- s) [2-(1-사이클로부탄카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- t) [2-(1-사이클로프로판카르보닐-페페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- u) 3-사이클로펜틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온
- v) 2-에틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-부탄-1-온
- w) 3-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-부탄-1-온
- x) 2-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온
- y) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-펜坦-1-온
- z) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-프로판-1-온
- aa) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-페페리딘-1-일}-에탄온
- bb) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- cc) {2-[1-(4-플루오로-벤조일)-페페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

- dd) {2-[1-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- ee) 1-{4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]- 피페리딘-1-일}-2-(4-메톡시-페닐)-에탄온
- ff) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- gg) 2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- hh) 2-{1-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- ii) 2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-y1]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- jj) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- kk) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-2-페닐-부탄-1-온
- ll) 2-(4-메톡시-페닐)-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- mm) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-2-페녹시-에탄온
- nn) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- oo) 2-페닐-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 부탄-1-온
- pp) 2-(4-메톡시-페닐)-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- qq) 2-페녹시-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 에탄온
- rr) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- ss) 2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- tt) 2-{1-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- uu) 2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- vv) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드
- ww) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드
- xx) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드
- yy) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드
- zz) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드
- aaa) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필아미드
- bbb) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 펜틸아미드
- ccc) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드
- ddd) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드
- eee) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드
- fff) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드
- ggg) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드

- hh) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필 아미드
- iii) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 웬틸아미드
- jjj) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드
- kkk) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드
- 111) 3-{4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로피오닉 애시드
- mmm) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드
- nnn) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드
- ooo) 3-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로피오닉 애시드
- ppp) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드
- qqq) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드
- rrr) 3-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로피오닉 애시드
- sss) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드
- ttt) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드
- uuu) 3-{4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로피오닉 애시드
- vvv) 4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드
- www) 4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드
- xxx) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-트리플루오로메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온
- yyy) {2-[1-(부탄-1-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- zzz) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- aaaa) [2-(1-에탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- bbbb) 2-(1-트리플루오로메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- cccc) 2-[1-(부탄-1-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- dddd) 2-[1-(프로판-2-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- eeee) 2-[1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- ffff) 2-(1-에탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- gggg) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(티오펜-2-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- hhhh) 2-[1-(티오펜-2-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

드

- iiii) 2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4- 카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- jjjj) 2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- kkkk) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- 1111) {2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- mmmm) {2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- nnnn) (4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온
- oooo) 2-[1-(2-피리딘-4-일-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- pppp) 피페리딘-1-일-{2-[1-(2-피리딘-4-일-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- qqqq) 2-[1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- rrrr) 2-[1-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- ssss) 2-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- tttt) {2-[1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- uuuu) {2-[1-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- vvvv) [2-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- wwww) {2-[1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-피페리딘-1-일-메탄온
- xxxx) {2-[1-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-피페리딘-1-일-메탄온
- yyyy) [2-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- zzzz) 2-[1-(4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- aaaaa) 2-[1-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- bbbb) 2-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- ccccc) 2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- ddddd) [2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- eeee) 2-[1-(2-사이클로헥실-에틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- fffff) 2-[1-(테트라하이드로-피란-2-일 메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- ggggg) 2-(1-시아노메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- hhhhh) 2-(1-카르바모일메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- iiiii) 2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- jjjjj) 2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

kkkkk) 2-[1-(3-메틸-부틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
 11111) 2-(1-부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
 mmmmm) {2-[1-(2-사이클로헥실-에틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
 nnnnn) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
 ooooo) {4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-아세토나이트릴
 ppppp) 2-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-아세트아미드
 qqqqq) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온
 rrrrr) [2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
 sssss) {2-[1-(3-메틸-부틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
 ttttt) [2-(1-부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온.

청구항 2

대사 증후군, 당뇨병, 비-인슐린 의존형 당뇨병, 당뇨병전증(prediabetes), 인슐린 내성, 저혈당내성(low glucose tolerance), 고혈당증, 비만 및 체중-관련 장애, 지질 장애, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수치 또는 높은 LDL 수치, 녹내장, 골다공증, 인지 장애, 불안 또는 우울증, 신경 퇴행성 질병, 면역 장애, 결핵, 나병 또는 건선, 고혈압, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 심혈관 질병, 췌장염, 망막증, 신경장애 및 신장병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리학적 및/또는 병리생리학적 이상들의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제 1항에 청구된 바와 같은 티아졸 유도체를 포함하는 약제.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 약제가 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성 물질과 함께 치료 전 및/또는 동안 및/또는 후에 적용되는 것을 특징으로 하는, 약제.

청구항 4

대사 증후군, 당뇨병, 비-인슐린 의존형 당뇨병, 당뇨병전증(prediabetes), 인슐린 내성, 저혈당내성(low glucose tolerance), 고혈당증, 비만 및 체중-관련 장애, 지질 장애, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수치 또는 높은 LDL 수치, 녹내장, 골다공증, 인지 장애, 불안 또는 우울증, 신경 퇴행성 질병, 면역 장애, 결핵, 나병 또는 건선, 고혈압, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 심혈관 질병, 췌장염, 망막증, 신경장애 및 신장병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리학적 및/또는 병리생리학적 이상들의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 제 1항에 청구된 바와 같은 티아졸 유도체의 치료적으로 유효 용량을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서,

생리학적으로 수용가능한 첨가제들, 보조제들(auxiliaries), 보조약들(adjutants), 희석제들, 및/또는 담체들로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원 발명은 효소 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 1 (11- β -HSD-1)의 선택적 억제제들로서의 Nip 티아졸 유도체에 관한 것이고; 이러한 화합물들의 대사 증후군(metabolic syndrome), 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 녹내장(glaucoma), 골다공증(osteoporosis), 인지 장애들(cognitive disorders), 불안, 우울증(depression), 면역 장애들, 고혈압 및 이외의 질병들 및 이상들(conditions)의 치료 및/또는 예방을 위한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 하이드록시스테로이드 디하이드로게나제들(HSDs)은 스테로이드 호르몬들을 그들의 불활성 대사산물들 (metabolites)로 전환함으로써 스테로이드 호르몬 수용체들의 점유(occupancy) 및 활성을 규제한다. 최근의 리뷰로서, Nobel et al., Eur. J. Bio-chem. 2001, 268: 4113-4125 참조.

[0003] 다수의 종류들(classes)의 HSDs가 존재한다. 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제들(11- β -HSDs)은 활성 글루코코르티코이드들 (이를 테면 코르티솔 및 코르티코스테론), 및 그들의 불활성 형태들 (이를 테면 코르티손 및 11-디하이드로코르티코스테론)의 상호전환(interconversion)을 촉매한다. 동종체들(isoforms) 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 1 (11- β -HSD-1)은 간, 지방 조직, 뇌, 폐 및 이외의 글루코코르티코이드 조직에서 광범위하게 발현되며, 반면에 동종체 2 (11- β -HSD-2) 발현은 신장, 장(gut) 및 태반과 같은 무기질코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체를 발현하는 조직들로 제한된다. 또한 11 β -HSD-2의 억제는 고혈압과 같은, 심각한 부작용들과 관련된다.

[0004] 과량의 코르티솔은 당뇨병, 비만, 이상지혈증(dyslipidemia), 인슐린 내성 및 고혈압을 포함하는, 수많은 장애들과 관련된다. 11 β -HSD-1 억제제들의 투여는 표적 조직들에서 코르티솔 및 이외의 11 β -하이드록시스테로이드들의 수치(level)를 감소시키며, 이에 따라 과량의 코르티솔 및 이외의 11 β -하이드록시스테로이드들의 효과들을 감소시킨다. 따라서, 11- β -HSD-1은 글루코코르티코이드 작용의 감소에 의해 개선될 수 있는 수많은 장애들과 관련된 치료를 위한 잠재적인 표적(target)이다. 그러므로, 11- β -HSD-1의 억제는 코르티솔 및 이외의 11 β -하이드록시스테로이드들의 비정상적으로 높은 수치에 의해 매개되는 질병들, 이를 테면 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 이상지혈증을 예방, 치료 또는 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 뇌에서의 11- β -HSD-1 활성의 억제, 이를 테면 더 낮은 코르티솔 수치는 또한 불안, 우울증, 인지 장애(cognitive impairment) 또는 연령-관련 인지 기능 장애(dysfunction)를 치료하거나 또는 감소시키는데 유용할 수 있다(Seckl, et al., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

[0005] 코르티솔은 중요하며 그리고 잘 알려진 항-염증성 호르몬이며, 이는 또한 인슐린 민감성(sensitivity)이 감소되도록, 간에서 인슐린의 작용에 길항제(antagonist)로서 작용하여, 그 결과로 글루코네오제네시스(gluconeogenesis)가 증가되며 그리고 간에서의 글루코오스의 수치가 올라간다. 이미 내당뇨장애(impaired glucose tolerance)를 갖는 환자들은 비정상적으로 높은 수치의 코르티솔의 존재로 인해 타입 2 당뇨병으로 발전할 더 큰 가능성을 갖는다(Long et al., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). 또한, 11- β -HSD-1이 간에서 국부의 글루코코르티코이드 효과 및 글루코오스 생성의 규제(regulation)에 중요한 역할을 한다는 것이 잘 입증되어왔다(Jamieson et al., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). Walker, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159에서, 비-특이적 11 β -HSD-1 억제제 카르벤옥솔론의 투여가 사람에서 개선된 간의 인슐린 민감성을 야기했다고 보고되었다.

[0006] 더욱이, 당뇨병의 치료에 있어서 11- β -HSD-1의 작용의 가정되는(hypothesized) 메카니즘은 생쥐들 및 쥐들에서 수행된 다양한 실험들에 의해 입증되어왔다. 이들 연구들은 mRNA 수치 그리고 간의 글루코오스 생성에서의 두 개의 핵심(key) 효소들인, 포스포엔올피루베이트 카르복시키나제(PEPCK) 및 글루코오스-6-포스파타제(G6Pase)의 활성들이 11- β -HSD-1 억제제들의 투여로 감소된다는 것을 보였다. 또한, 혈당 수치 및 간의 글루코오스 생성이 11- β -HSD-1 녹아웃(knockout) 생쥐들에서 감소되는 것을 보였다. 쥐과의 녹아웃 모델을 사용하여 수집된 추가적인 데이터는 또한 11- β -HSD-1의 억제가 저혈당(hypoglycemia)을 야기하지 않을 것이고, 이는 PEPCK 및 G6Pase의 기저치(basal levels)가 글루코코르티코이드들과 독립적으로 규제되기 때문이라는 것을 확증한다(Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

[0007] 그러므로, 11- β -HSD-1 억제제의 치료적으로 유효 용량의 투여는 당뇨병, 특히 비-인슐린 의존형 당뇨병(NIDDM,

타입 2 당뇨병)의 증상들을 치료, 조절 및 개선하는데 효과적이며 그리고 11- β -HSD-1 억제제의 치료적으로 유효 용량의 정기적(on a regular basis) 투여는 특히 인간에게 있어서 당뇨병의 발병을 지연시키거나 또는 예방한다.

[0008] 코르티솔의 상승된 수치의 영향은 또한 혈류 내에 코르ти솔의 높은 수치에 의해 특정되는 대사 질병인, 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome)을 가진 환자들에서 관찰된다. 쿠싱 증후군을 가진 환자들은 종종 NIDDM으로 발전한다.

[0009] 코르티솔의 과도한 수치는, 아마도 증가된 간의 글루코네오제네시스로 인한, 비만과 관련되어 왔다. 복부 비만은 글루코오스 과민증(intolerance), 당뇨병, 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia) 그리고 대사 증후군의 이외의 요인들, 이를 테면 고혈압, 상승된 VLDL 및 감소된 HDL과 밀접하게 관련된다(Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888). 비만인 대상들에서, 지방 조직에서의 11- β -HSD-1 활성이 뚜렷하게 증가되며 그리고 신체 질량(body mass)과 양의 상관관계(positively correlated)에 있다. 또한 전-지방세포들[pre-adipocytes] (기질 세포들)에서의 11- β -HSD-1의 억제가 지방세포들로의 분화의 감소된 비율을 야기한다는 것이 보고되어 왔다. 이는 감소된 복부 비만(central obesity)에 이르게 할 수 있는, 그물막 지방 축적(omental fat depot)의 감소된 확장(가능하게는 감소)을 야기하는 것으로 예측된다(Bujalska et al., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

[0010] 따라서, 11- β -HSD-1 억제제의 유효 용량의 투여는 비만의 치료 또는 조절에 유용하다. 특히, 만약 환자가 조절식(controlled diet) 및 운동과 조합하여 11- β -HSD-1 억제제를 사용한다면, 11- β -HSD-1 억제제로 장-기간의 치료는 또한 비만의 발병을 지연시키거나 또는 예방하는데 유용하다.

[0011] 인슐린 내성을 감소시키며 그리고 혈청 글루코오스를 정상 농도에서 유지함으로써, 본원 발명의 화합물들은 또한 대사 증후군, 비만, 반응성 저혈당 및 당뇨성 이상지혈증을 포함하여, 타입 2 당뇨병 및 인슐린 내성을 동반하는 이상들의 치료 및 예방에 유용성을 갖는다.

[0012] 성숙한 지방세포들에서 11- β -HSD-1의 억제는 Halleux et al., J; Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105에 보고된 바와 같이, 독립적인 심혈관계 위험 요소인, 플라스미노겐 활성체 억제제 1 (PAI-1)의 분비를 감소(attenuate)시키는 것으로 기대된다. 또한, 글루코코르티코이드 활성과 일부 심혈관 위험 요소들 사이에 상관관계가 존재하는 것으로 보여져 왔다. 이는 글루코코르티코이드 영향의 감소가 일부 심혈관 질병들의 치료 또는 예방에 유익하다는 것을 제안한다(Walker et al., Hypertension 1998, 31: 891-895; and Fraser et al., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

[0013] 고혈압 및 이상지혈증이 죽상동맥경화증(atherosclerosis)의 발생에 기여하고, 11- β -HSD-1 활성의 억제 및 코르티솔의 양에서의 감소는 고혈압을 치료하거나 또는 조절하는데 유익하므로, 본원 발명의 11- β -HSD-1 억제제의 치료적으로 유효 용량의 투여가 또한 특히 죽상동맥경화증을 예방하거나 또는 발병을 치료, 조절, 또는 지연시키는데 유익할 수 있다.

[0014] 11- β -HSD-1은 또한 식욕 조절의 과정들과 관계되어 왔으며, 그러므로 체중-관련 장애들에서 추가적인 역할을 한다고 믿어진다. 부신절제술(adrenalectomy)이 단식(fasting) 효과를 감소시켜 음식 섭취 및 시상하부 신경펩티드 Y 발현 모두를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이는 글루코코르티코이드들이 음식 섭취를 촉진시키는 역할을 하며 그리고 뇌에서의 11- β -HSD-1의 억제가 포만감(satiety)을 증가시킬 수 있으며, 따라서 감소된 음식 섭취를 야기할 수 있다는 것을 제안한다(Woods et al., Science 1998, 280: 1378-1383).

[0015] 11- β -HSD-1의 조정(modulation)과 관련된 또 다른 가능한 치료 효과는 다양한 체장의 영양물(aliment)에 관한 것이다. 쥐과의 체장 β -세포들에서 11 β -HSD-1의 억제가 글루코오스 자극 인슐린 분비를 증가시킨다는 것이 보고된다(Davani et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). 이는 글루코코르티코이드들이 생체 내에서 감소된 체장 인슐린 분비에 원인이 되는 것으로 이전에 밝혀진, 종래의(preceding) 발견을 따른다(Billaudel et al., Horm. Metab. Res. 1979, 11:555-560). 따라서, 11- β -HSD-1의 억제가 간에서 예상되는 효과들 이외에 당뇨병 및 지방 감소의 치료에 다른 유익한 효과들을 산출할 것이라고 제안된다.

[0016] 뇌에서 코르티솔의 과도한 수치는 또한 신경독소들(neurotoxins)의 강화작용을 통한 뉴런의(neuronal) 손실 또는 기능장애를 야기할 수 있다. 11- β -HSD-1 억제제의 유효 용량의 투여는 노화(aging)와 관련된 인지 장애 및 뉴런의 기능장애의 감소, 개선, 조절 또는 예방을 야기한다. 인지 장애는 노화, 그리고 뇌에서의 코르티솔의 과량의 수치에 관련되어 왔다(J. R. Seckl and B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376, 및 거기에 인용된 참고문헌 참조). 11 β -HSD-1은 또한 뇌에서의 글루코코르티코이드 활성을 규제하며, 따라서 신경독성

(neurotoxicity)에 기여한다(Rajan et al., *Neuroscience* 1996, 16:65-70; Seckl et al., *Necroendocrinol.* 2000, 18:49-99). 스트레스 및/또는 글루코코르티코이드들은 인지 기능에 영향을 주는 것으로 알려졌으며(de Quervain et al., *Nature* 1998, 394: 787-790), 그리고 비공개된(unpublished) 결과들은 비-특이적 11 β -HSD-1 억제제로 처리된 쥐들에서 현저한 기억 향상을 나타낸다. 이들 레포트들은, 뇌에서의 글루코코르티코이드들의 알려진 효과들에 더하여, 뇌에서 11 β -HSD-1을 억제하는 것이 불안, 우울증 및 관련된 이상들에 대한 긍정적인 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 제안한다(Tronche et al., *Nature Genetics* 1999, 23:99-103). 11 β -HSD-1이 해마 세포들(hippocampal cell)에서 11-디하이드로코르티코스테론을 코르티코스테론으로 재활성화시키며 그리고 키나제 신경독성을 강화시킬 수 있고, 연령-관련 학습 장애들을 야기한다. 그러므로, 11 β -HSD-1의 선택적 억제제들은 연령에 따른 해마 기능 감퇴에 대항하여 보호한다고 믿어진다(Yau et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:4716-4721). 따라서, 인간의 뇌에서 11 β -HSD-1의 억제가 뉴런의 기능에 대한 해로운 글루코코르티코이드-매개 효과들, 이를 테면 인지 장애, 우울증, 및 증가된 식욕에 대항해서 보호한다고 가정되고 있다.

[0017] 더욱이, 11 β -HSD-1은 글루코코르티코이드들이 면역계를 억제한다는 일반적인 인식을 기반으로 면역조절(immunomodulation)에서 역할을 한다고 믿어진다. 면역계와 HPA(시상하부-뇌하수체-부신) 축들 사이에서의 동적 상호작용이 알려졌으며(Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 13:576-581), 그리고 글루코코르티코이드들이 세포-매개 반응과 체액성 반응들(humoral responses) 사이에서의 균형을 돋는다.

[0018] 스트레스에 의해 유도될 수 있는, 증가된 글루코코르티코이드 활성은 체액성 반응과 관련되며 따라서, 11 β -HSD-1의 억제는 반응을 세포-기반 반응으로 이동시키는 것(shifting)을 야기할 수 있다. 일부 질병 상태들, 이를 테면 결핵(tuberculosis), 나병(leprosy) 및 건선(psoriasis)에서, 그리고 심지어 과도한 스트레스의 상태 하에서, 실제로는 세포 기반 반응이 상기 환자들에게 더 유익할 수 있는 경우에, 높은 글루코코르티코이드 활성이 면역 반응을 체액성 반응으로 이동시킨다. 반면에, 11 β -HSD-1 활성의 억제 및 글루코코르티코이드 수치의 부수적인 감소는 면역 반응을 세포 기반 반응으로 이동시킨다(D. Mason, *Immunology Today*, 1991, 12:57-60, and G.A.Vt. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 13: 576-581). 따라서, 11 β -HSD-1 억제의 대안적 유용성은 세포 기반 반응이 얻어질 수 있음을 보장하도록 면역화(immunization)와 관련된 일시적인 면역 반응을 보강(bolster)시키는 것이다.

[0019] 최근의 레포트들은 글루코코르티코이드 표적 수용체들 및 HSDs의 수치가 녹내장에 대한 감수성(susceptibility)과 연관된다는 것을 제안한다(J. Stokes et al., *Invest. Ophthalmol.* 2000, 41:1629-1638). 또한, 11 β -HSD-1의 억제 및 안압(intraocular pressure)의 저하 사이의 관계가 최근에 보고되었다(Walker et al., poster P3-698 at the Endocrine society meeting June 12-15, 1999, San Diego). 이는 비특이적 11 β -HSD-1 억제제 카르벤옥솔론의 투여가 정상 환자들 내에서 20% 만큼 안압의 감소를 야기한다는 것을 보였다. 눈에서, 11 β -HSD-1은 독점적으로 각막 상피(corneal epithelium)의 기저 세포들, 각막의 비-착색된(non-pigmented) 상피(수용성 생성의 장소), 모양체근(ciliary muscle), 및 팔약근(sphincter) 그리고 홍채의 확장근(dilator muscle)s)에서 발현된다. 대조적으로, 먼(distant) 동종효소 11-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 2 ("11- β -HSD-2")는 비-착색된 모양체 상피 및 각막 내피(corneal endothelium)에서 고도로 발현된다. HSDs는 배수(drainage)의 장소인, 섬유주(trabecular meshwork)에서 발견되지 않는다. 그러므로, 11- β -HSD-1은 수용성 생성에서의 역할을 갖는다고 제안되며 그리고 11- β -HSD-1 활성의 억제는 녹내장의 치료에서 안압을 감소시키는데 유용하다.

[0020] 글루코코르티코이드들은 또한 골격의 발달 및 기능에서 필수적인 역할을 수행하며, 그러나 과량으로 존재하는 경우에는 이러한 발달 및 기능에 해롭다. C. H. Kim et al., *J. Endocrinol.* 1999, 162:371-379에 보고된 바와 같이, 글루코코르티코이드-유도된 뼈 손실은 부분적으로 조골세포 증식 및 콜라겐 합성의 억제로부터 유도된다. 뼈 결절 형성(bone nodule formation) 상에서 글루코코르티코이드들의 해로운 효과들이 비-특이적 11- β -HSD-1 억제제인, 카르벤옥솔론의 투여에 의해 경감(lessened)될 수 있다는 것이 보고되고 있다(C. G. Bellows et al., *Bone* 1998, 23:119-125). 추가적인 레포트들은 11- β -HSD-1이 과골세포들(osteoclasts)에서 활성 글루코코르티코이드의 증가된 수치를 제공하는 원인이 될 수 있으며, 따라서 뼈 재흡수를 증가(augmenting)시킨다는 것을 제안한다(M. S. Cooper et al., *Bone* 2000, 27:375-381). 이 데이터는 11- β -HSD-1의 억제가 병렬적으로 작용할 수 있는 하나 이상의 메카니즘들을 통해 골다공증에 대한 유익한 효과들을 가질 수 있다는 것을 제안한다.

[0021] 11- β -HSD-1 억제제들은 예를 들어 WO 04/10629, WO 03/065983, WO 04/089896, WO 04/089380, WO 04/065351, WO 04/033427 또는 WO 04/041264로부터 공지된다. 최근의 리뷰 M. Wamil 및 J.R.Seckl (*Drug Discovery Today*; June 2007, page 504-520) 그리고 C.D.Boyle, T.J.Kowalski 및 L.Zhang (*Annual reports in medicinal chemistry*; 2006, 41, 127-140)를 참조한다. 그러나, Nip 티아졸들은 활성 11- β -HSD-1 억제제들로서 개시되지

않는다.

[0022] 티아졸 유도체들은 예를 들어 WO 2007/11805, WO 2007/123269, WO 2007/104557, WO 2007/104558, EP 1 832 586, WO 2007/014290, WO 2007/016979, WO 2006/032322, WO 2005/116653, WO 2005/074934, WO 2004/058751, WO 2004/058750, WO 2004/041815, WO 2001/74788, WO 97/15567, WO 2005/113522, US 2005/0250784, US 2005/0234033, WO 2005/049018, WO 02/088093, WO 98/46599, WO 98/28282, WO 96/25414, US 2006/247253, US 2006/069102, FR 2865733, FR 2856685, Leban J et al., (Bioorg Med Chem Let 2007, 17:5858-5862) 및 Xing L et al., (J Comp Molec Design 2004, 18:333-344)에 개시된다.

[0023] 그러나, 이들 출판물들(publications)의 공개된 내용(disclosure)은 본원 발명의 Nip 티아졸 유도체들 또는 11- β -HSD-1 억제제들로서의 개시된 화합물들의 용도를 포괄하지 않는다.

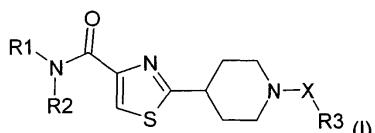
[0024] 본 출원에서의 여타 참고문헌의 인용은 상기 참고문헌이 본 출원의 종래 기술이라고 인정하는 것(admission)은 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0025] 본원 발명은 11- β -HSD-1 억제제들로서 작용하는 신규한 티아졸 유도체들을 제공하는 목적을 갖는다.

[0026] 일 측면에서, 본원 발명의 목적은 놀랍게도 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체



[0027] 여기서:

[0029] R₁, R₂는 서로 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴은 알킬, 사이클로알킬 또는 하이드록실로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는 R₁, R₂ 및 그들이 부착된 질소는 3 내지 20개의, 바람직하게는 6 내지 10개의 원자들을 함유하고, 선택적으로 N, S 또는 O로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 헤테로원자를 함유하며 그리고 선택적으로 할로겐, 알킬, 하이드록실, =O (카르보닐 산소), 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되는, 포화된 모노- 또는 바이-사이클릭 고리를 형성하고;

[0030] R₃는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 아릴, 아릴-알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-알킬이며, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 아릴, 아릴-알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-알킬은 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 플루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C₁-C₄-알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C₁-C₄-알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, R₄R₅NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C₁-C₄-알킬-S(O)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며;

[0031] R₄, R₅는 서로 독립적으로 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0032] X는 직접 결합(direct bond), C(O), C(O)O, S(O)₂ 또는 C(O)NH임;

[0033] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들(prodrugs), 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도를 제공함으로써 해결된다.

[0034] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

[0035] R₁, R₂는 서로 독립적으로, 알킬, 사이클로알킬 또는 하이드록실로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 알킬 또는 사이클로알킬임],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의

모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0036] **삭제**

[0037] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

R1, R2는 서로 독립적으로, 알킬, 사이클로알킬 또는 하이드록실로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 메틸, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실임],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0040] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

R1, R2 및 그들이 부착된 질소는 6 내지 10개의 원자들을 함유하고, 할로겐, 알킬, 하이드록실, =O (카르보닐 산소), 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 포화된 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성함],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0043] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

R1, R2 및 그들이 부착된 질소는, 할로겐, 알킬, 하이드록실, =O (카르보닐 산소), 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 피페리딘 또는 옥타하이드로퀴놀린을 형성함],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0046] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 직접 결합이며;

[0048] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 플루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C₁-C₄-알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C₁-C₄-알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, R4R5NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C₁-C₄-알킬-S(O)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 알킬, 사이클로알킬-알킬 또는 헤테로사이클릴-알킬임],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0050] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 직접 결합이며;

[0052] R3는 사이클로헥실-메틸, 사이클로헥실-에틸, 테트라하이드로파릴-메틸, 시아노-메틸, 펜틸, 이소부틸, 부틸, 메틸-부틸 또는 아미노카르보닐-메틸임],

그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0054] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 C(O) 또는 C(O)O이며;

[0056] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 플루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C₁-C₄-알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C₁-C₄-알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, R4R5NC₁-

C_4 -알킬옥시, 또는 C_1-C_4 -알킬-S(0)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임],

[0057] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0058] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 C(O) 또는 C(O)O이며;

[0060] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 폴루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C_1-C_4 -알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C_1-C_4 -알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C_1-C_4 -알킬카르보닐, R4R5NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C_1-C_4 -알킬-S(0)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 메틸, 에틸, 프로필, 디메틸-프로필, 부틸, 웬틸, tert. 부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로웬틸, 사이클로헥실, 폐닐 또는 퍼리디닐임],

[0061] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0062] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 C(O)NH이며;

[0064] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 폴루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C_1-C_4 -알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C_1-C_4 -알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C_1-C_4 -알킬카르보닐, R4R5NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C_1-C_4 -알킬-S(0)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 알킬 또는 사이클로알킬임],

[0065] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0066] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 C(O)NH이며;

[0068] R3는 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 웬틸 또는 사이클로웬틸임],

[0069] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0070] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

X는 S(O)₂이며;

[0072] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 폐닐, 메톡시-폐닐, 폴루오로폐닐, 폐녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C_1-C_4 -알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C_1-C_4 -알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C_1-C_4 -알킬카르보닐, R4R5NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C_1-C_4 -알킬-S(0)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-알킬 또는 헤테로아릴-알킬임],

[0073] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0074] 바람직한 실시예에서, 11- β -HSD-1 억제제로서의 식 (I)에 따른 티아졸 유도체들[여기서

[0075] X는 S(O)₂이며;

[0076] R3는, 할로겐, 하이드록실, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, 카르바모일, 아세트아미드, 알킬, 아릴, 페닐, 메톡시-페닐, 풀루오로페닐, 페녹시, 아릴옥시, 알킬옥시, C₁-C₄-알킬옥시, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 알킬옥시카르보닐, C₁-C₄-알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, R₄R₅NC₁-C₄-알킬옥시, 또는 C₁-C₄-알킬-S(O)_n[여기서 n은 0, 1 또는 2임]으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 페닐-메틸, 피리디닐-에틸 또는 티오-페닐임],

[0077] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드러그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들의 용도가 제공된다.

[0078] 바람직한 실시예에서, 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 식 (I) 및 상기의 바람직한 실시예들에 따른 티아졸 유도체들 그리고 11-β-HSD-1 억제제들로서의 그들의 용도가 제공된다:

a) 3,3-디메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-부탄-1-온

b) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-4-일]- 티아졸-4-일}-메탄온

c) 2-(1-사이클로헥산카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

d) 2-(1-사이클로펜탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

e) 2-(1-사이클로부탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

f) 2-(1-사이클로프로판카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

g) 2-[1-(3-사이클로펜틸-프로페오닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

h) 2-[1-(2-에틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

i) 2-[1-(3,3-디메틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

j) 2-[1-(3-메틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

k) 2-(1-이소부티릴-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

l) 2-(1-펜타노일-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

m) 2-(1-프로페오닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

n) 2-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실- 사이클로프로필-아미드

o) 2-[1-(피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

p) 2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

q) [2-(1-사이클로헥산카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

r) [2-(1-사이클로펜탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

s) [2-(1-사이클로부탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

t) [2-(1-사이클로프로판카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

u) 3-사이클로펜틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온

v) 2-에틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-부탄-1-온

w) 3-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-부탄-1-온

x) 2-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온

- [0103] y) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-펜坦-1-온
- [0104] z) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온
- [0105] aa) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- [0106] bb) {(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)}-{2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- [0107] cc) {2-[1-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일]}-{(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)}-메탄온
- [0108] dd) {2-[1-(4-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0109] ee) 1-{4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-2-(4-메톡시-페닐)-에탄온
- [0110] ff) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- [0111] gg) 2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0112] hh) 2-{1-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0113] ii) 2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0114] jj) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- [0115] kk) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-2-페닐-부탄-1-온
- [0116] ll) 2-(4-메톡시-페닐)-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- [0117] mm) 1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-2-페녹시-에탄온
- [0118] nn) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- [0119] oo) 2-페닐-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-부탄-1-온
- [0120] pp) 2-(4-메톡시-페닐)-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- [0121] qq) 2-페녹시-1-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-에탄온
- [0122] rr) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르
- [0123] ss) 2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0124] tt) 2-{1-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0125] uu) 2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0126] vv) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드
- [0127] ww) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드
- [0128] xx) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드
- [0129] yy) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드
- [0130] zz) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드
- [0131] aaa) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필아미드
- [0132] bbb) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 웬틸아미드
- [0133] ccc) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드
- [0134] ddd) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드

미드

[0135] eee) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드

[0136] fff) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드

[0137] ggg) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드

[0138] hh) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필아미드

[0139] iii) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 펜틸아미드

[0140] jjj) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드

[0141] kkk) 4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드

[0142] 111) 3-{4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로파오닉 애시드

[0143] mmm) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드

[0144] nnn) 4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드

[0145] ooo) 3-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로파오닉 애시드

[0146] ppp) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드

[0147] qqq) 4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드

[0148] rrr) 3-{4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로파오닉 애시드

[0149] sss) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드

[0150] tt) 4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드

[0151] uuu) 3-{4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐}-아미노)-프로파오닉 애시드

[0152] vvv) 4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드

[0153] www) 4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드

[0154] xxx) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-트리플루오로메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온

[0155] yyy) {2-[1-(부탄-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

[0156] zzz) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(프로판-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온

[0157] aaaa) [2-(1-에탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온

[0158] bbbb) 2-(1-트리플루오로메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

[0159] cccc) 2-[1-(부탄-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

[0160] dddd) 2-[1-(프로판-2-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드

- [0161] eeee) 2-[1-(프로판-1-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0162] ffff) 2-(1-에탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0163] gggg) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(티오펜-2-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- [0164] hhhh) 2-[1-(티오펜-2-슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0165] iiiii) 2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4- 카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0166] jjjj) 2-[1-(4-플루오로-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0167] kkkk) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- [0168] 1111) {2-[1-(4-플루오로-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0169] mmmm) {2-[1-(4-플루오로-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0170] nnnn) (4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온
- [0171] oooo) 2-[1-(2-피리딘-4-일-에탄슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0172] pppp) 피페리딘-1-일-{2-[1-(2-피리딘-4-일-에탄슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- [0173] qqqq) 2-[1-(4-메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0174] rrrr) 2-[1-(4-tert-부틸-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0175] ssss) 2-(1-메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0176] tttt) {2-[1-(4-메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0177] uuuu) {2-[1-(4-tert-부틸-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0178] vvvv) [2-(1-메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0179] wwww) {2-[1-(4-메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-피페리딘-1-일-메탄온
- [0180] xxxx) {2-[1-(4-tert-부틸-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-피페리딘-1-일-메탄온
- [0181] yyyy) [2-(1-메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-피페리딘-1-일-메탄온
- [0182] zzzz) 2-[1-(4-메톡시-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0183] aaaaa) 2-[1-(4-tert-부틸-벤젠슬포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0184] bbbbb) 2-(1-메탄슬포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드
- [0185] ccccc) 2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0186] ddddd) [2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0187] eeeee) 2-[1-(2-사이클로헥실-메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0188] fffff) 2-[1-(테트라하이드로-페란-2-일 메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클

로프로필-아미드

- [0189] ggggg) 2-(1-시아노메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0190] hhhh) 2-(1-카르바모일메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0191] iiii) 2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0192] jjjj) 2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0193] kkkkk) 2-[1-(3-메틸-부틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0194] lllll) 2-(1-부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드
- [0195] mmmmm) {2-[1-(2-사이클로헥실-에틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0196] nnnnn) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온
- [0197] ooooo) {4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-아세토나이트릴
- [0198] ppppp) 2-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-아세트아미드
- [0199] qqqqq) (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-메탄온
- [0200] rrrrr) [2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0201] sssss) {2-[1-(3-메틸-부틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0202] ttttt) [2-(1-부틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온
- [0203] 그리고 이의 생리학적으로 수용가능한 염들, 유도체들, 프로드리그들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 이들의 모든 비율들의 혼합물들.
- [0204] 식 (I)의 바람직한 서브세트들(subsets)/실시예들 및 a) 내지 ttttt)의 화합물들을 포함하는, 상기의 모든 일반적으로 또는 명시적으로(explicitly) 개시된 티아졸 유도체들이 하기에 (본원) 발명의 화합물들로서 지시된다.
- [0205] 화합물들, 특히 본 발명에 따른 화합물들을 정의하기 위하여 본 명세서에 사용된 명명법(nomenclature)은 일반적으로 화학적 화합물들 및 특히 유기 화합물들에 관한 IUPAC-기구의 규칙들을 기반으로 한다.
- [0206] 만약 본 명세서 또는 청구항들에서 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 상기 화합물들의 설명을 위하여 나타낸 용어들은 언제나 다음의 의미들을 갖는다:
- [0207] "불포화된"이라는 용어는 대응하는 라디칼, 기(group) 또는 잔기가 치환기들을 갖지 않는다는 것을 의미한다.
- [0208] "포화된"이라는 용어는 대응하는 라디칼, 기 또는 잔기가 하나 이상의 치환기들을 갖는다는 것을 의미한다. 여기서 라디칼은 다수의 치환기들을 가지며, 그리고 다양한 치환기들의 선택이 특정(specified)되고, 상기 치환기들은 서로 독립적으로 선택되며 그리고 동일할 필요가 없다.
- [0209] 본 발명의 목적을 위하여 접두사 "alk"을 갖는 이외의 기들뿐만 아니라 "알킬" 또는 "A"라는 용어는, 분자 또는 직쇄-사슬일 수 있으며 그리고 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자들을 가질 수 있는 에이사이클릭(acyclic) 포화된 또는 불포화된 하이드로카본 라디칼들, 즉 C₁-C₈-알카닐들, C₂-C₈-알케닐들 및 C₂-C₈-알키닐들을 나타낸다. 알케닐들은 하나 이상의 C-C 이중 결합을 가지며 그리고 알키닐들은 하나 이상의 C-C 삼중 결합을 갖는다. 알키닐들은 또한 하나 이상의 C-C 이중 결합을 추가적으로 가질 수 있다. 적합한 알킬 라디칼들의 예시들은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, tert-펜틸, 2- 또는 3-메틸-펜틸, n-헥실, 2-헥실, 이소헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-아이코사닐, n-도코사닐, 에틸레닐(비닐), 프로페닐 (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃, -C(CH₃)=CH₂), 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 옥타디에닐, 옥타데세닐, 옥타데-9-에닐, 아이코스-11-에닐, (Z)-아이코스-11-에닐, 도코스닐, 도코스-13-에닐, (Z)-도코스-13-에닐, 에티닐, 프로피닐 (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐이다. 특히 C₁₋₄-알킬이 바람직하다. C₁₋₄-알킬 라디칼은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸이다.

[0210]

본 발명의 목적을 위하여 "사이클로알킬"이라는 용어는, 3 내지 20개의, 바람직하게는 3 내지 12개의, 가장 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자들을 함유하는, 1 내지 3개의 고리들을 갖는, 포화된 그리고 부분적으로 불포화된 비-방향족 사이클릭 하이드로카본 기들/라디칼들을 나타낸다. 상기 사이클로알킬 라디칼은 또한 바이- 또는 폴리사이클릭 계(system)의 부분 일 수 있으며, 여기서, 예를 들어 상기 사이클로알킬 라디칼이 여타 가능하고 요구되는 고리 멤버(들)에 의해 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, 라디칼에 융합(fused)된다. 일반식 (I)의 화합물들로의 결합은 사이클로알킬 라디칼의 여타 가능한 고리 멤버를 통해 달성될 수 있다. 적합한 사이클로알킬 라디칼들의 예시들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로데실, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐 및 사이클로옥타디에닐이다. 특히 C_3-C_9 -사이클로알킬 및 C_4-C_8 -사이클로알킬이 바람직하다. C_4-C_8 -사이클로알킬 라디칼은 예를 들어 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸이다.

[0211]

본 발명의 목적을 위하여 "헤테로사이클릴"이라는 용어는, 탄소 원자들 및 동일하거나 또는 상이한 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 헤테로원자들, 특히 질소, 산소 및/또는 황을 포함하는 3 내지 20개의, 바람직하게는 5 또는 6 내지 14개의 고리 원자들의 모노- 또는 폴리사이클릭 계를 나타낸다. 상기 사이클릭 계는 포화, 모노- 또는 다중불포화(polyunsaturated)될 수 있으나, 방향족일 수는 없다. 두 개 이상의 고리들로 구성되는 사이클릭 계의 경우에, 상기 고리들은 융합될 수 있거나 또는 스피로- 또는 달리 연결될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 라디칼들은 여타 고리 멤버를 통해 연결될 수 있다. "헤테로사이클릴"이라는 용어는 또한, 헤테로사이클이 바이- 또는 폴리사이클릭 포화된, 부분적으로 불포화된 및/또는 방향족 계의 부분인, 이를 테면 여기서 상기 헤테로사이클이 본 명세서에 정의된 바와 같은 "아릴", "사이클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "헤테로사이클릴"기에 헤테로사이클릴 라디칼의 여타 원하고 가능한 고리 멤버를 통해 융합된, 계들을 포함한다. 일반식 (I)의 화합물로의 결합은 헤�테로사이클릴 라디칼의 여타 가능한 고리 멤버를 통해 달성될 수 있다. 적합한 "헤테로사이클릴" 라디칼들의 예시들은 피롤리디닐, 티아피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 옥사디아졸릴, 테트라하이드로푸릴, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로피라닐, 모르풀리닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로피라닐이다.

[0212]

본 발명의 목적을 위하여 "아릴"이라는 용어는, 3 내지 14개의, 바람직하게는 5 내지 14개의, 더 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자들을 갖는 모노- 또는 폴리사이클릭 방향족 하이드로카본 계들을 나타낸다. "아릴"이라는 용어는 또한, 방향족 사이클이 바이- 또는 폴리사이클릭 포화된, 부분적으로 불포화된 및/또는 방향족 계의 부분인, 이를 테면 여기서 상기 방향족 사이클이 본 명세서에 정의된 바와 같은 "아릴", "사이클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "헤�테로사이클릴"기에 아릴 라디칼의 여타 원하고 가능한 고리 멤버를 통해 융합된, 계들을 포함한다. 일반식 (I)의 화합물들로의 결합은 아릴 라디칼의 여타 가능한 고리 멤버를 통해 달성될 수 있다. 적합한 "아릴" 라디칼들의 예시들은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 1-나프틸, 2-나프틸 및 안트라세닐이나, 또한 인다닐, 인데닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈이다. 가장 바람직한 아릴은 페닐이다.

[0213]

본 발명의 목적을 위하여 "헤테로아릴"이라는 용어는, 동일 하거나 또는 상이한, 1개 이상의, 또한 적당하게 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자들, 바람직하게는 질소, 산소 및/또는 황을 포함하는, 3 내지 15개의, 바람직하게는 5 내지 14개의, 더 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-멤버의 모노- 또는 폴리사이클릭 방향족 하이드로카본 라디칼을 나타낸다. 질소 원자들의 개수는 바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3이며, 산소 및 황 원자의 개수는 독립적으로 0 또는 1이다. "헤테로아릴"이라는 용어는 또한, 방향족 사이클이 바이- 또는 폴리사이클릭 포화된, 부분적으로 불포화된 및/또는 방향족 계의 부분인, 이를 테면 여기서 상기 방향족 사이클이 본 명세서에 정의된 바와 같은 "아릴", "사이클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "溷合로사이클릴"기에 헤테로아릴 라디칼의 여타 원하고 가능한 고리 멤버를 통해 융합된, 계들을 포함한다. 일반식 (I)의 화합물들로의 결합은 헤�테로아릴 라디칼의 여타 가능한 고리 멤버를 통해 달성될 수 있다. 적합한 "溷合로아릴"의 예시들은 피롤릴, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 프탈라지닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퀴논살리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 페나지닐, 펜옥사지닐, 펜오티아지닐, 아크리디닐이다.

[0214]

본원 발명의 목적을 위하여, "알킬-사이클로알킬", "사이클로알킬알킬", "알킬-헤테로사이클릴", "溷合로사이클릴알킬", "알킬-아릴", "아릴알킬", "알킬-溷合로아릴" 및 "溷合로아릴알킬"이라는 용어는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 상기에 정의된 바와 같다는 것을 의미하며, 그리고 상기 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴 라디칼이 일반식 (I)의 화합물들에 알킬 라디칼, 바람직하게는 C_1-C_{10}

C_8 -알킬 라디칼, 더 바람직하게는 C_1-C_4 -알킬 라디칼을 통해 결합된다.

[0215] 본 발명의 목적을 위하여 "알킬옥시" 또는 "알콕시"라는 용어는 산소 원자에 부착된 상기 정의에 따른 알킬 라디칼을 나타낸다. 일반식 (I)의 화합물들로의 부착은 산소 원자를 통한다. 예시들은 메톡시, 에톡시 및 n -프로필옥시, 프로포록시, 이소프로포록시이다. 나타낸 개수의 탄소 원자들을 갖는 " C_1-C_4 -알킬옥시"가 바람직하다.

[0216] 본 발명의 목적을 위하여 "사이클로알킬옥시" 또는 "사이클로알콕시"라는 용어는, 산소 원자에 부착된 상기 정의에 따른 사이클로알킬 라디칼을 나타낸다. 일반식 (I)의 화합물들로의 부착은 산소 원자를 통한다. 예시들은 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시, 사이클로옥틸옥시이다. 나타낸 개수의 탄소 원자들을 갖는 " C_3-C_9 사이클로알킬옥시"가 바람직하다.

[0217] 본 발명의 목적을 위하여 "헤테로사이클릴옥시"라는 용어는 산소 원자에 부착된 상기 정의에 따른 헤테로사이클 라디칼을 나타낸다. 일반식 (I)의 화합물들로의 부착은 산소 원자를 통한다. 예시들은 피롤리디닐옥시, 티아피롤리디닐옥시, 피페리디닐옥시, 피페라지닐옥시이다.

[0218] 본 발명의 목적을 위하여 "아릴옥시"라는 용어는 산소 원자에 부착된 상기 정의에 따른 아릴 라디칼을 나타낸다. 일반식 (I)의 화합물들로의 부착은 산소 원자를 통한다. 예시들은 페닐옥시, 2-나프틸옥시, 1-나프틸옥시, 바이페닐옥시, 인다닐옥시이다. 페닐옥시가 바람직하다.

[0219] 본 발명의 목적을 위하여 "헤테로아릴옥시"라는 용어는 산소 원자에 부착된 상기 정의에 따른 헤테로아릴 라디칼을 나타낸다. 일반식 (I)의 화합물들로의 부착은 산소 원자를 통한다. 예시들은 피롤릴옥시, 티에닐옥시, 푸릴옥시, 이미다졸릴옥시, 티아졸릴옥시이다.

[0220] 본 발명의 목적을 위하여 "할로겐", "할로겐 원자", "할로겐 치환기" 또는 "Hal"이라는 용어는 하나 또는 적절하게는 다수의 불소(F, 플루오로), 브롬(Br, 브로모), 염소(Cl, 클로로), 또는 요오드(I, 아이오도) 원자들을 나타낸다. "디할로겐", "트리할로겐" 및 "파할로겐"이라는 명칭들.designations)은 각각 두 개, 세 개, 및 네 개의 치환기들을 나타내며, 여기서 각각의 치환기는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. "할로겐"은 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬 원자를 의미한다. 할로겐들이 알킬(할로알킬) 또는 알콕시기 상에서 치환되는 경우에, 불소가 가장 바람직하다(예를 들어 CF_3 및 CF_3O).

[0221] "하이드록실"이라는 용어는 OH기를 의미한다.

[0222] 본 발명의 목적을 위하여, 약제학적 조성물로서, "조성물"이라는 용어는, 활성 성분(들), 및 담체(carrier)를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물은 물론 여타 두 개 이상의 성분들의 조합, 착물화(complexation) 또는 응집화(aggregation)로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 해리(dissociation)로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 이외의 타입들의 반응 또는 상호작용으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로, 야기되는 여타 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 본원 발명의 상기 약제학적 조성물들은 본원 발명의 화합물과 약제학적으로 수용 가능한 담체를 혼합함으로써 만들어지는 여타 조성물을 포괄한다.

[0223] 화합물 "의 투여" 및 "을 투여"라는 용어는 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드러그를 개별적인 요구에 맞춰 제공하는 것을 의미한다고 이해되어야 한다.

[0224] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "유효 용량"이라는 용어는, 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해, 추구되고 있는, 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어낼 약물 또는 약제학적 제제의 여하한 용량을 나타낸다. 더욱이, "치료적으로 유효 용량"이라는 용어는, 이러한 양을 투여받지 않고 있는 대응하는 대상에 비하여, 질병, 장애 또는 부작용에 대한 향상된 치료, 치유/healing), 예방, 또는 개선(amelioration), 또는 질병이나 장애의 진행(advancement) 속도의 감소를 야기하는, 여하한 용량을 의미한다. 상기 용어는 또한 이의 범위 내에서 정상적인 생리학적 기능을 강화시키는데 효과적인 양을 포함한다.

[0225] 본 발명의 화합물들의 모든 입체이성질체들은 혼합물, 또는 순수한 또는 실직적으로 순수한 형태로 고려된다. 본 발명의 화합물들은 여하한 탄소 원자들에서 비대칭 중심들을 가질 수 있다. 따라서, 그들은 그들의 라세미체들의 형태, 순수한 거울상이성질체들(enantiomers) 및/또는 부분입체이성질체들의 형태, 또는 이를 거울상이성질체들 및/또는 부분입체이성질체들의 혼합물들의 형태로 존재할 수 있다. 상기 혼합물들은 입체이성질체들의 여타 원하는 혼합 비율을 가질 수 있다.

[0226] 따라서, 예를 들어, 하나 이상의 키랄성 중심들을 가지며 그리고 라세미체들 또는 부분입체이성질체 혼합물들로서 발생하는, 본 발명의 상기 화합물들은 그들의 광학적 순수한 이성질체들, 즉 거울상이성질체들 또는 부분입

제이성질체들로 그 자체로 공지된 방법들에 의해 분별(fractionated)될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 분리는 키랄성 또는 비키랄성 상들로 컬럼 분리에 의해, 또는 선택적으로 광학적으로 활성 용매로부터 또는 광학적으로 활성 산(acid) 또는 염기(base)의 사용으로 재결정화에 의해, 또는 광학적 활성 제제, 이를 테면 예를 들어 광학적 활성 알코올로 유도체화(derivatization)에 의해, 그리고 라디칼의 후속 제거(subsequent elimination)로 수행될 수 있다.

[0227] 본 발명의 화합물들은 "순수한" E 또는 Z 이성질체들로서 그들의 이중 결합 이성질체들의 형태, 또는 이들 이중 결합 이성질체들의 혼합물들의 형태로 존재할 수 있다.

[0228] 가능한 경우, 본 발명의 화합물들은 호변이성질체들(tautomers), 이를 테면 캐토-엔올 호변이성질체들의 형태일 수 있다.

[0229] 마찬가지로, 실제 생물학적 활성 형태가 신진대사(metabolism)를 통해서만 방출되는 경우들에, 본 발명의 화합물들이 여하한 바람직한 프로드러그들의 형태, 이를 테면, 예를 들어, 에스테르들, 카르보네이트들, 카르바메이트들, 우레아들, 아미드들 또는 포스페이트들인 것도 가능하다. 생체 내에서 생활성 제제(즉, 본 발명의 화합물들)를 제공하기 위하여 전환될 수 있는 여타 화합물은 본 발명의 범위 및 사상 내의 프로드러그이다.

[0230] 프로드러그들의 다양한 형태들은 본 기술분야에 잘 알려져 있으며 그리고 예를 들어 하기에 개시되어 있다:

(i) Wermuth CG et al., Chapter 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

[0232] (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; 및

[0233] (iii) Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

[0234] 상기 참고문헌들은 참고 문헌으로서 본 명세서에 병합된다.

[0235] 또한 화학적 물질들이 신체 내에서 적절하게는 마찬가지로 원하는 생물학적 효과 – 어떤 상황들에서는 훨씬 더 명확한(pronounced) 형태 – 를 끌어내는, 대사산물들(metabolites)로 전환된다는 것이 알려졌다.

[0236] 생체 내에서 신진대사에 의해 여타의 본 발명의 화합물들로부터 전환되는 여타 생물학적 활성 화합물은 본 발명의 범위 및 사상 내의 대사산물이다.

[0237] 만약 그들이 충분히 염기성 기, 이를 테면 예를 들어, 이차(secondary) 또는 삼차(tertiary) 아민을 갖는다면, 본 발명의 화합물들은 무기 및 유기산들에 의해 염들로 전환될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 약제학적으로 수용가능한 염들은 바람직하게는 하이드로클로릭 애시드, 하이드로브로믹 애시드, 아이오딕 애시드, 설퍼릭 애시드, 포스포릭 애시드, 메탄솔포닉 애시드, p-톨루엔솔포닉 애시드, 카르보닉 애시드, 포르믹 애시드, 아세틱 애시드, 술포아세틱 애시드, 트리플루오로아세틱 애시드, 옥살릭 애시드, 말로닉 애시드, 말레이의 애시드, 숙시닉 애시드, 타르타릭 애시드, 라세믹 애시드, 말릭 애시드, 엠보닉 애시드, 만델릭 애시드, 푸마릭 애시드, 락틱 애시드, 시트릭 애시드, 타우로콜릭 애시드, 글루타릭 애시드, 스테아릭 애시드, 글루타믹 애시드 또는 아스파틱 애시드에 의해 형성된다. 형성된 염들은, 특히(*inter alia*), 하이드로클로라이드들, 클로라이드들, 하이드로브로마이드들, 브로마이드들, 아이오다이드들, 설페이트들, 포스페이트들, 메탄솔포네이트들, 토실레이트들, 카르보네이트들, 바이카르보네이트들, 포르메이트들, 아세테이트들, 술포아세테이트들, 트리플레이트들, 옥살레이트들, 말로네이트들, 말레이에이트들, 숙시네이트들, 타르타레이트들, 말레이트들, 엠보네이트들, 만델레이트들, 푸마레이트들, 락테이트들, 시트레이트들, 글루타레이트들, 스테아레이트들, 아스파타레이트들 및 글루타메이트들이다. 본 발명의 화합물들로부터 형성된 염들의 화학량론은 또한 하나의 정수 또는 비-정수의 배수(multiple)이다.

[0238] 본 발명의 화합물들은, 만약 그들이 충분히 산성 기, 이를 테면 예를 들어, 카르복시, 술포닉 애시드, 포스포릭 애시드 또는 페놀릭 기를 함유한다면, 무기 및 유기 염기들에 의해 그들의 생리학적으로 허용되는(tolerated) 염들로 전환될 수 있다. 적합한 무기 염기들의 예시들은 암모늄, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드이며, 그리고 유기 염기들의 예시들은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, t-부틸아민, t-옥틸아민, 디하이드로아비에틸아민, 사이클로헥실아민, 디벤질에틸렌-디아민 및 리신이다. 본 발명의 화합물들로부터 형성되는 염들의 화학량론은 또한 하나의 정수 또는 비-정수의 배수이다.

[0239] 또한 본 발명의 화합물들은 그들의 용매화물들, 특히, 예를 들어 결정화에 의해 용매 또는 수용액으로부터 얻어질 수 있는 수화물들의 형태일 수 있다. 더욱이 하나, 둘, 셋 또는 여타 개수의 용매화합물 또는 물 분자들은

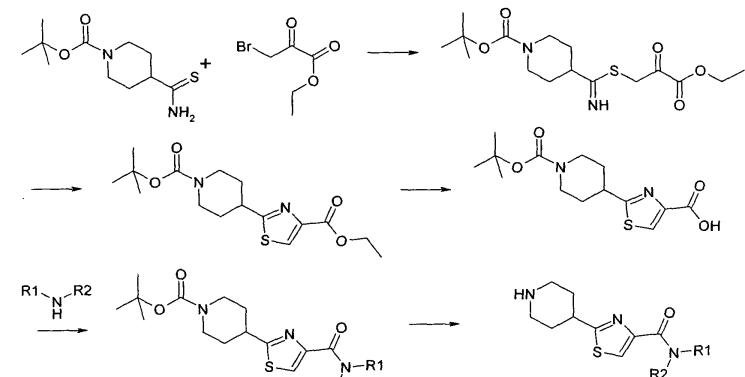
용매화물들 및 수화물들을 생성하기 위하여 본 발명의 화합물들과 조합할 수 있다.

[0240] "용매화물"이라는 용어는 수화물, 알콜레이트, 또는 이외의 결정체(crystallization)의 용매화물로 의미된다.

[0241] 화학적 물질들이 폴리모르피 형태들 또는 변형물들(modifications)로서 나타내는 상이한 차수 상태들(order states)로 존재하는 고체들을 형성한다는 것이 알려졌다. 폴리모르피 물질의 다양한 변형물들은 그들의 물리적 성질들에 대해서는 매우 다를 수 있다. 본 발명의 화합물들은 다양한 폴리모르피 형태들로 존재할 수 있으며 그리고 일부 변형물들은 또한 준안정(metastable) 할 수 있다. 화합물들의 모든 이들 폴리모르피 형태들은 본 발명에 속하는 것으로 간주된다.

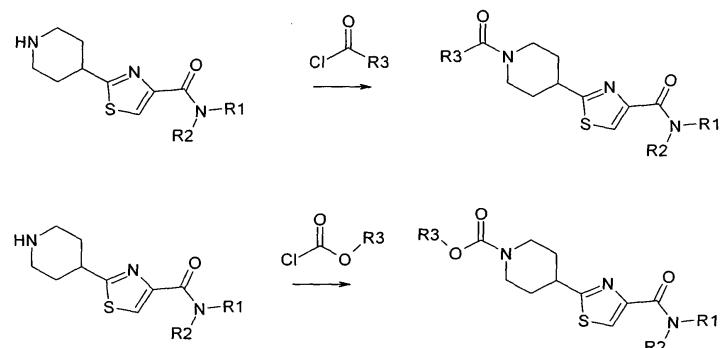
과제의 해결 수단

[0242] 화합물들은 하기 나타낸 일반적인 방법 A, B 및 C에 의해 제조될 수 있다. 모든 제조 방법들에서, 모든 출발 물질은 공지되고 또는 공지된 출발 물질들로부터 쉽게 제조될 수 있다.



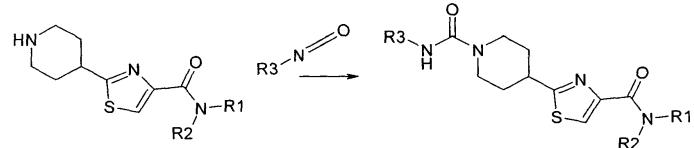
[0243]

[0244] 방법 A - 극성 용매 내에서 -20°C 내지 50°C , 가장 바람직하게는 0°C 내지 20°C 에서의 피페라진의 1 당량(eq)의 아실 클로라이드 또는 카르복실 클로라이드와의 커플링



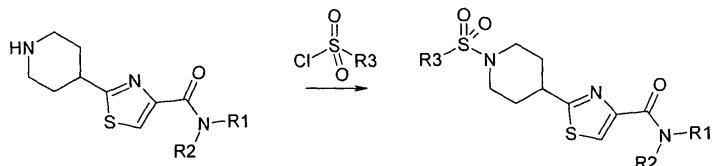
[0245]

[0246] 방법 B - 극성 용매 내에서 -20°C 내지 50°C , 가장 바람직하게는 0°C 내지 20°C 에서의 피페라진의 1 당량의 이소시아네이트와의 커플링



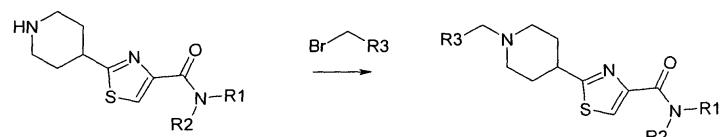
[0247]

[0248] 방법 C - 극성 용매 내에서 -20°C 내지 50°C , 가장 바람직하게는 0°C 내지 20°C 에서의 피페라진의 1 당량의 술포닐 클로라이드와의 커플링



[0249]

방법 D - 극성 용매 내에서 -20 °C 내지 50 °C, 가장 바람직하게는 0 °C 내지 20 °C에서의 피페라진의 1 당량의 브로마이드와의 커플링



[0251]

식 (I)의 화합물들 및 그들의 제조를 위한 또한 출발 물질들은, 실시예들에 개시된 바와 같은 방법들에 의해 또는 문현(예를 들어 표준 작업들에서, 이를 테면 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York)에 개시된 바와 같은, 그 자체로 알려진 방법들에 의해, 정확히는 상기 반응들에 대해 적합하며 그리고 알려진 반응 조건들 하에서 제조된다. 또한 그 자체로 알려진 그러나, 여기서 더 자세하게 언급되지 않은 변이체들(variants)의 용도가 본 명세서에 포함될 수 있다.

[0253]

청구된 공정에 대한 상기 출발 물질들은, 만약 요구다면, 또한 동소에서(in situ) 그들을 반응 혼합물로부터 분리시키지 않고, 그러나 대신에 즉시 그들을 추가적으로 식 (I)의 화합물들로 전환시킴으로써 형성될 수 있다. 반면에, 단계적인 반응을 수행할 수 있다.

[0254]

바람직하게는, 화합물들의 반응이, 각각의 반응 조건들 하에서 바람직하게는 불활성인, 적합한 용매의 존재 하에서 수행된다. 적합한 용매들의 예시들은 하이드로카본들, 이를 테면 헥산, 페트롤늄 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌; 염소화된 하이드로카본들, 이를 테면 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로에탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜들, 이를 테면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르들, 이를 테면 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디옥산; 글리콜 에테르들, 이를 테면 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리沦); 케톤들, 이를 테면 아세톤 또는 부탄온; 아미드들, 이를 테면 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸 피롤리디논(NMP); 나이트릴들, 이를 테면 아세토나이트릴; 술폭사이드들, 이를 테면 디메틸 술폭사이드(DMSO); 나이트로 화합물들, 이를 테면 나이트로메탄 또는 나이트로벤젠; 에스테르들, 이를 테면 에틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물들 또는 물의 혼합물들이다. 극성 용매들이 일반적으로 바람직하다. 적합한 극성 용매들의 예시들은 염소화된 하이드로카본들, 알콜들, 글리콜 에테르들, 나이트릴들, 아미드들 및 술폭사이드들 또는 이의 혼합물들이다. 아미드들, 특히 디메틸포름아미드(DMF)가 더 바람직하다.

[0255]

상기에 개시된 바와 같이, 상기 반응 온도는 반응 단계 및 사용된 조건들에 따라, 약 -100 °C에서 300 °C사이이다.

[0256]

반응 시간들은 일반적으로, 각각의 화합물들의 반응성 및 각각의 반응 조건들에 따라, 몇 분에서 며칠 사이의 범위에 있다. 적합한 반응 시간들은 본 기술분야에 공지된 방법들, 예를 들어 반응 모니터링에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 상기에 주어진 반응 온도들을 기반으로, 적합한 반응 시간들은 일반적으로 10분에서 48시간 사이의 범위에 놓여있다.

[0257]

식 (I)의 염기는, 산을 사용하여 예를 들어 바람직하게는 에탄올과 같은 불활성 용매에서 동량(equivalent amounts)의 염기와 산의 반응에 의해, 뒤이어 증발에 의해, 관련된 산-첨가 염으로 전환될 수 있다. 이 반응에 대하여 적합한 산들은, 특히, 생리학적으로 수용가능한 염들을 생성하는 것들이다. 따라서, 무기산들, 예를 들어 설퍼릭 애시드, 설퍼러스 애시드, 디티오닉 애시드, 나이트릭 애시드, 하이드로할릭 애시드, 이를 테면 하이드로클로릭 애시드 또는 하이드로브로믹 애시드, 포스포릭 애시드들, 이를 테면, 예를 들어, 오르쏘포스포릭 애시드, 술파믹 애시드, 더욱이 유기산들, 특히 알리파틱, 알리사이클릭, 아랄리파틱, 아로마틱 또는 헤테로사이

클릭 1염기성(monobasic) 또는 다염기성(polybasic) 카르복실릭, 술포닉 또는 설피릭 애시드들, 예를 들어 포르마이애시드, 아세틱 애시드, 프로피오닉 애시드, 헥사노익 애시드, 옥타노익 애시드, 테카노익 애시드, 헥사데카노익 애시드, 옥타데카노익 애시드, 피발릭 애시드, 디에틸아세틱 애시드, 말로닉 애시드, 숙시닉 애시드, 피멘릭 애시드, 푸마릭 애시드, 말레익 애시드, 락틱 애시드, 타르타릭 애시드, 말릭 애시드, 시트릭 애시드, 글루코닉 애시드, 아스코르비 애시드, 니코티닉 애시드, 이소니코티닉 애시드, 메탄- 또는 에탄술포닉 애시드, 에탄디술포닉 애시드, 2-하이드록시에탄술포닉 애시드, 벤젠술포닉 애시드, 트리메톡시벤조익 애시드, 아다만탄카르복실릭 애시드, p-톨루엔술포닉 애시드, 글리콜릭 애시드, 엠보닉 애시드, 클로로페녹시아세틱 애시드, 아스파르틱 애시드, 글루타믹 애시드, 프롤린, 글리옥실릭 애시드, 파미틱 애시드, 파라클로로페녹시이소부тир 애시드, 사이클로헥산카르복실릭 애시드, 글루코오스 1-포스페이트, 나프탈렌모노- 및 -디술포닉 애시드들 또는 라울릴설피릭 애시드를 사용하는 것이 가능하다.

[0258] 생리학적으로 수용불가능한 산들을 갖는 염들, 예를 들어 피크레이트들은 식(I)의 화합물들을 분리 및/또는 정제하는데 사용될 수 있다.

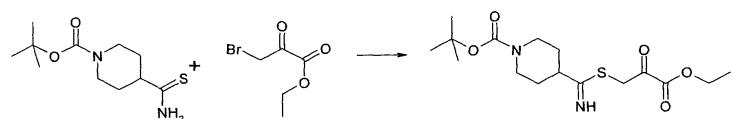
[0259] 반면에, 식(I)의 화합물들은, 염기들(예를 들어 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카르보네이트 또는 포타슘 카르보네이트)을 사용하여, 대응하는 금속 염들, 특히 알칼리 금속 염들 또는 알칼리 토금속(alkaline earth metal) 염들, 또는 대응하는 암모늄 염들로 전환될 수 있다. 적합한 염들은 더욱이 치환된 암모늄 염들, 예를 들어 디메틸-, 디에틸- 및 디이소프로필암모늄 염들, 모노에탄올-, 디에탄올- 및 디이소프로판올암모늄 염들, 사이클로헥실- 및 디사이클로헥실암모늄 염들, 디벤질에틸렌디암모늄 염들, 더욱이, 예를 들어, 아르기닌 또는 리신을 갖는 염들이다.

[0260] 만약 요구된다면, 식(I)의 유리(free) 염기들은 추가 산성 기들이 분자 내에 존재하지 않는 한, 강 염기들, 이를 테면 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카르보네이트 또는 포타슘 카르보네이트로의 처리에 의하여 그들의 염들로부터 유리될 수 있다. 식(I)의 화합물들이 유리 산성기들을 갖는 경우에, 염 형성은 염기들로의 처리에 의해 이와 같이 성취될 수 있다. 적합한 염기들은 알칼리 금속 하이드록사이드들, 알칼리 토금속 하이드록사이드들 또는 일차, 이차 또는 삼차 아민들의 형태로 된 유기 염기들이다.

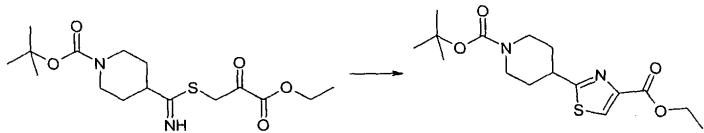
[0261] 본 명세서에 개시된 모든 반응 단계는 선택적으로 하나 이상의 워킹 업(working up) 절차들 및/또는 분리 절차들이 뒤따를 수 있다. 적합한 이러한 절차들은, 예를 들어 표준 작업들, 이를 테면 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart로부터 본 기술분야에 알려졌다. 이러한 절차들의 예시들은 용매의 증기화, 증류, 결정화, 분별 결정, 추출 절차들, 세척 절차들, 온침(digesting) 절차들, 여과 절차들, 크로마토그래피, HPLC에 의한 크로마토그래피 및 건조 절차들, 특히 진공 및/또는 증가된 온도에서의 건조 절차들을 포함하나, 이로 제한하지 않는다.

[0262] 본원 발명의 목적은 놀랍게도 또 다른 측면에서 하기의 단계들을 포함하는, 본 발명의 화합물을 제조하는 공정을 제공함으로써 해결되었다:

[0263] a) 4-티오카르바모일-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르가 에틸 브로모페루베이트와 반응되어, 4-(2-에톡시카르보닐-2-옥소-에틸술라닐카르본이미도일)-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르를 생성하며("첨가 반응"), 그리고



[0264] b) 4-(2-에톡시카르보닐-2-옥소-에틸술라닐카르본이미도일)-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르가 4-(4-에톡시카르보닐-티아졸-2-일)-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르로 전환되며("고리화"), 그리고



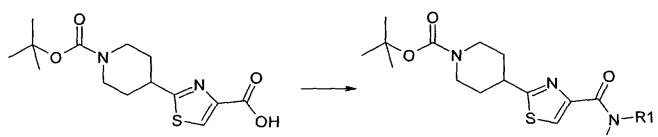
[0266]

c) 4-(4-에톡시카르보닐-티아졸-2-일)-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르가 산과 반응되어, 4-(4-카르복시-티아졸-2-일)-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르를 생성하며["산성화(acidification) 1"], 그리고



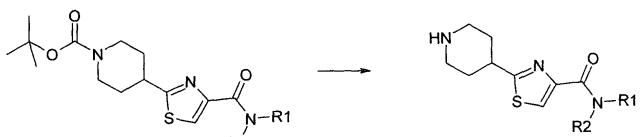
[0268]

d) 4-(4-카르복시-티아졸-2-일)-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르가 R1-NH-R2[여기서 R1, R2는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르를 생성하며["아미드화(amidation)"], 그리고



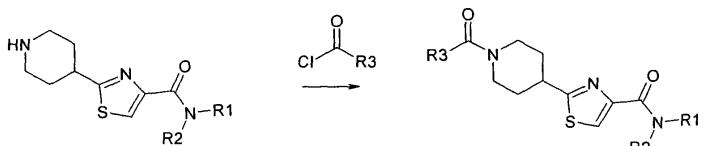
[0270]

e) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르가 산과 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘을 생성하며("산성화 2"), 그리고



[0272]

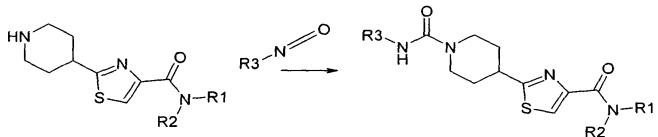
f1) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘이 아실 클로라이드와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘-1-카르보닐-R3[여기서 R3는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]를 생성하며("아실화"), 또는



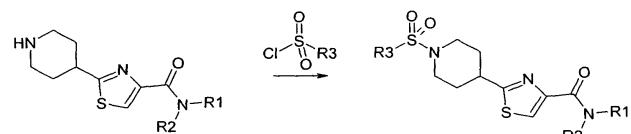
[0273]

f2) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘이 이소시아네이트와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-페페리딘-1-카르바모일-R3[여기서 R3는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]를 생성하고("카르바모일화"), 또는

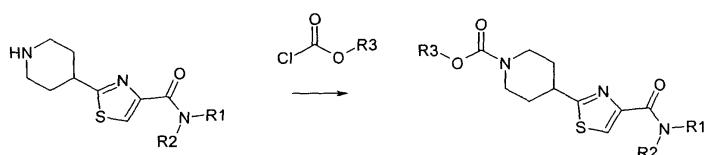
[0274]



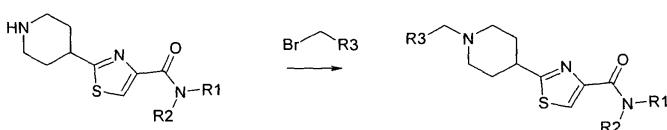
f3) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘이 술포닐 클로라이드와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘-1-술포닐-R3[여기서 R3는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]를 생성하여("술포닐화"), 또는



f4) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘이 카르복시클로라이드와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘-1-카르복실-R3[여기서 R3는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]를 생성하고("카르복실화"), 또는



f5) 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘이 브로마이드와 반응되어, 4-{4-(R1R2N-카르보닐)-티아졸-2-일}-피페리딘-1-R3[여기서 R3는 상기에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]를 생성한다("알킬화").



발명의 효과

본 발명의 화합물들은 놀랍게도 11- β -HSD-1 효소의 강한 및/또는 선택적 억제에 의해 특징된다.

그들의 놀랄만한 강한 및/또는 선택적 효소 억제로 인해, 본 발명의 화합물들은 종래 기술의 여타 적은 효능의 (less potent) 또는 선택적 억제제들에 비하여 더 적은 투여량(lower doses)으로 동등하거나 또는 훨씬 뛰어난 원하는 생물학적 효과들을 여전히 성취하면서, 유리하게 투여될 수 있다. 또한, 이러한 투여량 감소는 유리하게는 약물의 역효과들이 더 적거나 또는 심지어 없도록 할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물들의 높은 억제 선택성은 적용된 투여량에 관계없이 그 자체의 원하지 않은 부작용들의 감소로 해석(translate) 될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 11- β -HSD-1 효소의 선택적 억제제들이다. 따라서, 본원 발명은, 코르티손의 코르티솔로의 전환의 원인인, 11- β -하이드록시스테로이드 디하이드로게나제-1의 환원효소(reductase) 활성을 억제하기 위한 본원 발명의 화합물들의 용도에 관한 것이다.

11- β -HSD-1 억제제들인 본 발명의 화합물들은 일반적으로 약 500 nM 미만, 및 바람직하게는 약 100 nM 미만의 억제 상수 IC50을 갖는다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 11- β -HSD-1에 대한 11- β -HSD-2의 IC50 비율은 약 두 배 이상이며, 바람직하게는 약 열 배 이상이다. 약 20 배 이상의 11- β -HSD-1에 대한 11- β -HSD-2의 IC50 비율을 갖는 화합물들이 훨씬 더 바람직하다. 예를 들어, 본원 발명의 화합물들은 이상적으로 약 1000 nM 초과의, 및 바람직하게는 5000 nM 초과의 11- β -HSD-2에 대한 억제 상수 IC50을 나타낸다.

[0287]

본원 발명은 포유류 환자, 특히 인간에서 코르티솔 및/또는 이외의 코르티코스테로이드들의 초과 또는 조절되지 않은 양들에 의해 매개되는 바와 같은, 본 명세서에 개시된 생리학적 및 병리생리학적 이상들을 발전시키는 위험을 감소시키거나 또는 발병을 치료, 조절, 개선, 예방, 지연시키기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화물의 유효 용량의 투여에 의한, 11- β -HSD-1 억제제의 용도를 포함한다. 11- β -HSD-1 효소의 억제는, 통상적으로 불활성인 코르티손을, 만약 초과량들로 존재한다면, 본 명세서에 개시된 생리학적 및 병리생리학적 이상들의 증상들을 야기할 수 있거나 기여할 수 있는 코르티솔로의 전환을 제한한다.

[0288]

본원 발명의 목적은 놀랍게도 또 다른 측면에서 11- β -HSD-1 억제제로서 본 발명의 화합물의 용도를 제공함으로써 해결되었다.

[0289]

"억제하는 것(inhibiting), 억제 및/또는 지연"이라는 용어들은 본원 발명의 목적을 위하여 다음과 같이 나타내도록 의도된다: "부분적으로 또는 전체적으로 억제하는 것, 억제 및/또는 지연". 이 경우에, 측정 및 결정의 일반적인 방법들의 수단에 의해 이러한 억제하는 것, 억제 및/또는 지연을 측정하며 그리고 결정하는 것은 본 기술분야의 일반적인 전문가들의 전문 지식 내에 있다. 따라서, 부분적으로 억제하는 것, 억제 및/또는 지연은, 예를 들어, 전체적으로 억제하는 것, 억제 및/또는 지연에 관하여 측정되며 그리고 결정될 수 있다.

[0290]

본원 발명의 목적은 놀랍게도 또 다른 측면에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제를 제공함으로써 해결되었다.

[0291]

본원 발명의 목적은 놀랍게도 또 다른 측면에서, 높은 코르ти솔 수치에 의해 야기되며, 매개되는 및/또는 전파되는 생리학적 및/또는 병리생리학적 이상들의 치료 및/또는 예방(prophylaxis)에 사용하기 위한, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제를 제공함으로써 해결되었다. 상기한 이상들의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 관한 대응하는 용도가 포함되는 것으로 의도된다.

[0292]

본원 발명의 목적은 놀랍게도 또 다른 측면에서, 대사 증후군, 당뇨병, 특히 비-인슐린 의존형 당뇨병, 당뇨병 전증(prediabetes), 인슐린 내성, 저혈당내성(low glucose tolerance), 고혈당증, 비만 및 체중-관련 장애들, 지질 장애들, 이를 테면 이상지질혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수치 또는 높은 LDL 수치, 녹내장, 골다공증, 뉴런의 기능상에서의 글루코코르티코이드-매개 효과들, 이를 테면 인지 장애, 불안 또는 우울증, 신경퇴행성 질병, 면역 장애들, 이를 테면 결핵, 나병 또는 전선, 고혈압, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 심혈관 질병들, 체장염, 망막증, 신경장애(neuropathy) 및 신장병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 생리학적 및/또는 병리생리학적 이상들의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제를 제공함으로써 해결되었다. 상기한 이상들의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 대응하는 용도가 포함되는 것으로 의도된다.

[0293]

본 발명의 또 다른 측면에서, 고혈당증, 저혈당내성, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 MEL 수치, 높은 LDL 수치, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 체장염, 복부 비만, 신경퇴행성 질병, 망막증, 신장병, 신경장애, 대사 증후군, 고혈압 그리고 인슐린 내성이 구성요소인 이외의 이상들 및 장애들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 치료하는 방법이 개시되며, 상기 환자들에게 상기 이상을 치료하는데 효과적인 양으로 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0294]

본 발명의 또 다른 측면에서, 고혈당증, 저혈당내성, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 EMIL 수치, 높은 LDL 수치, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 체장염, 복부 비만, 신경퇴행성 질병, 망막증, 신장병, 신경장애, 대사 증후군, 고혈압 그리고 인슐린 내성이 구성요소인 이외의 이상들 및 장애들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상의 발병을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 지연시키는 방법이 개시되며, 상기 환자에게 상기 이상의 발병을 지연시키는데 효과적인 양으로 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0295]

본 발명의 또 다른 측면에서, 고혈당증, 저혈당내성, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 체장염, 복부 비만, 신경퇴행성 질병, 망막증, 신장병, 신경장애, 대사 증후군, 고혈압 그리고 인슐린 내성이 구성요소인 이외의 이상들 및 장애들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 발전시키는 위험을 줄이는 방법이 개시되며, 상기 환자에게 상기 이상을 발전시키는 위험을 줄이는데 효과적인 양으로 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0296]

본 발명의 화합물들은, 본 발명의 화합물들 또는 여타 물질들이 질병들 또는 이상들의 치료, 예방, 억제

(suppression) 또는 개선에 유용한, 하나 이상의 여타 활성 물질들(성분들, 약물들)과 조합하여 사용될 수 있다. 전형적으로 약물들의 조합은 단독의 약물보다 더 안전하거나 또는 더 효과적이고, 또는 약물들의 조합은 개별적인 약물들의 부가적(additive) 특성들을 기반으로 기대되는 것보다 더 안전하거나 또는 더 효과적이다. 이러한 이외의 약물(들)은, 본 발명의 화합물과 동시적으로 또는 순차적으로 일반적으로 사용되는 양 및 경로로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 이외의 약물들과 동시적으로 사용되는 경우에, 이러한 이외의 약물(들) 및 본 발명의 화합물을 함유하는 조합 생성물이 바람직하다. 그러나, 조합 치료법은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 이외의 약물들이 상이한 중첩되는 스케줄들로 투여되는 치료법들을 포함한다. 이외의 활성 성분들과 조합하여 사용되는 경우에, 본원 발명의 화합물 또는 이외의 활성 성분 또는 모두가 각각 단독으로 사용되는 경우보다 더 적은 투여량으로 효과적으로 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 본 발명의 화합물에 추가로 본원 발명의 약제학적 조성물들은 하나 이상의 다른 활성 성분들을 함유하는 것들을 포함한다.

[0297] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있으며, 그리고 개별적으로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물로 투여될 수 있는 여타 활성 성분들의 예시들은, 디펩티딜 웨პ티다제 IV(DP-IV) 억제제들; PPAR γ 작용제들, 이를 테면 글리타존들(예를 들어, 트로글리타존, 피오클리타존, 엔글리타존, MCC-555, 로시글리타존, 및 이와 유사한 것들), 그리고 이외의 PPAR 리간드들, PPAR α / γ 이중 작용제들, 이를 테면 KRP-297, 및 PPAR α 작용제들, 이를 테면 켐피브로질, 클로피브레이트, 폰노피브레이트 및 벤자피브레이트 그리고 비구아니드들, 이를 테면 멘트포르민 및 펜포르민을 포함하는 인슐린 민감성 제제들; 인슐린 또는 인슐린 모방체들(mimetics); 술포닐우레아들 그리고 이외의 인슐린 분비촉진제들, 이를 테면 톨부타미드, 글리피지드, 메글리티니드 및 관련된 물질들(materials); α -글루코시다제 억제제들, 이를 테면 아카보스; 글루카곤 수용체 길항제들, 이를 테면 WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 및 WO 00/69810에 개시된 것; GLP-1, GLP-1 상사체들, 및 GLP-1 수용체 작용제들, 이를 테면 WO 00/42026 및 WO 00/59887에 개시된 것들; GIP, GIP 모방체들, 이를 테면 WO 00/58360에 개시된 것들 및 GIP 수용체 작용제들; PACAP, PACAP 모방체들, 및 PACAP 수용체 3 작용제들, 이를 테면 WO 01/23420에 개시된 것들; 콜레스테롤 저하 제제들, 이를 테면 HMG-CoA 환원효소 억제제들(로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 이타바스타틴, 로수바스타틴, 및 이외의 상태), 담즙-산 격리제들(콜레스티라민, 콜레스티풀, 및 가교-연결된 엑스트란의 디알킬아미노알킬 유도체들), 니코티닐 알코올, 니코티닉 애시드 또는 이의 염, 콜레스테롤 흡수의 억제제들, 이를 테면 에제티미브 및 베타-시토스테롤, 아실 CoA:콜레스테롤 아실전이효소 억제제들, 이를 테면 예를 들어, 아바시미브, 및 항-산화제들, 이를 테면 프로부콜; PPAR δ 작용제들, 이를 테면 WO 97/28149에 개시된 것들; 항비만 화합물들, 이를 테면 펜플루라민, 텍텐플루라민, 펜터민, 시부트라민, 올릴스타트, 신경펩티드 Y1 또는 Y5 길항제들, CB 1 수용체 반대 작용제들 및 길항제들, 아드레날린성 수용체 작용제들, 멜라노코르틴- 수용체 작용제들, 특히 멜라노코르틴-4 수용체 작용제들, 그렐린 길항제들, 및 멜라닌-응집 호르몬(MCH) 수용체 길항제들; 회장(ileal) 담즙 산 운반체 억제제들; 글루코코르티코이드들 이외에, 염증성 조건들에서 사용에 의도되는 제제들, 이를 테면 아스피린, 비-스테로이드성 항-염증 약물들, 아졸피딘, 및 선택적 사이클로옥시게나제-2 억제제들; 단백질 티로신 포스파타제 1B(PTP-1B) 억제제들; 안지오텐신 또는 레닌 계들 상에서 작용하는 것을 포함하는 항고혈압제들, 이를 테면 안지오텐신 전환 효소 억제제들, 안지오텐신 II 수용체 길항제들 또는 레닌 억제제들, 이를 테면 캡토프릴, 실리자프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 라마프릴, 조페노프릴, 칸데살탄, 실렉세틸, 에프로살탄, 이르베살탄, 로살탄, 타소살탄, 텔니살탄, 및 발살탄; 및 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP)의 억제제들을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

[0298] 상기의 조합물들(combinations)은 하나 이상의 이외의 활성 화합물들과 구조식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 제한되지 않은 예시들은 비구아니드들, 술포닐우레아들, HMG-CoA 환원효소 억제제들, PPAR 작용제들, PTP-1B 억제제들, DP-IV 억제제들, 및 항-비만 화합물들로부터 선택되는 둘 이상의 활성 화합물들과 구조식 I의 화합물들의 조합물들을 포함한다.

[0299] 본 발명의 화합물들과 조합될 수 있는 항비만 화합물들은 펜플루라민, 텍펜플루라민, 펜터민, 시부트라민, 올릴스타트, 신경펩티드 Y1 또는 Y5 길항제들, 카나비노이드 CB 1 수용체 길항제들 또는 반대 작용제들, 멜라노코르틴 수용체 작용제들, 특히, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제들, 그렐린 길항제들, 및 멜라닌-응집 호르몬(MCH) 수용체 길항제들을 포함한다. 구조식 I의 화합물들과 조합될 수 있는 항비만 화합물들의 참조를 위하여, S. Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) and D. Spanswick and K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003)을 참고.

[0300] 본 발명의 화합물들과 조합될 수 있는 신경펩티드 Y5 길항제들은 US 6,335,345 및 WO 01/14376에 개시된 것들;

및 GW59884A; GW569180A; LY366377; 및 COP-71683A와 같은 확인된 특정 화합물들을 포함한다.

[0301] 식 I의 화합물들과 조합될 수 있는 카나비노이드 CB 1 수용체 길항제들은 WO 03/007887에 개시된 것들; US 5,624,941에 개시된, 리모나반트와 같은 것들; WO 02/076949에 개시된 SLV-319와 같은 것들; US 6,028,084; WO 98/41519; WO 00/10968; WO 99/02499; US 5,532,237; 및 US 5,292,736에 개시된 것들을 포함한다.

[0302] 본 발명의 화합물들과 조합될 수 있는 멜라노코르틴 수용체 작용제들은 WO 03/009847; WO 02/068388; WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; 및 WO 01/70337에 개시된 것들은 물론 J. D. Speake et al., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002)에 개시된 것들을 포함한다.

[0303] 본 발명의 다른 측면에서, 고혈당증, 저혈당내성, 인슐린 내성, 비만, 지질 장애들, 이상지혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, 혈관 재협착, 퀘장염, 복부 비만, 신경퇴행성 질병, 망막증, 신장병, 신경장애, 대사 증후군, 고혈압 그리고 인슐린 내성이 구성요소인 이외의 이상들 및 장애들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 치료하는 방법이 개시되며, 상기 환자에게 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물의 유효 용량을 투여하는 단계를 포함하며: 디펩티딜 웨პ티다제-IV(DP-IV) 억제제들; PPAR γ 작용제들, PPAR α 작용제들, PPAR α/γ 이중 작용제들, 및 비구아니드들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 인슐린 민감성 제제들; 인슐린 및 인슐린 모방체들; 슬포닐우레아들 및 이외의 인슐린 분비촉진제들; α -글루코시다제 억제제들; 글루카곤 수용체 길항제들; GLP-1, GLP-1 상사체들, 및 GLP-1 수용체 작용제들; GIP, GIP 모방체들, 및 GIP 수용체 작용제들; PACAP, PACAP 모방체들, 및 PACAP 수용체 3 작용제들; HMG-CoA 환원효소 억제제들, 격리제들, 니코티닐 알코올, 니코티닉 애시드 및 이의 염들, 콜레스테롤 흡수의 억제제들, 아실 CoA:콜레스테롤 아실전이효소 억제제들, 그리고 항-산화제들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 콜레스테롤 저하 제제들; PPAR δ 작용제들; 항비만 화합물들; 회장 담즙 산 운반체 억제제들; 글루코코르티코이드들을 제외한, 항-염증성 제제들; 단백질 티로신 포스파타제 1B(PTP-1B) 억제제들; 그리고 안지오텐신 또는 레닌 계들 상에서 작용하는 것을 포함하는 항고혈압제들, 이를 테면 안지오텐신 전환 효소 억제제들, 안지오텐신 II 수용체 길항제들 또는 레닌 억제제들, 이를 테면 캡토프릴, 실라자프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 라마프릴, 조페노프릴, 칸데살탄, 실렉세틸, 에프로살탄, 이르베살탄, 로살탄, 타소살탄, 텔미살탄, 및 발살탄; 상기 화합물들은 상기 환자에게 상기 이상을 치료하는데 효과적인 양으로 투여됨. 구조식 I의 화합물들과 조합될 수 있는 디펩티딜 웨პ티다제-IV 억제제들은 WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; 및 WO 03/000181에 개시된 것들을 포함한다. 특정 DP-IV 억제제 화합물들은 이소루신 티아졸리다이드; NVP-DPP728; P32/98; 및 LAF 237을 포함한다.

[0304] 본 발명의 또 다른 측면에서, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 고지혈증, 고중성지방혈증, 및 이상지혈증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 치료하는 방법이 개시되며, 상기 환자에게 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 치료적으로 유효 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0305] 더 특별하게는, 본 발명의 또 다른 측면에서, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 고지혈증, 고중성지방혈증 및 이상지혈증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 치료하는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이다.

[0306] 훨씬 더 특별하게는, 본 발명의 또 다른 측면에서, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 낮은 HAL 수치, 높은 LDL 수치, 고지혈증, 고중성지방혈증 및 이상지혈증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에 대하여, 치료하는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 이타바스타틴 및 로수바스타틴으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 스타틴이다.

[0307] 본 발명의 또 다른 측면에서, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 고지혈증, 고중성지방혈증 및 이상지혈증, 그리고 이러한 이상들의 후유증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 이상을 발생시키는 것의 위험을 감소시키는 방법이 개시되며, 이러한 이상의 치료가 필요한 포유류의 환자에게, 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 치료적으로 유효 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0308] 본 발명의 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 상기 환자에게 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 유효 용량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0309] 더 특별하게는, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이다.
- [0310] 훨씬 더 특별하게는, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서, 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는: 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 이타바스타틴, 및 로수바스타틴으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 스타틴이다.
- [0311] 훨씬 더 특별하게는, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서, 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 여기서 상기 스타틴은 심바스타틴이다.
- [0312] 본 발명의 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서, 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이며 그리고 콜레스테롤 흡수 억제제를 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0313] 더 특별하게는, 본 발명의 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 인간 환자에 있어서, 죽상동맥경화증을 발전시키는 위험을 줄이거나 또는 발병을 지연시키는 방법이 개시되며, 여기서 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이며 그리고 상기 콜레스테롤 흡수 억제제는 에제티미브이다.
- [0314] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기의 측면들 및 실시예들에 따른 약제가 제공되며, 여기서 이러한 약제는 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성 물질(약물, 성분)을 포함한다.
- [0315] 바람직한 실시예에서, 상기 하나 이상의 약제학적 활성 물질은 본 명세서에 개시된 물질이다.
- [0316] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기의 측면들 및 실시예들에 따른 약제가 제공되며, 여기서 상기 약제는 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성 물질과 함께 치료 전 및/또는 동안 및/또는 후에 적용된다.
- [0317] 바람직한 실시예에서, 상기 하나 이상의 약제학적 활성 물질은 본 명세서에 개시된 물질이다.
- [0318] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효 용량을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0319] 바람직한 실시예에서, 약제학적 조성물은 생리학적으로 수용가능한 첨가제들, 보조제들(auxiliaries), 보조약들(adjuvants), 희석제들, 담체들 및/또는 본 발명의 화합물들 이외의 첨가적인 약제학적 활성 물질로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가적인 화합물을 함유한다.
- [0320] 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적 조성물이: DP-IV 억제제들; PPAR α 작용제들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 인슐린 I 민감성 제제들; PPAR γ 작용제들, PPAR α / γ 이중 작용제들, 및 비구아니드들; 인슐린 및 인슐린 모방체들; 술포닐우레이트들 및 이외의 인슐린 분비촉진제들; oc-글루코시다제 억제제들; 글루카곤 수용체 길항제들; GLP-1, GLP-1 상사체들, 및 GLP-1 수용체 작용제들; GIP, GIP 모방체들, 및 GIP 수용체 작용제들; PACAP, PACAP 모방체들, 및 PACAP 수용체 3 작용제들; HMG-CoA 환원효소 억제제들, 격리제들, 니코티닐 알코올, 니코티닉 애시드 또는 이의 염, 콜레스테롤 흡수의 억제제들, 아실 CoA:콜레스테롤 아실전이효소 억제제들, 및 항산화제들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 콜레스테롤 저하 제제들; PPAR δ 작용제들; 항비만 화합물들; 회장 담즙 산 운반체 억제제들; 글루코코르티코이드들 이외에 항-염증성 제제들; 단백질 티로신 포스파타제 1B(PTP-1B) 억제제들; 그리고 안지오텐신 또는 레닌 계들 상에서 작용하는 것들을 포함하는 항고혈압제들, 이를 테면 안지오텐신 전환 효소 억제제들, 안지오텐신 II 수용체 길항제들 또는 레닌 억제제들, 이를 테면 캡토프릴, 실라자프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 라마프릴, 조페노프릴, 칸데살탄, 실렉세틸, 에프로살탄, 이르베살탄, 로살탄, 타소살탄, 텔미살탄, 및 발살탄; 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP)의 억제제들; 그리고 약제학적으로 수용가능한 담체로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 것으로 개시된다.
- [0321] 본원 발명의 추가 실시예는 상기 약제학적 조성물들의 제조를 위한 공정에 관한 것이며, 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물들 그리고 고체, 액체 또는 반액체 첨가제들, 보조제들, 보조약들, 희석제들, 담체들 및 본 발명에 따른 화합물들 이외의 약제학적 활성 제제들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물들이 적합한

투여(dosage) 형태로 전환되는 것을 특징으로 한다.

[0322] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물 및/또는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 약제학적 조성물의 치료적으로 유효 용량 그리고 본 발명의 화합물들 이외에 하나 이상의 추가적인 약리학적 활성 물질의 치료적으로 유효 용량을 포함하는 키트가 제공된다.

[0323] 본원 발명의 약제학적 조성물들은 그들의 의도된 목적을 성취하는 여타 수단들로 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경구의, 비경구의, 국부의, 장의(enteral), 정맥의, 근육 내의(intramuscular), 흡입의, 비강의, 관절 내의(intraarticular), 척수 내의(intraspinal), 기관지 내의(transtracheal), 안구 내의(transocular), 피하의, 복강 내의(intraperitoneal), 경피의, 또는 구강의 경로들에 의해 될 수 있다. 교대로(alternatively) 또는 동시에, 경구의 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 투여량(dosage)은 수용자(recipient)의 연령, 건강 상태, 및 체중, 현재 치료 중이라면, 현재 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 원하는 효과의 성질에 따를 것이다. 비경구 투여가 바람직하다. 경구 투여가 특히 바람직하다.

[0324] 적합한 투여 형태들은 캡슐들, 정제들, 알갱이들, 당의정들, 반-고체들, 분말들, 과립들, 좌약들, 연고들, 크림들, 로션들, 흡입제들, 주사제들, 습포제들, 젤들, 테이프들, 점안액들, 용액, 시럽들, 에어로졸들, 혼탁액, 에멀젼을 포함하나, 이로 제한되지 않으며, 이는 예를 들어 하기에 개시된 바와 같이, 본 기술분야에 공지된 방법들에 따라 제조될 수 있다:

[0325] 정제들: 활성 성분/들 및 보조제들을 혼합하고, 상기 혼합물을 정제들 내로의 압축(직접 압축), 선택적으로 압축 전에 혼합물의 일부분의 과립화.

[0326] 캡슐들: 유동적인 분말을 얻기 위하여 활성 성분/들 및 보조제들을 혼합하고, 선택적으로 분말을 과립화시키며, 분말들/과립을 열려진 캡슐들에 채우고, 캡슐들을 캡핑(capping)한다.

[0327] 반-고체들(연고들, 젤들, 크림들): 활성 성분/들을 수성 또는 지방성 담체 내에 용해시키거나/분산시키고; 수성/지방성 상과 상호보완적인 지방성/수성 상을 혼합한 후, 균질화(크림인 경우에만).

[0328] 좌약들(직장 및 질): 활성 성분/들을 가열에 의해 액화된 담체 물질(직장: 담체 물질은 통상적으로 약스; 질: 담체는 통상적으로 젤화제의 가열된 용액) 내에 용해시키거나/분산시키고, 상기 혼합물을 좌약 형태들로 주조하며, 상기 형태들로부터 어닐링(annealing) 및 좌약들 회수(withdrawal).

[0329] 에어로졸들: 활성 제제/들을 압축가스(propellant) 내에 분산시키거나/용해시키고, 상기 혼합물을 분무기 내에 담는다(bottling).

[0330] 일반적으로, 약제학적 조성물들 및/또는 약제학적 제조물들의 생산을 위한 비-화학적 경로들은, 하나 이상의 본 발명의 화합물들을 치료가 필요한 환자에게 투여하기에 적합한 투여 형태로 변형시키는(transfer) 본 기술분야에 공지된 적합한 기계적 수단들에 의한 공정 단계들을 포함한다. 통상적으로, 하나 이상의 본 발명의 화합물들의 이런 투여 형태로의 변형은, 담체들, 첨가제들, 보조제들 및 본 발명의 화합물들 이외에 약제학적 활성 성분들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물들의 첨가를 포함한다. 적합한 공정 단계들은 각각의 활성 및 비-활성 성분들을 조합, 제분(milling), 혼합, 과립, 용해, 분산, 균질화, 주조(casting) 및/또는 압축하는 것을 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 상기 공정 단계들을 수행하기 위한 기계적 수단들은 예를 들어 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition으로부터, 본 기술분야에 공지된다. 이 측면에서, 활성 성분들은 바람직하게는 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물들 이외의 하나 이상의 추가적인 화합물들[이들은 유용한(valuable) 약제학적 성질들을 나타냄]이고, 바람직하게는 본 명세서에 개시된, 본 발명의 화합물들 이외의 약제학적 활성 제제들이다.

[0331] 특히 경구의 사용에는 정제들, 알약들, 코팅된 정제들, 캡슐들, 분말들, 과립들, 시럽들, 액(juice)들 또는 방울들이 적합하고, 직장의 사용에는 좌약들이 적합하며, 비경구의 사용에는 용액들, 바람직하게는 오일-기반 또는 수성 용액들, 더욱더 혼탁액들, 에멀젼들 또는 임플란트들이 적합하고, 그리고 국부의 사용에는 연고들, 크림들 또는 분말들이 적합하다. 본 발명의 화합물들은 또한 동결건조될 수 있으며 그리고 그 결과로서 생긴(resultant) 동결건조물들은, 예를 들어, 주사 제조물들의 제조에 사용된다. 지시된 제조물들은 멸균될 수 있으며 및/또는 보조제들, 이를 테면 윤활제들, 방부제들, 안정제들 및/또는 습윤제들, 유화제들, 삼투압을 조정하기 위한 염들, 완충 물질들, 염료들, 향미료들 및/또는 복수의 추가 활성 성분들, 예를 들어 하나 이상의 비타민들을 포함할 수 있다.

[0332] 적합한 첨가제들은, 장(예를 들어, 경구), 비경구 또는 국부 투여에 적합하고 본 발명의 화합물들과 반응하지

않는 유기 또는 무기 물질들, 예를 들어 물, 식물성 오일들, 벤질 알코올들, 알킬렌 글리콜들, 폴리에틸렌 글리콜들, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 탄수화물들, 이를 테면 젖당, 자당, 만니톨, 소르비톨 또는 녹말(옥수수 녹말, 밀 녹말, 쌀 녹말, 감자 녹말), 셀룰로오스 제조물 및/또는 칼슘 포스페이트들, 예를 들어 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로겐 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 젤라틴, 트래거캔스 고무(*tragacanth*), 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 및/또는 바셀린이다.

[0333] 만약 요구된다면, 봉해제들은 상기-언급된 녹말들과 같이 그리고 또한 카르복시메틸-녹말, 가교-연결된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알기닉 애시드 또는 이의 염들, 이를 테면 소듐 알기네이트와 같이 첨가될 수 있다. 보조제들은 유동-조절제들 및 윤활제들, 예를 들어 실리카, 탈크, 스테아릭 애시드, 또는 이의 염들, 이를 테면 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 당의정 중심부들은, 만약 요구된다면, 위액들에 저항성인, 적합한 코팅들과 함께 제공된다. 이런 목적을 위하여, 농축된 당류 용액들이 사용될 수 있으며, 이는 선택적으로 아라비아 고무(gum arabic), 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커(lacquer) 용액들 및 적합한 유기 용매들 또는 용매 혼합물들을 함유할 수 있다. 위액들에 저항성인 코팅들을 생산하거나 또는 지속성 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위하여, 상기 정제, 당의정 또는 알약은 내부의 투여 구성요소, 및 상기 내부의 투여 구성요소를 덮는 외피의 형태인 외부의 투여 구성요소를 포함할 수 있다. 상기 두 구성요소는 장용 층(*enteric layer*)에 의해 분리될 수 있으며, 이는 위에서의 분해에 저항하는 역할을 하며 그리고 내부의 구성요소가 온전하게 삽이지장을 통과하거나 또는 방출이 지연되는 것을 가능하게 한다. 다양한 물질들이 이러한 장용 층들 또는 코팅들로 사용될 수 있으며, 다수의 폴리머릭 애시드들 그리고 아세틸 알코올, 셀락(shellac)과 같은 이러한 물질들과 폴리머릭 애시드들의 혼합물들, 적합한 셀룰로오스 제조물들, 이를 테면 아세틸-셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트의 용액들을 포함하는 이러한 물질들이 사용된다. 염료들 또는 색소들이, 예를 들어 식별 또는 활성 화합물 투여량의 조합을 특징하기 위하여, 정제들 또는 당의정 코팅들에 첨가될 수 있다.

[0334] 적합한 담체 물질들은, 장(예를 들어, 경구) 또는 비경구 투여 또는 국부 적용에 적합하고 상기 신규한 화합물들과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질들, 예를 들어 물, 식물성 오일들, 벤질 알코올들, 폴리에틸렌 글리콜들, 젤라틴, 탄수화물들, 이를 테면 젖당 또는 녹말, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 및 페트롤리움(petroleum jelly)이다. 특히, 정제들, 코팅된 정제들, 캡슐들, 시럽들, 혼탁액들, 방울들 또는 죽약들은 장 투여에 사용되고, 용액들, 바람직하게는 오일성 또는 수성 용액들, 더욱더 혼탁액들, 에멀젼들 또는 임플란트들은 비경구 투여에 사용되며, 그리고 연고들, 크림들 또는 분말들이 국부 적용에 사용된다. 본 발명의 화합물들은 또한 동결 건조될 수 있으며 그리고 얻어진 동결건조물들은, 예를 들어, 주사 제조물들의 생산을 위하여 사용될 수 있다.

[0335] 나타낸 제조물들은 멸균될 수 있으며 및/또는 첨가제들, 이를 테면 윤활제들, 방부제들, 안정제들 및/또는 습윤제들, 유화제들, 삼투압에 영향을 미치는 염들, 완충 물질들, 착색제들, 향미료들 및/또는 방향제들(aromatizers)을 함유할 수 있다. 그들은, 만약 요구된다면, 또한 하나 이상의 추가 활성 화합물들, 예를 들어 하나 이상의 비타민들을 함유할 수 있다.

[0336] 경구적으로 사용될 수 있는, 이외의 약제학적 제조물들은 젤라틴으로 만들어진 밀어-넣는(push-fit) 캡슐들은 물론, 젤라틴 그리고 가소제(plasticizer), 이를 테면 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의, 밀봉된 캡슐들을 포함한다. 상기 밀어-넣는 캡슐들은 과립들의 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있으며, 이는 충전제들, 이를 테면 젖당, 결합제들, 이를 테면 녹말들, 및/또는 윤활제들, 이를 테면 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 그리고, 선택적으로 안정제들과 혼합될 수 있다. 연질 캡슐들에서, 상기 활성 화합물들은 바람직하게는 적합한 액체들, 이를 테면 지방유들, 또는 액체 파라핀에 용해되거나 또는 혼탁된다. 또한, 안정제들이 첨가될 수 있다.

[0337] 경구적으로 투여를 위하여 본원 발명의 신규한 조성물들이 혼입될 수 있는 액체 형태들은 수성 용액들, 적합하게는 향이 첨가된 시럽들, 수성 또는 오일 혼탁액, 그리고 식용가능한 오일들, 이를 테면 목화씨유, 참기름, 야자유 또는 땅콩 기름을 갖는 향이 첨가된 에멀젼들, 또한 엘릭시르(elixirs) 및 유사한 약제학적 전달체들(vehicles)을 포함한다. 수성 혼탁액들에 대한 적합한 분산제 또는 혼탁제들은 합성 또는 천연 고무들, 이를 테면 트래거캔스 고무, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0338] 비경구 투여에 대한 적합한 제형들은 수-용성 형태, 예를 들어 수-용성 염들 및 알칼리 용액들 내의 활성 화합

물들의 수성 용액들을 포함한다. 또한, 적절한 오일성 주사 혼탁액들로서 상기 활성 화합물들의 혼탁액들이 투여될 수 있다. 적합한 친유성의(lipophilic) 용매들 또는 전달체들은 지방유들, 예를 들어, 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르들, 예를 들어, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드들 또는 폴리에틸렌 글리콜-400(상기 화합물들은 PEG-400에 녹음)을 포함한다.

[0339] 수성 주사 혼탁액들은 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하는, 혼탁액의 점성을 증가시키는 물질들을 함유할 수 있으며, 선택적으로, 상기 혼탁액은 또한 안정제들을 함유할 수 있다.

[0340] 흡입 스프레이로서의 투여에 대하여, 활성 성분이 압축가스 또는 압축가스 혼합물(예를 들어, CO₂ 또는 클로로플루오로카본들) 내에 용해되거나 또는 혼탁된 스프레이를 사용하는 것이 가능하다. 상기 활성 성분은 유리하게 미분화된(micronized) 형태로 여기서 사용되는데, 이 경우 예를 들어, 에탄올과 같은, 하나 이상의 추가적인 생리학적으로 수용가능한 용매들이 존재할 수 있다. 흡입 용액들은 종래의 흡입기들의 도움으로 투여될 수 있다.

[0341] 직장으로 사용될 수 있는, 가능한 약제학적 제조물들은 예를 들어, 하나 이상의 활성 화합물들과 좌제 기제(suppository base)의 조합으로 구성되는, 좌약들을 포함한다. 적합한 좌제 기제들은 예를 들어, 천연 또는 합성 트리클리세리드들, 또는 파라핀 하이드로카본들이다. 또한, 활성 화합물들과 기제(base)의 조합으로 구성되는, 직장용 젤라틴 캡슐들을 사용하는 것이 또한 가능하다. 가능한 기제 물질들은 예를 들어, 액체 트리클리세리드들, 폴리에틸렌 글리콜들, 또는 파라핀 하이드로카본들을 포함한다.

[0342] 약의 사용에 대하여, 본원 발명의 화합물들은 약제학적으로 수용가능한 염들의 형태가 될 것이다. 그러나, 이외의 염들은 본 발명의 화합물들 및 그들의 약제학적으로 수용가능한 염들의 제조에 유용할 수 있다. 적합한 본 발명의 화합물들의 약제학적으로 수용가능한 염들은, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물의 용액과 약제학적으로 수용가능한 산의 용액, 이를 테면 하이드로클로릭 애시드, 설퍼릭 애시드, 메탄솔포닉 애시드, 푸마닉 애시드, 말레이 애시드, 숙시닉 애시드, 아세틱 애시드, 벤조익 애시드, 옥살릭 애시드, 시트릭 애시드, 타르타릭 애시드, 카르보닉 애시드 또는 포스포릭 애시들을 혼합함으로써 형성될 수 있는, 산 첨가 염들을 포함한다. 더욱이, 본 발명의 상기 화합물들이 산성 잔기를 갖는 경우에, 이의 적합한 약제학적으로 수용가능한 염들은 알칼리 금속 염들, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 염들; 알칼리 토금속 염들, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염들; 및 적합한 유기 염기들, 예를 들어 4차(quaternary) 암모늄 염들로 형성되는 염들을 포함할 수 있다.

[0343] 약제학적 제조물들은 인간 및 수의학의 약에서 약제로서 사용될 수 있다. 여기서 사용되는 바와 같이, "유효 용량"이라는 용어는 예를 들어, 연구원 또는 임상의에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 약물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 더욱이 "치료적으로 유효 용량"이라는 용어는 이러한 양을 받지 않고 있는 대응되는 대상에 비하여, 질병, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 개선, 또는 질병 또는 장애의 발전 속도의 감소를 야기하는, 여타 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 보통의 생리학적 기능을 강화하는데 효과적인 양들의 범위 내에서 포함한다. 하나 이상의 본 발명의 화합물들의 상기 치료적 유효 용량은 전문가에게 공지되거나 또는 본 기술 분야에 공지된 표준 방법들에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0344] 본 발명의 화합물들 및 추가 활성 물질들은 일반적으로 상업적 제조물들과 유사하게 투여된다. 통상적으로, 치료적으로 효과가 있는 적합한 투여량들은 투여 단위 당 0.0005 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 0.005 mg 내지 500 mg 그리고 특히 0.5 mg 내지 100 mg 사이의 범위에 놓여있다. 일일 투여량은 바람직하게는 몸무게의 약 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg 이다.

[0345] 전문가들은 투여량(dose levels)이 특정 화합물의 기능, 증상들의 심각성 및 부작용들에 대한 대상의 민감성에 따라 다양할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 몇몇의 특정 화합물들은 다른 것들보다 더 강력하다. 주어진 화합물의 바람직한 투여량은 다양한 수단들로 본 기술분야의 전문가들에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 바람직한 수단들은 주어진 화합물의 생리학적 효능(potency)을 측정하는 것이다.

[0346] 본원 발명의 목적을 위하여, 모든 포유류 종들이 비교 대상으로 고려된다. 바람직한 실시예에서, 이러한 포유류들은 "영장류, 인간, 설치류, 말류, 소류, 개류, 고양이류, 가축들, 소, 가축(livestock), 애완동물, 암소, 양, 돼지, 염소, 말, 조랑말, 당나귀, 벼새(hinny), 노새(mule), 산토끼, 짐토끼, 고양이, 개, 기니피그, 햄스터, 쥐, 생쥐"로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 이러한 포유류는 인간이다. 동물 모델들은 실험적 조사들을 위한 대상이며, 인간 질병들의 치료를 위한 모델을 제공한다.

[0347] 개별적인 환자에 대한 특정 투여량은 그러나 다수의 요인들, 예를 들어 적용되는 특정 화합물들의 효능

(efficacy), 연령, 몸무게, 일반적인 건강 상태, 성별, 식단의 종류, 투여의 시간 및 경로, 배설 비율, 투여 종류 및 투여되는 투여 형태, 약제학적 조합 및 치료법에 관계된 특별한 장애의 심각성에 의존한다. 개별적인 환자에 대한 상기 특정 치료적 효과적인 투여는 예를 들어, 치료학적 치료를 권하(advise)거나 또는 참여하는 (attends), 의사 또는 내과 의사에 의해, 일상적인 실험에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0348] 많은 장애들의 경우에, 대상 화합물들로 치료하는 특정 세포의 민감성은 생체 외에서의 테스트에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로 세포의 배양은 다양한 농도들에서 활성 제제들이 적절한 반응을 나타내도록 충분한 시간의 기간 동안, 통상적으로 약 한 시간 내지 일주일 동안, 대상 화합물과 조합된다. 생체 외에서의 테스트를 위하여, 생검(biopsy)으로부터 배양된 세포들이 사용될 수 있다.

[0349] 추가적인 세부사항들이 없더라도, 본 기술 분야의 전문가들은 가장 넓은 범위에서 상기의 설명(description)을 활용할 수 있을 것이라고 가정된다. 바람직한 실시예들은 그러므로 절대적으로 아무런 제약 없는, 서술된 내용으로 여겨야 한다.

[0350] 상기 및 하기에, 모든 온도들은 °C로 나타낸다. 다음의 실시예들에서, "종래의 워크-업(work-up)"은, 만약 필요하다면, 용매가 제거되고, 만약 필요하다면 물이 첨가되며, 만약 필요하다면, pH가 최종 생성물의 구성에 따라, 2 내지 10으로 조정되고, 혼합물이 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출되며, 상들이 분리되고, 유기 상은 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세척되며, 만약 요구된다면 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척되고, 소듐 살피아트로 건조되며, 여과되고 그리고 증발되며, 그리고 생성물이 실리카 젤 크로마토그래피, 분취형(preparative) HPLC 및/또는 결정화에 의해 정제된다. 만약 요구된다면, 상기 정제된 화합물들은 동결-건조된다.

[0351] 질량 분석법(MS): ESI (전자분무 이온화) ($M+H$)⁺

[0352] 축약 및 약어(Acronyms)의 리스트:

[0353] AcOH: 아세트산, anh: 무수의, atm: 기압(들), BOC: tert-부톡시카르보닐, CDI: 1,1'-카르보닐 디이미다졸, conc: 농축된, d: 일[day](들), dec: 분해, DMAC: NN-디메틸아세트아미드, DMPU: 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-페리미디논, DMF: NN-디메틸포름아미드, DMSO: 디메틸су 폴사이드, DPPA: 디페닐포스포릴 아지드, EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, EtOAc: 에틸 아세테이트, EtOH: 에탄올(100%), Et₂O: 디에틸 에테르, Et₃N: 트리에틸아민, h: 시간(들), MeOH: 메탄올, pet.: 에테르 폐트롤늄 에테르(비등 범위: 30 내지 60 °C), temp.: 온도, THF: 테트라하이드로푸란, TFA: 트리플루오로AcOH, Tf: 트리플루오로메탄솔포닐.

[0354] 모든 인용된 참고문헌들의 내용들은 이의 전문이 참고문헌으로서 본 명세서에 병합된다. 본 발명은 다음의 실시 예들에 의해 좀 더 자세하게 설명되나, 이로 제한되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0355] 실시예들

실시예 1 - 일반적인 방법

[0357] 50 ml의 에틸 아세테이트 내의 5.5 g (15.4 mmol)의 4-티오카르바모일-페페리딘-1-카르복실릭 애시드 *tert*-부틸 에스테르에 5 °C에서 3.4 g (40.9 mmol, 2eq)의 소듐 아세테이트 및 3.7 ml (26.6 mmol, 1.3 eq)의 에틸 브로 모페루베이트가 첨가되었다. 상기 반응은 16시간 동안 수행되었다. 물의 첨가 후에, 상기 화합물이 3X CH₂Cl₂로 추출되었다. 유기 층들이 물로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었으며 그리고 진공하에서 농축되었다. 상기 화합물이 디이소프로필 옥시드 내에서 재결정화되어, 5.53 g (15.43 mmol, 75%)의 흰색 고체를 생성하였다.

[0358] 54.2 g (0.15 mol)의 상기 화합물에 300 ml의 아세틱 애시드가 첨가되었으며 그리고 상기 반응물(reaction)이 1 시간 30분 동안 100 °C에서 가열되었다. 상기 혼합물이 농축되었고, CH₂Cl₂가 첨가되었으며 그리고 상기 유기층이 NaHCO₃의 용액으로 세척되고, Na₂SO₄로 건조되며 그리고 진공하에서 농축되어, 45.7 g (0.13 mol, 89%)의 원하는 사이클릭화된(cyclized) 화합물을 생성하고, 이는 16시간 동안 실온에서 에탄올 (300 ml) 및 16.1 ml (1.16 mol, 1.2 eq)의 소듐 하이드록시드 용액(10 N)의 첨가에 의해 비누화되었다. 진공하에서 농축 및 물 (300 ml)의 첨가, CH₂Cl₂로의 세척 후에, 상기 용액이 이후에 AcOH로 산성화되었다. 침전시킨 상기 화합물이 여과되며

그리고 물로 세척되어, 34.63 g (0.11 mol, 83%)의 흰색 고체를 생성하였다.

[0359] N₂하에서 1.960 g (6.2 mmol)의 유리 카르복실릭 애시드에 20 ml의 DMF, 및 0.974 g (6.2 mmol, 1 eq)의 데카하이드로퀴놀린-4-올, 2.838 ml (21.9 mmol, 3.5 eq)의 디이소프로필아민 그리고 2.4 g (6.2 mmol, 1 eq)의 HBTU가 첨가되었다.

[0360] 상기 혼합물이 16시간 동안 실온에서 교반되었으며 그리고 상기 반응이 물 (100 ml)로 퀸칭(quenched)되었고 그리고 상기 화합물이 AcOEt (3X)로 추출되었으며 그리고 NaHCO₃의 용액, 시트릭(citrique) 애시드 15%, 물, NaCl 포화 용액으로 세척되었고, 그리고 마지막으로 Na₂SO₄로 건조되며 그리고 농축되어, 2.42 g (5.3 mmol, 86%)의 오일을 생성하였다.

[0361] 5 °C에서 첨가된 20 ml의 CH₂Cl₂내의 2.35 g (5.2 mmol)의 상기 출발 물질에 13 ml의 HCl/디옥산 용액 (4M/L)이 첨가되었다. 상기 반응물이 실온에서 웜-업(warm up)되었으며 16시간 동안 교반되었다. 진공 하에서 농축 후에, 물이 첨가되었으며, 상기 화합물이 CH₂Cl₂로 세척되었고, NaOH 용액(10 N)이 이후에 첨가되었으며, 그리고 상기 화합물이 마지막으로 CH₂Cl₂로 추출되었고, NaCl의 포화 용액으로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고 그리고 농축되어, 오일(1.30 g, 3.7 mmol, 71 %)을 생성하였다.

[0362] 다음의 화합물들이 상기에 개시된 바와 같은 유사한 방식으로 만들어졌다(표 1).

표 1

실시예	명명(Name)	LC/MS
1.1	2-피페리딘-4-일-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	마무름 시간(Rt)=1.3 M+1=334.1
1.2	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-메탄온	Rt= 1.33 M+1=334.1

실시예 2 - 방법 A

[0366] 2 ml의 아세토나이트릴 내의 200 mg (0.5 mmol)의 (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-메탄온에 94.9 mg (0.6 mmol, 1.2 eq)의 포타슘 카르보네이트 및 62.6 μl (0.5 mmol, 1 eq)의 4-플루오로-벤조일 클로라이드가 첨가되었다. 상기 혼합물이 20시간 동안 실온에서 교반되었으며 그리고 상기 반응이 물의 첨가로 퀸칭되었다. 상기 화합물이 AcOEt로 추출되었으며 그리고 이후에 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 79 mg (0.1 mmol, 29%)의 오일을 얻었다.

[0367] 다음의 화합물들이 상기에 개시된 바와 같은 유사한 방식으로 만들어졌다(표 2).

표 2

실시예	명명(Name)	MS
2.1	3,3-디메틸-1-(4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일)-부탄-1-온	Rt=2.62 M+1=432.2
2.2	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-[-(피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일]-메탄온	M+1=439.2
2.3	2-(1-사이클로헥산카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=440
2.4	2-(1-사이클로펜탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1≈430.2
2.5	2-(1-사이클로부탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=416 7.82(s,2H) 4.40(m,1H) 3.75(m,2H) 3.32(m,5H) 3.07(m,2H) 2.67(m,2H) 2.05 (m,6H) 1.73 (m,6H) 1.57 (m,2H) 1.23 (m,2H) 0.53 (m,2H) 0.37 (m,2H)
2.6	2-(1-사이클로프로판카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-	M+1=402.2

[0369]

	사이클로프로필-아미드	
2.7	2-[1-(3-사이클로펜틸-프로피오닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=458
2.8	2-[1-(2-에틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=432.2
2.9	2-[1-(3,3-디메틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=432.2
2.10	2-[1-(3-메틸-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=418
2.11	2-(1-이소부티릴-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=404
2.12	2-(1-펜타노일-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=418
2.13	2-(1-프로피오닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=390
2.14	2-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=376
2.15	2-[1-(피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=439
2.16	2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=522
2.17	[2-(1-사이클로헥산카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-[(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온]	M+1=444.2
2.18	[2-(1-사이클로펜탄카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-[(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온]	M+1=430.2

[0370]

2.19	[2-(1-사이클로부тан카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=416
2.20	[2-(1-사이클로프로판카르보닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1+402
2.21	3-사이클로펜틸-1-{4-(4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일)- 피페리딘-1-일}-프로판-1-온	M+1=458
2.22	2-에틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 부탄-1-온	M+1=432.2
2.23	3-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 부탄-1-온	M+1=418
2.24	2-메틸-1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 프로판-1-온	M+1=404
2.25	1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 펜坦-1-온	M+1=418
2.26	1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 프로판-1-온	M+1=390
2.27	1-{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]-피페리딘-1-일}- 에탄온	M+1=376
2.28	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- {2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)- 피페리딘-4-일]- 티아졸-4-일}-메탄온	M+1=522
2.29	{2-[1-(4-플루오로-벤조일)- 피페리딘-4-일]- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=456.2
2.30	{2-[1-(4-플루오로-벤조일)- 피페리딘-4-일]- (4-하이드록시-옥타하이드로- 퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=472.1
2.31	1-{4-[4-(4-하이드록시- 옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)- 티아졸-2-일]- 메탄온	M+1=498

	피페리딘-1-일}-2-(4-메톡시-페닐)-에탄온	
2.32	4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르	M+1=450.2
2.33	2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=480.2
2.34	2-[1-(2-(4-메톡시-페닐)-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=482.1
2.35	2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=468
2.36	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르	M+1=434.1
2.37	1-[4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-2-페닐-부坦-1-온	M+1=480
2.38	2-(4-메톡시-페닐)-1-[4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-에탄온	M+1=483
2.37	1-[4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-2-페녹시-에탄온	M+1=468
2.38	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르	
2.39	2-페닐-1-[4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-부坦-1-온	M+1=426
2.40	2-(4-메톡시-페닐)-1-[4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-에탄온	M+1=428
2.41	2-페녹시-1-[4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-일]-에탄온	M+1=414

[0372]

	에탄온	
2.42	4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸 에스테르	M+1=380.3
2.43	2-[1-(2-페닐-부티릴)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드	M+1=454.1
2.44	2-[1-(2-(4-메톡시-페닐)-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드	M+1=456
2.45	2-[1-(2-페녹시-아세틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드	M+1=442.1

[0373]

실시예 3 - 방법 B

2 mL의 DMF 내의 200 mg (0.5 mmol)의 (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-메탄온에 101.1 μ L (0.5 mmol, 1 eq)의 1-부틸-4-이소시아네이토-벤젠이 첨가되었다. 상기 혼합물이 16시간 동안 55 °C에서 교반되었으며 그리고 상기 반응이 물의 첨가로 중단되었다. 상기 화합물이 AcOEt로 추출되었으며 그리고 이

후에 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 38 mg (0.07 mmol, 13%)의 오일을 얻었다.

[0376]

다음의 화합물들이 상기에 개시된 바와 같은 유사한 방식으로 만들어졌다(표 3).

[0377]

표 3

실시예	명명(Name)	MS
3.1	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드	M+1=433
3.2	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드	M+1=433 7.92 (m, 1H) 5.83 (s, 1H) 4.02 (m, 2H) 3.84 (m, 1H) 3.21 (m, 2H) 2.78(m,4H) 2.02-1.32 (m, 16H) 1.27(s, 9H)
3.3	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드	M+1=419
3.4	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드	M+1=405
3.5	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드	M+1=445
3.6	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필아미드	M+1=419
3.7	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드	M+1=447

[0378]

	펜틸아미드	
3.8	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 sec-부틸아미드	M+1=433
3.9	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 tert-부틸아미드	M+1=433
3.10	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 프로필아미드	M+1=419
3.11	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 에틸아미드	M+1=405
3.12	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 사이클로펜틸아미드	M+1=445
3.13	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 이소프로필아미드	M+1=419
3.14	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 펜틸아미드	M+1=447
3.15	4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드	M+1=513.2
3.16	4-[4-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드	M+1=525.2
3.17	3-((4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미노)프로피오닉 애시드	M+1=449.1
3.18	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드	M+1=509
3.19	4-[4-(사이클로헥실-사이클로프로필-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아민	M+1=497.1
3.20	3-((4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-	M+1=449.1

	2-(일)-피페리딘-1-카르보닐)-아미노)-프로피오닉 애시드	
3.21	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드	M+1=509
3.22	4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드	M+1=497.1
3.23	3-((4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐)-아미노)-프로피오닉 애시드	M+1=395
3.24	4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드	M+1=455.1
3.25	4-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드	M+1=443
3.26	3-((4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르보닐)-아미노)-프로피오닉 애시드	M+1=423
3.27	4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 (4-부틸-페닐)-아미드	M+1=483
3.28	4-[4-(사이클로헥실-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-피페리딘-1-카르복실릭 애시드 4-메톡시-벤질아미드	M+1=471.1

[0380]

실시예 4 - 방법 C

[0381]

2 ml의 아세토나이트릴 내의 200 mg (0.5 mmol)의 (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-메탄온에 94.9 mg (0.6 mmol, 1.2 eq)의 포타슘 카르보네이트 및 44.3 μ l (0.5 mmol, 1 eq)의 메탄술포닐 클로라이드가 첨가되었다. 상기 혼합물이 실온에서 20시간 동안 교반되었으며 그리고 상기 반응이 물의 첨가로 끝났다. 상기 화합물이 AcOEt로 추출되었으며 그리고 이후에 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 69 mg (0.1 mmol, 28%)의 오일을 얻었다.

[0382]

다음의 화합물들이 상기에 개시된 바와 같은 유사한 방식으로 만들어졌다(표 4).

표 4

실시예	명명(Name)	MS
4.1	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-(1-트리플루오로메탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일}-메탄온	M+1=466
4.2	{2-[1-(부탄-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-{(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온}	M+1=454.1
4.3	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(프로판-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온	M+1=440
4.4	[2-(1-에탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-{(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온}	M+1=426
4.5	2-[1-트리플루오로메탄술포닐-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=466
4.6	2-[1-(부탄-1-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=454.1
4.7	2-[1-(프로판-2-술포닐)-	M+1=454.1

[0385]

	피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	
4.8	2-[1-(프로판-2-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=440
4.9	2-(1-에탄술포닐-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=426
4.10	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(티오펜-2-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온	M+1=480
4.11	2-[1-(티오펜-2-술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=480
4.12	2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=558
4.13	2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=492
4.14	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}-메탄온	M+1=558
4.15	(2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일)-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=492
4.16	(2-[1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-일)-(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=508.1
4.17	(4-하이드록시-옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-{2-(1-메탄술포닐)-피페리딘-4-일}-티아졸-4-일]-메탄온	M+1=428.1
4.18	2-[1-(2-피리딘-4-일-에탄술포닐)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=503
4.19	피페리딘-1-일-(2-[1-(2-	M+1=449

[0386]

	피리딘-4-일-에탄술포닐)- 피페리딘-4-일]-티아졸-4-일)- 메탄온	
4.20	2-[1-(4-메톡시- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필- 아미드	M+1=504
4.21	2-[1-4-tert-부틸- 벤젠슬포닐]-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필- 아미드	M+1=530.2
4.22	2-(1-메탄슬포닐- 피페리딘-4-일)-티아졸-4- 카르복실릭 애시드 사이클로헥실- 사이클로프로필-아미드	M+1=412.1
4.23	(2-[1-(4-메톡시- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-일)-(옥타하이드로- 퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=504
4.24	(2-[1-(4-tert-부틸- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-일)-(옥타하이드로- 퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=530.2
4.25	[2-(1-메탄슬포닐- 피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=412.1
4.26	(2-[1-(4-메톡시- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-일)-피페리딘-1-일- 메탄온	M+1=450 7.83 (s,1H) 7.61 (d,2H) 7.11 (d,2H) 3.53 (m,6H) 3.27 (s,3H) 2.99(m,1H) 2.38(m,2H) 2.01 (m,2H) 1.53 (m,8H)
4.27	(2-[1-(4-tert-부틸- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-일)-피페리딘-1-일- 메탄온	M+1=476
4.28	[2-(1-메탄슬포닐- 피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]- 피페리딘-1-일-메탄온	M+1=358.1
4.29	2-[1-(4-메톡시- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드	M+1=478.1
4.30	2-[1-(4-tert-부틸- 벤젠슬포닐)-피페리딘-4- 일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-메틸-아미드	M+1=504 8.02 (s,1H) 7.62 (m,4H) 2.03(m,2H) 3.02(m,3H) 2.43(s,3H) 2.37(m,1H) 2.03(m,2H) 1.76(m,2H) 1.60(m,6H) 1.25(s,9H) 1.08(m,2H) 0.84 (m,2H)
4.31	2-(1-메탄슬포닐- 피페리딘-4-일)-티아졸-4- 카르복실릭 애시드 사이클로헥실- 메틸-아미드	M+1=386

[0387]

삭제

실시예 5 - 방법 D

3 mL의 DMF 내의 200 mg (0.6 mmol)의 (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-피페리딘-4-일-티아졸-4-일)-메탄온에 165.7 mg (1.2 mmol, 2 eq)의 포타슘 카르보네이트, 10 mg (0.06 mmol, 0.1 eq)의 소듐 아이오다이드 및 77.28 μ L의 1-브로모부탄이 첨가되었다. 상기 혼합물이 100 °C에서 20시간 동안 교반되었으며 그리고 상기 반응이 물의 첨가로 끝장되었다. 상기 화합물이 AcOEt로 추출되었으며 그리고 이후에 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 202 mg (0.5 mmol, 86%)의 오일을 얻었다.

[0391]

다음의 화합물들이 상기에 개시된 바와 같은 유사한 방식으로 만들어졌다(표 5).

표 5

실시예	명명(Name)	MS
5.1	2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로프로필-아미드	M+1=430.2
5.2	[2-(1-사이클로헥실메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=430.2
5.3	2-[1-(2-사이클로헥실-에틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로프로필-아미드	M+1=444.2
5.4	2-[1-(테트라하이드로-피란-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=432.2
5.5	2-(1-시아노메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필-아미드	M+1=373.1
5.6	2-(1-카르바모일메틸-피페리딘-4-일)-티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-	M+1=391.1

[0393]

5.7	사이클로프로필-아미드 2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필- 아미드	M+1=404.1
5.8	2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필- 아미드	M+1=390.2
5.9	2-[1-(3-메틸-부틸)- 피페리딘-4-일]-티아졸-4- 카르복실릭 애시드 사이클로헥실- 사이클로프로필-아미드	M+1=404.1
5.10	2-(1-부틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-카르복실릭 애시드 사이클로헥실-사이클로프로필- 아미드	M+1=390.2
5.11	{2-[1-(2-사이클로헥실-에틸)- 피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=444.2
5.12	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-(2-[1-(테트라하이드로-피란-2- 일메틸)-피페리딘-4-일]- 티아졸-4-일)-메탄온	M+1=432.2
5.13	{4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1- 카르보닐)-티아졸-2-일]- 피페리딘-1-일}-아세토나이트릴	M+1=373.1
5.14	2-(4-[4-(옥타하이드로-퀴놀린-1- 카르보닐)-티아졸-2-일]- 피페리딘-1-일)-아세트아미드	M+1=391.1
5.15	(옥타하이드로-퀴놀린-1-일)-[2-(1-펜틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-일]-메탄온	M+1=404.1
5.16	[2-(1-이소부틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-일]-옥타하이드로- 퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=390.2
5.17	{2-[1-(3-메틸-부틸)- 피페리딘-4-일]-티아졸-4-일}- (옥타하이드로-퀴놀린-1-일)- 메탄온	M+1=404.1
5.18	[2-(1-부틸-피페리딘-4-일)- 티아졸-4-일]-옥타하이드로- 퀴놀린-1-일)-메탄온	M+1=390.2

[0394]

[0395] 실시예 6 - 11- β -HSD-1 효소의 억제 어세이

[0396] 인간의 재조합형 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 1 (11- β -HSD-1) 효소는 대장균(*E. coli*)에서 발현되었다. 쥐 및 생쥐의 간 마이크로솜 분획들(fractions)은 TEBU로부터 구입되었다.

[0397] 11- β -HSD-1 효소 어세이는 96 웰 마이크로티터 플레이트(96 well microtiter plate)를 내에서, 1 mM EDTA를 갖는 pH 7.4인 30 mM 헤페스 버퍼, 기질 혼합물 코르티손 / NADPH (200 nM / 200 μ M), G-6-P (1 mM) 및 계열 회석된(serial dilutions) 억제제들을 함유하는 100 μ l의 총 부피로 수행되었다. 반응들은 대장균(*E. coli*)으로부터 10 μ l 11- β -HSD-1 (3 μ g), 또는 쥐 및 생쥐들의 간 (2.5 μ g)으로부터 마이크로솜 분획들의 첨가에 의해 개시되었다. 이후 혼합하고, 상기 플레이트들이 37 °C에서 150분간 진탕되었다. 상기 반응들은 10 μ l 애시드-18 베타 글리시레티닉(glycyrrhetic acid) 정지 용액으로 종료되었다. 11- β -HSD-1 제조물들 내의 코르ти솔 수치 결정은 HTRF(Cis bio 인터내셔널 사로부터 HTRF 코르티솔 어세이)에 의해 모니터링 되었다.

[0398] 활성은 대조구(control)의 % 또는 효소 활성의 50 %를 억제하는 농도(IC50)로 나타냈다(표 6).

[0399] 표 6

화합물	인간 11- β -HSD-1의 억제 IC50 (μ M 또는 nM) 또는 1 μ M에서 대조구(control)의 %	생쥐 11- β -HSD-1의 억제 IC50 (μ M 또는 nM) 또는 1 μ M에서 대조구(control)의 %
1.1	1.20 μ M	0,290 μ M
1.2	27%	-
2.1	92 nM	51 %
2.7	420 nM	630 nM
2.17	200 nM	340 nM
2.18	130 nM	490 nM
3.1	270 nM	470 nM
3.7	340 nM	59 nM
3.22	53 nM	500 nM

4.1	32 nM	330 nM
4.2	93 nM	210 nM
4.11	720 nM	-
4.18	1 μ M	49 %
4.20	280 nM	1 μ M

[0400]

[0401]