



등록특허 10-2667385



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월21일
(11) 등록번호 10-2667385
(24) 등록일자 2024년05월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 405/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 233/64 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7012860
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월05일
심사청구일자 2021년10월05일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월04일
- (65) 공개번호 10-2018-0095797
- (43) 공개일자 2018년08월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/055521
- (87) 국제공개번호 WO 2017/062468
국제공개일자 2017년04월13일
- (30) 우선권주장
62/238,629 2015년10월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2016057658 A1
WO2014165827 A1
KR1020190098760 A

- (73) 특허권자
미토브리지, 임크.
미국 02138 매사추세츠주 케임브리지 스위트 200
매사추세츠 애비뉴 1030
솔크 인스티튜트 포 바이올로지칼 스터디즈
미국 캘리포니아 92037-1002 라졸라 노쓰 토리 파
인즈 로드 10010
- (72) 발명자
다운즈, 마이클
미국 92037 캘리포니아주 라졸라 노쓰 토리 파인
즈 10010 더 솔크 인스티튜트 포 바이올로지칼 스
터디즈
에반스, 로널드, 웨.
- (74) 대리인
정운특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

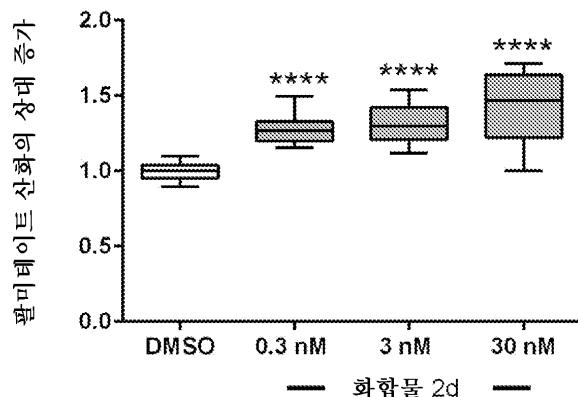
심사관 : 성다은

- (54) 발명의 명칭 PPAR 효능제, 화합물, 제약 조성물, 및 그의 사용 방법

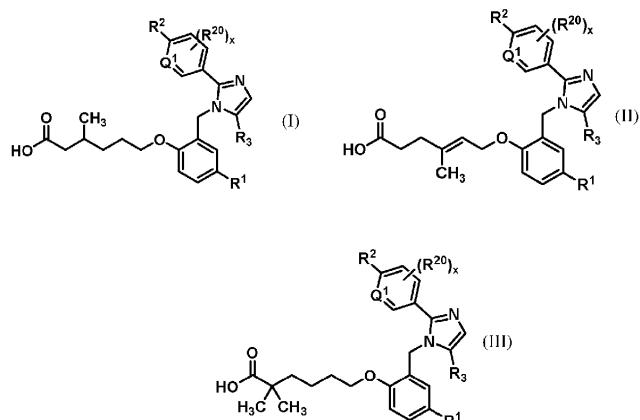
(57) 요약

PPAR δ 활성을 증가시키는 데 유용한 화합물 I, II 또는 III 및 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 화합
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



불 및 조성물은 PPAR δ 관련 질환 (예를 들어, 근육 질환, 혈관 질환, 탈수초성 질환, 및 대사 질환)의 치료에 유용하다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 405/10 (2013.01)

(72) 발명자

클루지. 아서

미국 01773 매사추세츠주 런던 피.온. 박스 6177

라구 바라트

미국 01720 매사추세츠주 앤턴 레식터 드라이브 21

미술관
만화노트

의복 이바라키께 쭈くな하시 미용키가으카 21

판나그카친 슬님 쿠마로

와니그나이, 우월, 우마르
와이드 500040 화이테리비아드 미안풀르 복리란 르드

번호 300049 하
作品内容

파타네, 마이클

미국 01810 매사추세츠주 앤도버 웨스트원드 토드
6

0 산파지다로 수

지도 500040 화이데카비도 미안포로 복귀란 루드

7

세나이아르, 라메쉬

인도 500049 하이데라바드 미야푸르 볼라람 로드

타카하시, 타이스케

일본 이바라키켄 쯔쿠바시 미유키가오카 21

[View Details](#)

(30) 우선권주장

62/243 263 2015년 10월 19일 미국(US)

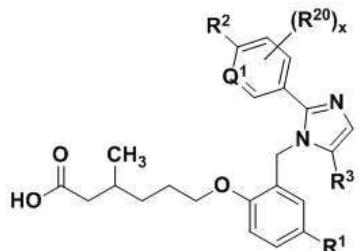
62/352 348 2016년06월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,



(I)

여기서:

R^1 은 수소, 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알콕시, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ -시클로알킬이고;

Q^1 은 CH_3 이고;

R^2 는 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, $-S(C_1-C_4$ -알킬), 또는 푸라닐이고, 여기서 푸라닐은 $-C_1-C_4$ -알킬로 임의로 치환될 수 있는 것이며;

x 는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고;

각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-CN$, 또는 $-C_1-C_4$ -알콕시이고; 및

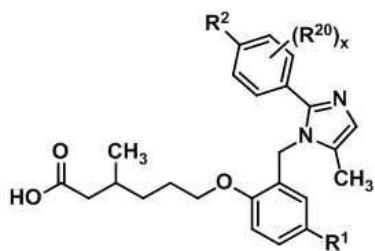
R^3 은 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$ 인,

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

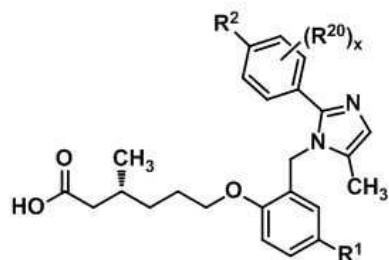


(Ia);

청구항 3

청구항 2에 있어서,

화학식 (Iaa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(Iaa);

청구항 4

청구항 1에 있어서,

R^2 는 할로겐, $-CH_3$, $-C_1$ -할로알킬, $-C_1$ -할로알콕시, $-SCH_3$, 또는 푸라닐이고, 여기서 푸라닐은 $-CH_3$ 으로 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

R^1 은 수소 또는 할로겐인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소 또는 할로겐인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

청구항 2에 있어서,

R^2 는 클로로, 비치환된 푸라닐, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 또는 $-SCH_3$ 인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

청구항 3에 있어서,

R^2 는 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$ 인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

R^2 는 $-CF_3$ 인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

R^1 은 수소 또는 플루오로인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

R^{20} 은 수소 또는 플루오로인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,

상기 화합물은 $(R)-3\text{-메틸}-6\text{-(2-((5\text{-메틸}-2\text{-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산인}$,

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염

청구항 13

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,

상기 화합물은 $(R)-3\text{-메틸}-6\text{-(2-((5\text{-메틸}-2\text{-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산인}$,

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,

상기 화합물은 $(R)-6\text{-(2-((2-(4-(푸란-2-일)페닐)-5\text{-메틸}-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3\text{-메틸헥산산인}$,

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며,

PPAR δ 관련 질환이 근육 구조 장애, 뉴런 활성화 장애, 근육 피로 장애, 근육 질량 장애, 미토콘드리아 질환, 베타 산화 질환, 대사 질환, 암, 혈관 질환, 안구 혈관 질환, 안근육 질환, 또는 신질환이며,

근육 구조 장애가 베스템 근병증, 중심핵병, 선천성 섬유형 불균형, 원위 근육 이영양증 (MD), 뒤시엔느 & 베커 MD, 에머리-드레이풀스 MD, 안면견갑상완 MD, 유리질소체 근병증, 지대 MD, 근육 나트륨 채널 장애, 근긴장성 연골발생장애, 근긴장성 이영양증, 근세관성 근병증, 네말린체 질환, 안인두 MD, 또는 복압성 요실금으로부터 선택되고;

뉴런 활성화 장애가 근위축성 측삭 경화증, 샤르코-마리-투스병, 길랑-바레 증후군, 램버트-이튼 증후군, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 신경 병변, 말초 신경병증, 척수성 근육 위축, 만기성 척골 신경 마비, 또는 독성 근신경 장애로부터 선택되고;

근육 피로 장애가 만성 피로 증후군, 당뇨병 (제I형 또는 제II형), 글리코겐 축적 질환, 섬유근육통, 프리드라이히 운동실조, 간헐성 과행, 지질 축적 근병증, MELAS, 뮤코폴리사카라이드증, 폼페병, 또는 갑상선중독성 근병증으로부터 선택되고;

근육 질량 장애가 악액질, 연골 퇴행, 뇌성 마비, 구획 증후군, 중대 질병 근병증, 봉입체 근염, 근육 위축 (불사용), 근육감소증, 스테로이드 근병증, 또는 전신 홍반성 루푸스이고;

미토콘드리아 질환이 알페병, CPEO-만성 진행성 외안근마비, 컨스-세이어 증후군 (KSS), 레베르 유전성 시신경병증 (LHON), MELAS-미토콘드리아 근병증, 뇌근병증, 락트산 산증, 및 졸중-유사 에피소드, MERRF-근간대성 간질 및 불균일-적색 근섬유 질환, NARP-신경원성 근육 약화, 운동실조, 및 색소성 망막염, 또는 피어슨 증후군으로부터 선택되고;

베타 산화 질환이 전신 카르니틴 수송체, 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 (CPT) II 결핍, 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (LCHAD 또는 VLCAD) 결핍, 삼중 기능성 효소 결핍증, 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (MCAD) 결핍, 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (SCAD) 결핍 또는 β -산화의 리보플라빈-반응성 장애 (RR-MADD)로부터 선택되고;

대사 질환이 고지혈증, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, HDL 저콜레스테롤혈증, LDL 고콜레스테롤혈증 및/또는 HLD 비-콜레스테롤혈증, VLDL 고단백혈증, 이상지단백혈증, 아포지단백질 A-I 저단백혈증, 아테롬성동맥경화증, 동맥 경화증 질환, 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 말초 순환 질환, 대사 증후군, 증후군 X, 비만, 당뇨병 (제I형 또는 제II형), 고혈당증, 인슐린 저항성, 글루코스 내성 장애, 고인슐린증, 당뇨병성 합병증, 심기능부전, 심근경색, 심근병증, 고혈압, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 지방간염 (NASH), 혈전증, 알츠하이머병, 신경변성 질환, 탈수초성 질환, 다발성 경화증, 부신 백질이영양증, 피부염, 건선, 여드름, 피부 노화, 털증, 염증, 관절염, 천식, 과민성 장 증후군, 케양성 결장염, 크론병, 또는 췌장염으로부터 선택되고;

암이 결장, 대장, 피부, 유방, 전립선, 난소, 또는 폐의 암이고;

혈관 질환이 말초 혈관 기능부전, 말초 혈관 질환, 간헐성 과행, 말초 혈관 질환 (PWD), 말초 동맥 질환 (PAD), 말초 동맥 폐쇄성 질환 (PAOD), 또는 말초 폐쇄성 동맥병증으로부터 선택되고;

안구 혈관 질환이 연령-관련 황반 변성 (AMD), 스타르가르트병, 고혈압성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 망막병증, 황반 변성, 망막 출혈, 또는 녹내장으로부터 선택되고;

안근육 질환이 사시, 진행성 외안근마비, 내사시, 외사시, 쿨절 및 조절 장애, 원시, 근시, 난시, 부동시, 노안, 조절 장애, 또는 내안근마비로부터 선택되고;

신질환이 사구체신염, 사구체경화증, 신증후군, 고혈압성 신경화증, 급성 신염, 재발성 혈뇨, 지속성 혈뇨, 만성 신염, 급속 진행성 신염, 급성 신장 손상, 만성 신부전, 당뇨병성 신병증, 또는 바터 증후군으로부터 선택된 것인, 제약 조성물.

청구항 16

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 PPAR δ 관련 질환 또는 상태는 뒤시엔느 근육 이영양증인, 제약 조성물.

청구항 17

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 PPAR δ 관련 질환 또는 상태는 만성 피로 증후군인, 제약 조성물.

청구항 18

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 PPAR δ 관련 질환 또는 상태는 급성 신장 손상인, 제약 조성물.

청구항 19

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 PPAR δ 관련 질환 또는 상태는 부신백질이영양증인, 제약 조성물.

청구항 20

제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물로서, 대상체에서 PPAR δ 관련 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것으로서, 상기 PPAR δ 관련 질환 또는 상태는 알페병, 만성 진행성 외안근마비(CPEO), 컨스-세이어 증후군 (KSS), 레베르 유전성 시신경병증 (LHON), MELAS-미토콘드리아 근병증, 뇌근병증, 락트산 산증, 및 콜중-유사

에피소드, 불균일-적색 근섬유 질환을 동반한 근간대성 간질(MERRF), 신경원성 근육 약화 - 운동실조 - 색소성 망막염(NARP), 또는 피어슨 증후군인, 제약 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 2015년 10월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/238,629; 2015년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/243,263; 및 2016년 6월 20일에 출원된 미국 가출원 번호 62/352,348을 우선권 주장한다. 이들 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 출원은 페옥시솜 증식자-활성화된 수용체 (PPAR), 특히 PPAR 델타 (PPAR δ)의 효능제, 및 1종 이상의 PPAR δ-관련 질환을 치료하거나 또는 예방하는 것과 같은 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 페옥시솜 증식자-활성화된 수용체 델타 (PPAR δ)는 미토콘드리아 생합성을 조절할 수 있는 핵 수용체이다. 본원에 참조로 포함된 PCT/2014/033088에 제시된 바와 같이, PPAR δ의 활성을 조정하는 것은 질환, 발달 지체, 및 미토콘드리아 기능장애와 관련된 증상, 예컨대 알페병, MERRF-근간대성 간질 및 불균일-적색 근섬유 질환, 피어슨 증후군 등의 치료에 유용하다. PPAR δ 활성의 조정은 다른 상태, 예컨대 근육 질환, 탈수초성 질환, 혈관 질환, 및 대사 질환의 치료에 효과적이다. 실제로, PPAR δ는 미토콘드리아 질환, 근육-관련 질환 및 장애, 및 다른 관련 상태의 치료 및 예방을 돋는 데 사용되는 화합물에 대한 중요한 생물학적 표적이다.

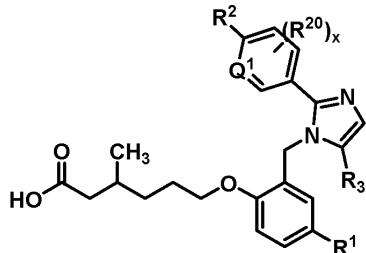
[0006] 따라서, 시험관내 및 생체내에서 PPAR δ를 효과적으로 및 확실하게 활성화시킬 수 있는 신규 화합물에 대한 관련 기술분야의 필요가 남아있다. 개선된 약동학적 특성 및 개선된 대사 안정성을 갖는 PPAR δ 활성화 화합물에 대한 필요가 또한 존재한다. 본 발명은 이들 및 다른 이러한 필요를 해결한다.

발명의 내용

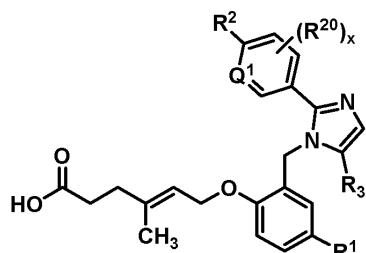
[0007] 특히, PPAR δ 활성을 증가시키는 데 유용한 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 특히, 질환, 발달 지체, 및 미토콘드리아 기능장애와 관련된 증상의 치료를 위해 PPAR δ의 활성을 조정하는 방법이 본원에 개시된다 (예를 들어, 실시예 1 참조). 예를 들어, 개시된 화합물 및 조성물은 미토콘드리아 질환, 예컨대 알페병, CPEO-만성 진행성 외안근마비, 컨스-세이어 증후군 (KSS), 레베르 유전성 시신경병증 (LHON), MELAS-미토콘드리아 근병증, 뇌근병증, 랙트산 산증, 및 졸중-유사 에피소드, MERRF-근간대성 간질 및 불균일-적색 근섬유 질환, NARP-신경원성 근육 약화, 운동실조, 및 색소성 망막염, 및 피어슨 증후군의 치료에 유용하다. 대안적으로, 개시된 화합물 및 조성물은 다른 PPAR δ-관련 질환, 예컨대 신질환, 근육 질환, 탈수초성 질환, 혈관 질환, 및 대사 질환의 치료에 유용하다. 예를 들어, 실시예 3은 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD) 근육 세포에서 미토콘드리아 생물발생 및 기능을 개선시키기 위한 화합물 2d의 용도를 기재한다. 실시예 4는 뒤시엔느 근육 이영양증의 마우스 모델에서 지구력 운동에 대한 능력을 증가시키기 위한 화합물 2d의 용도를 기

재한다. 실시예 5는 뒤시엔느 근육 이영양증의 마우스 모델에서 이영양성 근육 표현형을 감소시키기 위한 화합물 2d의 용도를 기재한다. 실시예 6은 래트에서 허혈-재판류 유발 신장 손상을 감소시키기 위한 화합물 2a, 2d, 및 2n의 경구 투여를 기재한다.

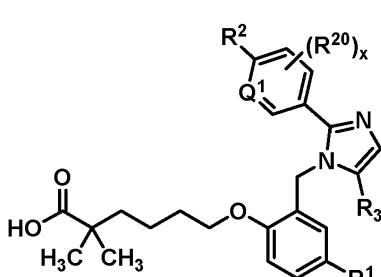
[0008] 한 실시양태에서, 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I);



(II); 또는



(III)

[0010]

[0011] 여기서:

[0012] R^1 은 수소, 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-CN$, C_1-C_4 -알콕시, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ -시클로알킬이고;

[0013]

Q^1 은 CH 또는 N이고;

[0014]

R^2 는 수소, 할로겐, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-C_3-C_6$ -시클로알킬, $-C_1-C_4$ -알콕시, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, $-S(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-SO_2(C_1-C_4\text{-알킬})$, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 아릴, 5-원 헤테로아릴, $- \equiv -R^{2A}$, $-O(CH_2)_mR^{2B}$, $-NH(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, 또는 $-C(O)(C_1-C_4\text{-알킬})$ 이며, 여기서 아릴 및 헤�테로아릴은 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알킬, 포르밀, 아세틸, 아세톡시, 또는 카르복시로 임의로 치환되고, 여기서 m 은 1, 2, 또는 3의 값을 갖는 정수이고;

[0015]

x는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고;

[0016]

R^{2A} 및 R^{2B} 는 각각 독립적으로 $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, 또는 $-C_3-C_6$ -시클로알킬이고;

[0017] 각각의 R²⁰은 독립적으로 수소, 할로겐, -C₁-C₄-알킬, -CN, 또는 -C₁-C₄-알콕시이고;

[0018] R³은 -CH₃ 또는 -CD₃이다.

[0019] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물의 제약 조성물이 또한 본원에 개시된다. 특정한 실시양태는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 1종 이상의 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물은 요법에, 예를 들어, 대상체에서 PPAR δ-관련 질환 또는 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0020] 또 다른 실시양태는 대상체에게 1종 이상의 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화합물(들)을 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여함으로써 대상체에서 PPAR δ-관련 질환 또는 상태를 치료하는 것을 포함한다.

[0021] PPAR δ-관련 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 1종 이상의 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 1종 이상의 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도가 또한 본원에 제공된다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환 또는 상태를 치료하는 데 사용하기위한 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 1종 이상의 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 지방산 산화가 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD) 환자 세포에서 화합물 2d 투여에 따라 증가한다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 2는 미토콘드리아 생물발생이 DMD 환자 세포에서 화합물 2d 처리에 따라 증가한다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 3은 DMD 모델 마우스 (mdx)의 트레드밀 러닝 거리가 화합물 2d에 따라 증가한다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 4는 병리상태 점수화된 괴사가 mdx 사두근에서 화합물 2d 처리에 따라 감소된다는 것을 나타내는 플롯이다.

도 5는 괴사 부위 크기가 mdx 마우스에서 화합물 2d 투여에 따라 감소된다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 6은 염증이 mdx 사두근 근육에서 화합물 2d 투여에 따라 감소된다는 것을 나타내는 플롯이다.

도 7은 사두근 근육 재생이 mdx 마우스에서 화합물 2d 투여에 따라 증가된다는 것을 나타내는 플롯이다.

도 8은 횡격막 근육 괴사가 mdx 마우스에서 화합물 2d 투여에 따라 감소된다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 9는 mdx 횡격막 근육이 건강한, 비-근이영양성 대조군 마우스 횡격막보다 더 섬유화되어 있다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 10은 화합물 2d 투여가 mdx 마우스 횡격막 섬유증을 감소시킨다는 것을 나타내는 그래프이다.

도 11은 급성 신장 손상의 래트 모델에서의 화합물 2a (도 11A), 화합물 2d (도 11B), 및 화합물 2n (도 11C)의 경구 투여의 치료 효과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 또한 퍼옥시솜 증식자-활성화된 수용체 베타 (PPAR-β) 또는 NR1C2 (핵 수용체 서브페밀리 1, 군 C, 구성원 2)로 공지된 퍼옥시솜 증식자-활성화된 수용체 엘타 (PPAR-δ)는 유전자의 발현을 조절하는 전사 인자로서 기능하는 핵 수용체 단백질을 지칭한다. PPAR δ의 리간드는 손상, 예컨대 골격근에 대한 손상 후 근모세포 증식을 촉진할 수 있다. PPAR δ (OMIM 600409) 서열은, 예를 들어 진뱅크(GenBank)® 서열 데이터베이스 (예를 들어, 수탁 번호 NP_001165289.1 (인간, 단백질), NP_035275 (마우스, 단백질), NM_001171818 (인간, 핵산) 및 NM_011145 (마우스, 핵산))로부터 공중 이용가능하다.

[0025] 본원에서, 어구 "PPAR δ 효능제"는 PPAR δ의 활성을 증가시키는 물질을 지칭한다. 물질은 물질을 PPAR δ를 발현하는 세포와 접촉시키고, 그의 PPAR δ 와의 결합을 검출하고 이어서 PPAR δ의 활성화의 지시자로서 역할을 하는 신호를 검출함으로써 그의 PPAR δ 효능제 활성에 대해 시험될 수 있다.

[0026] 정의

- [0027] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티, 예컨대 "알콕시", "할로알킬", "할로알콕시", "시클로알킬" 등의 일부로서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 지방족 칙체 또는 분지체 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬 기는 전형적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지며, 즉, C_1-C_4 -알킬이다. 본원에 사용된 바와 같은 " C_1-C_4 -알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 선형 또는 분지형 배열로 갖는 라디칼을 의미하고, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.
- [0028] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미하고, -0-알킬에 의해 나타내어진다. 예를 들어, " C_1-C_4 -알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시 및 부톡시를 포함한다.
- [0029] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는, 경우에 따라, 1개 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 알킬 또는 알콕시를 의미한다. 예를 들어, " C_1-C_4 -할로알킬"은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 디클로로에틸 및 클로로프로필을 포함하고, " C_1-C_4 -할로알콕시"는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 브로모메톡시, 플루오로에톡시, 디플루오로에톡시, 디클로로에톡시 및 클로로프로포록시를 포함한다.
- [0030] 용어 "할로겐"은 플루오린 또는 플루오로 (F), 염소 또는 클로로 (Cl), 브로민 또는 브로모 (Br), 또는 아이오딘 또는 아이오도 (I)를 의미한다.
- [0031] "아릴"의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐 및 인데닐을 포함한다.
- [0032] "시클로알킬"은 3-12원 포화 지방족 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이는 모노시클릭, 비시클릭 (예를 들어, 가교 또는 융합된 비시클릭 고리), 또는 트리시클릭일 수 있다. 예를 들어, 모노시클릭 C_3-C_6 -시클로알킬은 모노시클릭 고리에 배열된 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 예를 들어, " C_3-C_6 -시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0033] "5- 또는 6-원 헤테로사이클"은 모노시클릭 고리에 배열된 5 또는 6개의 고리 원자 (1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 포함함)를 갖는 라디칼을 의미한다. "5- 또는 6-원 헤테로사이클"의 예는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 디히드로이미다졸, 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 디히드로페리디닐, 디히드로페리미디닐, 디히드로티오페닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로이미다졸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로페라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로페리디닐, 테트라히드로페리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 및 테트라히드로티오피라닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0034] "5-원 헤테로아릴"은 탄소 및 적어도 1개 (전형적으로 1 내지 3개, 보다 전형적으로 1 또는 2개)의 헤테로원자 (예를 들어, 산소, 질소 또는 황)로부터 선택된 5개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 고리계를 의미한다. 전형적인 예는 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 예컨대 피롤릴, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴 등이다.
- [0035] 기가 "치환된" 것으로 기재된 경우에, 비-수소 치환기가 수소 대신에 치환기의 탄소, 황 또는 질소 상에 존재한다. 따라서, 예를 들어, 치환된 알킬은 적어도 1개의 비-수소 치환기가 수소 대신에 알킬 치환기 상에 존재하는 알킬이다. 예시하면, 모노플루오로알킬은 1개의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이고, 디플루오로알킬은 2개의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이다. 1개 초과의 치환이 치환기 상에 존재하는 경우에, 각각의 비-수소 치환기는 (달리 언급되지 않는 한) 동일하거나 또는 상이할 수 있다는 것이 인식되어야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 제공된 화합물 및 정의는 허용불가능한 치환기 패턴 (예를 들어, 5개의 상이한 기로 치환된 메틸 등)을 포함하지 않는다는 것을 인식할 것이다. 이러한 허용불가능한 치환 패턴은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 명백하게 인식된다.
- [0036] 1개 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 단지 그의 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 입체이성질체는 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 그의 라세미체 및 혼합물을 포함한다. 용어 "기하 이성질체"는 적어도 1개의 이중 결합을 가지며, 여기서 이중 결합(들)은 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐 (E), 및 주잠멘 (Z) 형태뿐만 아니라 그의 혼합물로 존재할 수 있는 것인 화합물을 지칭한다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 또

는 구조에 의해 도시된 경우에, 명칭 또는 구조가 1종 이상의 가능한 입체이성질체, 또는 기하 이성질체를 포함하거나, 또는 포함된 입체이성질체 또는 기하 이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0037] 기하 이성질체가 명칭 또는 구조에 의해 도시된 경우에, 명명되거나 또는 도시된 기하 이성질체의 기하 이성질체 순도가 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9% 순수한 것으로 이해되어야 한다. 기하 이성질체 순도는 혼합물 중 명명되거나 또는 도시된 기하 이성질체의 중량을 혼합물 중 모든 기하 이상질체의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0038] 라세미 혼합물은 50%는 1종의 거울상이성질체이고 50%는 대응하는 거울상이성질체인 것을 의미한다. 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물이 키랄 중심의 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 또는 도시된 경우에, 명칭 또는 구조가 둘 다의 가능한 거울상이성질체 형태 (예를 들어, 둘 다의 거울상이성질체적으로-순수한, 거울상이성질체적으로-풍부한 또는 라세미)의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물이 키랄 중심의 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 또는 도시된 경우에, 명칭 또는 구조가 모든 가능한 부분입체이성질체 형태 (예를 들어, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체적으로 풍부한 및 1종 이상의 부분입체이성질체의 등몰 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물))의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0039] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 복합체로서의 결정화, 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 부분입체이성질체적으로- 또는 거울상이성질체적으로-순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0040] 화합물이 단일 거울상이성질체를 나타내는 명칭 또는 구조에 의해 지정된 경우에, 달리 나타내지 않는 한, 화합물은 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9% 광학적으로 순수하다 (또한 "거울상이성질체적으로 순수하다"로 지칭됨). 광학 순도는 혼합물 중 명명되거나 또는 도시된 거울상이성질체의 중량을 혼합물 중 두 거울상이성질체의 총 중량으로 나눈 것이다.

[0041] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 또는 도시되고, 명명되거나 또는 도시된 구조가 1종 초과의 입체이성질체를 포함하는 경우에 (예를 들어, 부분입체이성질체 쌍에서와 같음), 포함된 입체이성질체 중 1종 또는 포함된 입체이성질체의 임의의 혼합물이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 명명되거나 또는 도시된 입체이성질체의 입체이성질체 순도가 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9%이라는 것이 추가로 이해되어야 한다. 이 경우의 입체이성질체 순도는 혼합물 중 명칭 또는 구조에 의해 포함된 입체이성질체의 총 중량을 혼합물 중 모든 입체이성질체의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0042] 본원에 개시된 화합물의 제약상 허용되는 염이 본 발명의 교시에 포함된다. 개시된 화합물은 염기성 아민 기를 갖고, 따라서 제약상 허용되는 산(들)과의 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 적합한 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 (예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 질산, 및 황산)의 및 유기 산 (예컨대, 예를 들어, 아세트산, 벤젠솔폰산, 벤조산, 메탄솔폰산, 및 p-톨루엔솔폰산)의 염을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서 산 부가염은 헤미술레이트 염이다. 산성 기 예컨대 카르복실산을 갖는 본 발명의 교시의 화합물은 제약상 허용되는 염기(들)와 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 (예컨대 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예컨대 마그네슘 및 칼슘 염) 및 유기 염기 염 (예컨대 메글루민 염)을 포함한다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 및 알레르기 반응 없이 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하는 데 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 제약 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르지(S. M. Berge) 등은 문헌 [J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19]에서 약리학상 허용되는 염을 기재한다.

[0044] 본 발명의 화합물의 중성 형태는 그의 상응하는 염으로부터 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리함으로써 재생된다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 중 용해도가 다양한 염 형태와 상이할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 중성 형태가 또한 본 발명에 포함된다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 목적하는 부위로의 조성물의 전달을 가능하게 하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 관절내 (관절에서), 정맥내, 근육내, 종양내, 피내, 복강내, 폐하, 경구, 국소, 척수강내, 흡입, 경피, 직장으로 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 작용제 및 방법에 사용될 수 있는 투여 기술은 예를 들어, 문헌 [Goodman and Gilman, The

Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa]에서 발견된다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "공-투여", "조합되어 투여된", 및 그의 문법적 등가물은 단일 대상체에게의 2종 이상의 치료제의 투여를 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제가 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 또는 상이한 시점에서 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서 1종 이상의 본원에 기재된 화합물은 다른 작용제와 공-투여될 것이다. 이들 용어는 작용제 둘 다 및/또는 그의 대사물이 동시에 대상체에 존재하도록 하는 대상체에게의 2종 이상의 작용제의 투여를 포괄한다. 이들은 개별 조성물로의 동시 투여, 상이한 시점에서의 개별 조성물로의 투여, 및/또는 작용제 둘 다가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 다른 작용제(들)는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 다른 작용제(들)는 조성물로 혼합된다.

[0047] 일반적으로, 유효량의 본원에 교시된 화합물은 다양한 인자, 예컨대 주어진 약물 또는 화합물, 제약 제제, 투여 경로, 질환 또는 장애의 유형, 치료될 대상체 또는 숙주의 정체성 등에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다. 유효량의 본 발명의 교시의 화합물은 통상의 기술자에 의해 관련 기술분야에 공지된 상용 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0048] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 대상체에게 투여될 때 임상 결과, 예를 들어, 대조군과 비교하여 대상체에서 치료되는 상태의 증상의 억제, 저해 또는 감소를 포함하는 유익하거나 또는 목적하는 결과를 일으키는 양을 의미한다. 예를 들어, 치료 유효량은 단위 투여 형태 (예를 들어, 1일에 1 mg 내지 약 50 g, 예를 들어, 1일에 1 mg 내지 약 5 그램)로 주어질 수 있다.

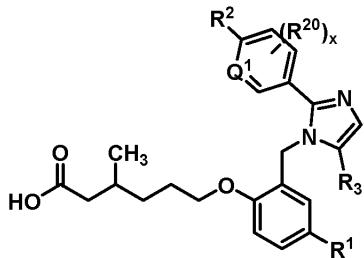
[0049] 특정한 투여 방식 및 투여 요법은 사례의 특성 (예를 들어, 대상체, 질환, 수반된 질환 상태, 특정한 치료, 및 치료가 예방적인지 여부)을 고려하여 담당 임상의에 의해 선택될 것이다. 치료는 수일 내지 수개월, 또는 심지어 수년의 기간에 걸친 1일마다 또는 수일마다 또는 1일마다보다 적은 (예컨대 1주마다 또는 1개월마다 등) 용량을 수반할 수 있다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 안내를 위해 개시된 PPAR 효능제를 사용하여 PPAR δ 관련 질환을 치료하기 위한 승인된 조성물의 투여량을 살펴 적절한 및/또는 등가 용량을 바로 인식할 것이다.

[0050] "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간이지만, 또한 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이 등), 가축 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)일 수 있다.

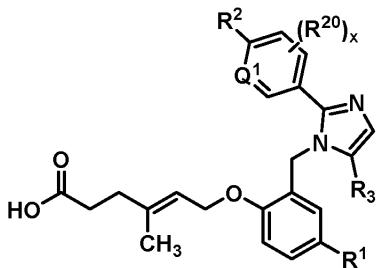
[0051] "제약상 허용되는 부형제" 및 "제약상 허용되는 담체"는 활성제의 제제화 및/또는 대상체에의 투여 및/또는 대상체에 의한 흡수를 보조하는 물질을 지칭하고 대상체에 대한 유의한 독성학적 유해 효과를 유발하지 않으면서 본 개시내용의 조성물 중에 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 및 부형제의 비제한적 예는 물, NaCl, 생리 염수 용액, 락테이트화 링거액, 정상 수크로스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 코팅, 감미제, 향미제, 염 용액 (예컨대 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 허드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 색소 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우에, 본원에 제공된 화합물과 유해하게 반응하지 않거나 또는 그의 활성을 방해하지 않는 보조제 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다른 제약 담체 및 부형제가 개시된 화합물과 함께 사용하는 데 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0052] 본 발명의 화합물

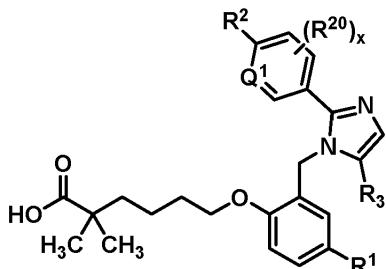
[0053] 화학식 (I), (II), 또는 (III)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 실시양태가 본원에 개시된다:



(I);



(II); 또는



(III)

[0054]

여기서:

[0056] R^1 은 수소, 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알콕시, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, 또는 $-C_3-C_6$ -시클로알킬이고;

[0057] Q^1 은 CH 또는 N이고;

[0058] R^2 는 수소, 할로겐, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, $-C_3-C_6$ -시클로알킬, $-C_1-C_4$ -알콕시, $-C_1-C_4$ -할로알콕시, $-S(C_1-C_4$ -알킬), $-SO_2(C_1-C_4$ -알킬), 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 아릴, 5-원 헤테로아릴, $\equiv R^{2A}$, $-O(CH_2)_mR^{2B}$, $-NH(C_1-C_4$ -알킬), $-N(C_1-C_4$ -알킬)₂, 또는 $-C(O)(C_1-C_4$ -알킬)이며, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -알킬, 포르밀, 아세틸, 아세톡시, 또는 카르복시로 임의로 치환되고, 여기서 m 은 1, 2, 또는 3의 값을 갖는 정수이고;

[0059] x는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고;

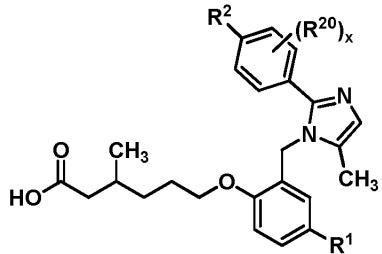
[0060] R^{2A} 및 R^{2B} 는 각각 독립적으로 $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -할로알킬, 또는 $-C_3-C_6$ -시클로알킬이고;

[0061] 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 할로겐, $-C_1-C_4$ -알킬, $-CN$, 또는 $-C_1-C_4$ -알콕시이고;

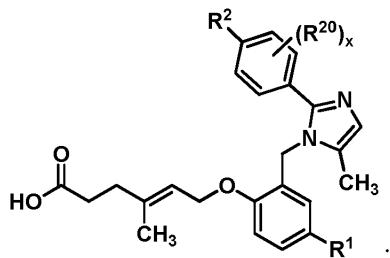
[0062] R^3 은 CH_3 또는 CD_3 이다.

[0063] 제1 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 구조를 가지며, 여기서 R^3 은 CH_3^o 이고, 나머지 가변기는 상기 정의된 바와 동일하다.

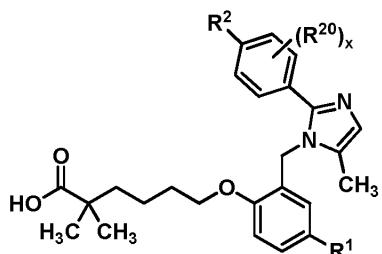
[0064] 제2 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ia), (IIa), 또는 (IIIa)의 구조:



(Ia);



(IIa); 또는



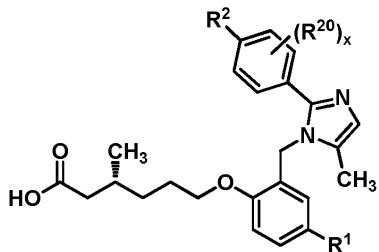
(IIIa)

[0065]

또는 그의 제약상 허용되는 염을 가지며, 여기서 가변기는 화학식 (I), (II), 및 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0067]

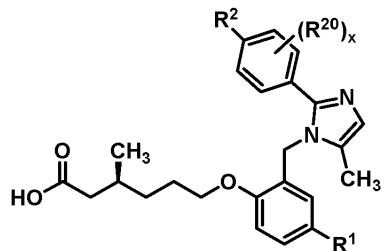
제3 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Iaa)의 구조:



(Iaa)

[0068]

[0069] 또는, 대안적으로, 화학식 (Iaa')의 구조:

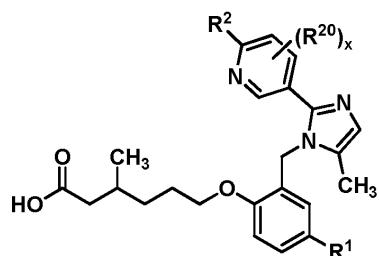


(Iaa')

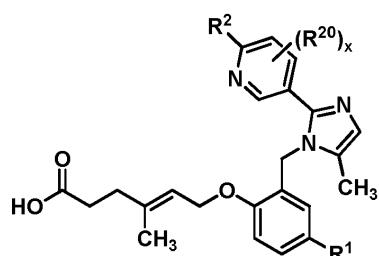
[0070]

또는 그의 제약상 허용되는 염을 가지며, 여기서 가변기는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

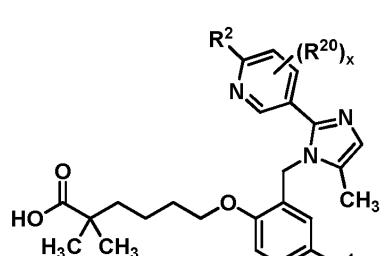
[0072] 제4 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib), (IIb) 또는 (IIIb)의 구조:



(Ib);



(IIb); 또는



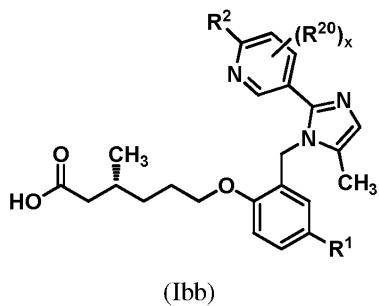
(IIIb)

[0074]

또는 그의 제약상 허용되는 염을 가지며, 여기서 가변기는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

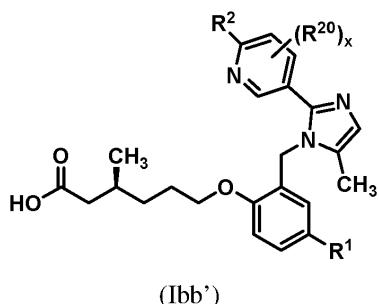
[0076]

제5 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ibb)의 구조:



[0077]

또는, 대안적으로, 화학식 (Ibb')의 구조:



[0079]

또는 그의 제약상 허용되는 염을 가지며, 여기서 가변기는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0081]

제6 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 할로겐, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-할로알킬, -C₁-C₄-할로알콕시, -S(C₁-C₄-알킬), 또는 푸라닐이고, 여기서 푸라닐은 -C₁-C₄-알킬로 임의로 치환될 수 있고; 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0082]

제7 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 할로겐, -CH₃, -C₁-할로알킬, -C₁-할로알콕시, -SCH₃, 또는 푸라닐이고, 여기서 푸라닐은 -CH₃으로 임의로 치환될 수 있고; 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0083]

제8 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 할로겐, -CH₃, -C₁-할로알킬, -C₁-할로알콕시, 또는 -SCH₃이고, 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0084]

제9 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 클로로, 비치환된 푸라닐, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, 또는 -SCH₃이고, 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0085]

제10 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 -CF₃ 또는 -OCF₃이고, 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0086]

제11 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R²는 -CF₃이고, 가변기의 나머지는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0087]

제12 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R¹은 수소 또는 할로겐이고; 가변기의 나머지는 제1, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 또는 제11 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0088] 제13 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R^1 은 수소 또는 플루오로이고; 가변기의 나머지는 제1, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 또는 제11 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0089] 제14 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소 또는 할로겐이고; 가변기의 나머지는 제1, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 또는 제13 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0090] 제15 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb), 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R^{20} 은 수소 또는 플루오로이고; 가변기의 나머지는 제1, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 또는 제13 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0091] 제16 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Iaa) 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R^1 은 수소 또는 플루오로이고, R^2 는 C_1-C_4 -할로알킬 또는 C_1-C_4 -할로알콕시이고, R^{20} 은 수소이고, x 는 1의 값을 갖는 정수이다.

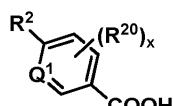
[0092] 제17 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Iaa) 또는 (Ibb) 중 어느 하나의 구조를 가지며, 여기서 R^1 은 수소이고, R^2 는 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{20} 은 수소이고, x 는 1의 값을 갖는 정수이다.

[0093] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 출원의 예시 섹션에 도시된 화합물 중 어느 하나이고; 이들 화합물의 제약상 허용되는 염뿐만 아니라 중성 형태가 또한 본 발명에 포함된다. 구체적으로, 개시된 실시양태는 실시예 2a-2u에 도시된 화합물 중 어느 하나에 관한 것이고; 이들 화합물의 제약상 허용되는 염뿐만 아니라 중성 형태가 또한 개시된 실시양태에 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 개시된 실시양태는 화합물 2a-2u 중 어느 하나에 관한 것이고; 이들 화합물의 제약상 허용되는 염뿐만 아니라 중성 형태가 또한 개시된 실시양태에 포함된다.

[0094] 본 발명의 또 다른 실시양태는 본원에 개시된 화합물의 수화물 또는 다른 용매화물, 예컨대 에탄올레이트, 및 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물 중 어느 하나 또는 그의 제약상 허용되는 염의 결정 다형체 물질이다.

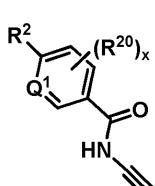
[0095] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법

[0096] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물을 제조하는 방법이 개시된다. 일반적으로, R^3 이 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물을



(IV)

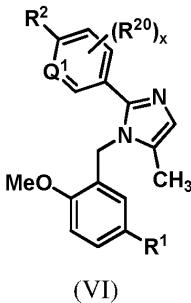
[0097] 프로프-2-인-1아민과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을



(V)

[0100] 제공함으로써 제조될 수 있다.

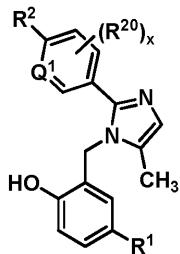
[0101] 화학식 (V)의 화합물을 후속적으로 2-메톡시벤질아민과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 제공할 수 있다.



(VI)

[0102]

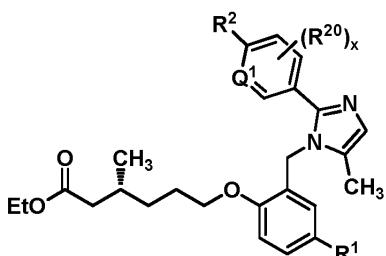
[0103] 이어서 화학식 (IV)의 화합물을 탈메틸화 조건에 적용하여 화학식 (VII)의 화합물을 제공할 수 있다.



(VII)

[0104]

[0105] 화학식 (VII)의 화합물을 (R)-에틸 6-브로모-3-메틸헥사노에이트와 반응시켜 화학식 (VIII)의 화합물을 제공할 수 있다.



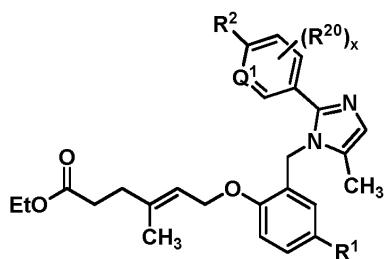
(VIII)

[0106]

[0107] 후속적으로, 화학식 (VII)의 화합물을 가수분해 조건에 적용하여 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0108]

유사하게, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을 (E)-에틸 6-브로모-4-메틸헥스-4-에노에이트와 반응시켜 화학식 (IX)의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.



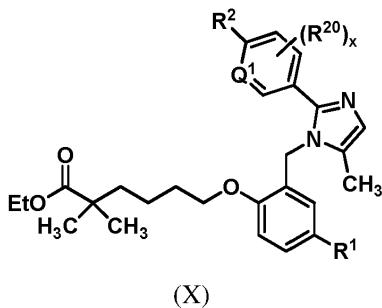
(IX)

[0109]

[0110] 화학식 (IX)의 화합물의 후속 가수분해는 화학식 (II)의 화합물을 제공한다.

[0111]

마찬가지로, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을 (E)-에틸 6-브로모-2,2-디메틸헥스-4-에노에이트와 반응시켜 화학식 (X)의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.



[0112]

화학식 (X)의 화합물의 후속 가수분해는 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.

[0114]

예시적인 화학식 (I), (II), 및 (III)의 화합물을 제조하는 상세한 합성 프로토콜은 실시예 2a-2u에 제시된다.

[0115]

치료 방법

[0116]

대상체에서 PPAR δ-관련 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 1종 이상의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0117]

한 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 미토콘드리아 질환이다. 미토콘드리아 질환의 예는 알페병, CPEO-만성 진행성 외안근마비, 컨스-세이어 증후군 (KSS), 레베르 유전성 시신경병증 (LHON), MELAS-미토콘드리아 근병증, 뇌근병증, 락트산 산증, 및 졸중-유사 에피소드, MERRF-근간대성 간질 및 불균일-적색 근섬유 질환, NARP-신경 원성 근육 약화, 운동실조, 및 색소성 망막염, 및 피어슨 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0118]

다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 혈관 질환 (예컨대 심혈관 질환 또는 혈류 장애 또는 부적절한 혈류를 나타내는 조직에서의 혈관화의 증가로부터 이익을 얻을 임의의 질환)이다. 다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 근육 질환, 예컨대 근육 이영양증이다. 근육 이영양증의 예는 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증, 지대 근육 이영양증, 선천성 근육 이영양증, 안면견갑상완 근육 이영양증, 근긴장성 근육 이영양증, 안인두 근육 이영양증, 원위 근육 이영양증, 및 에머리-드레이풀스 근육 이영양증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0119]

일부 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환 또는 상태는 탈수초성 질환, 예컨대 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스병, 펠리제우스-메르츠바허병, 뇌척수염, 시신경척수염, 부신백질이영양증, 또는 길랑-바레 증후군이다.

[0120]

다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 대사 질환이다. 대사 질환의 예는 비만, 고트리글리세리드혈증, 고지혈증, 저알파지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지혈증, 증후군 X, 및 제II형 당뇨병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0121]

또 다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 근육 구조 장애이다. 근육 구조 장애의 예는 베스템 근병증, 중심핵병, 선천성 섬유형 불균형, 원위 근육 이영양증 (MD), 뒤시엔느 & 베커 MD, 에머리-드레이풀스 MD, 안면견갑상완 MD, 유리질소체 근병증, 지대 MD, 근육 나트륨 채널 장애, 근긴장성 연골이영양증, 근긴장성 이영양증, 근세관성 근병증, 네말린체 질환, 안인두 MD, 및 복압성 요실금을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0122]

또 다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 뉴런 활성화 장애이다. 뉴런 활성화 장애의 예는 근위축성 측삭 경화증, 샤르코-마리-투스병, 길랑-바레 증후군, 램버트-이튼 증후군, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 신경 병변, 말초 신경병증, 척수성 근육 위축, 만기성 척골 신경 마비, 및 독성 근신경 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0123]

다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 근육 피로 장애이다. 근육 피로 장애의 예는 만성 피로 증후군, 당뇨병 (제I형 또는 제II형), 글리코겐 축적 질환, 섬유근육통, 프리드라이히 운동실조, 간헐성 파행, 지질 축적 근병증, MELAS, 뮤코폴리사카라이드증, 폼페병, 및 갑상선증독성 근병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0124]

일부 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 근육 질량 장애이다. 근육 질량 장애의 예는 약액질, 연골 퇴행, 뇌성 마비, 구획 증후군, 중대 질병 근병증, 봉입체 근염, 근육 위축 (불사용), 근육감소증, 스테로이드 근병증, 및 전신 홍반성 루푸스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0125]

다른 실시양태에서, PPAR δ-관련 질환은 베타 산화 질환이다. 베타 산화 질환의 예는 전신 카르니틴 수송체, 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 (CPT) II 결핍, 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (LCHAD 또는 VLCAD) 결핍, 삼중기능성 효소 결핍, 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (MCAD) 결핍, 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 (SCAD)

결핍, 및 β -산화의 리보플라빈-반응성 장애 (RR-MADD)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0126] 일부 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 혈관 질환이다. 혈관 질환의 예는 말초 혈관 기능부전, 말초 혈관 질환, 간헐성 파행, 말초 혈관 질환 (PWD), 말초 동맥 질환 (PAD), 말초 동맥 폐쇄성 질환 (PAOD), 및 말초 폐쇄성 동맥병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0127] 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 안구 혈관 질환이다. 안구 혈관 질환의 예는 연령-관련 황반 변성 (AMD), 스타르가르트병, 고혈압성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 망막병증, 황반 변성, 망막 출혈, 및 녹내장을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 안근육 질환이다. 안근육 질환의 예는 사시 (내사시/유주안 (wandering eye)/외사시 안근부전마비), 진행성 외안근마비, 내사시, 외사시, 굴절 및 조절 장애, 원시, 근시, 난시, 부동시, 노안, 조절 장애, 또는 내안근마비를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 대사 질환이다. 대사 장애의 예는 고지혈증, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, HDL 저콜레스테롤혈증, LDL 고콜레스테롤혈증 및/또는 HLD 비-콜레스테롤혈증, VLDL 고단백혈증, 이상지단백혈증, 아포지단백질 A-I 저단백혈증, 아테롬성동맥경화증, 동맥 경화증 질환, 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 말초 순환 질환, 대사 증후군, 증후군 X, 비만, 당뇨병 (제I형 또는 제II형), 고혈당증, 인슐린 저항성, 글루코스 내성 장애, 고인슐린증, 당뇨병성 합병증, 심기능부전, 심근경색, 심근병증, 고혈압, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 지방간염 (NASH), 혈전증, 알츠하이머병, 신경변성 질환, 탈수초성 질환, 재발성 경화증, 부신 백질이영양증, 피부염, 건선, 여드름, 피부 노화, 털증, 염증, 관절염, 천식, 과민성 장 증후군, 궤양성 결장염, 크론병, 및 췌장염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 암이다. 암의 예는 결장, 대장, 피부, 유방, 전립선, 난소, 및/또는 폐의 암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 허혈성 손상이다. 허혈성 손상의 예는 심장 허혈, 예컨대 심근경색; 뇌 허혈 (예를 들어, 급성 허혈성 출중; 뇌의 만성 허혈, 예컨대 혈관성 치매; 및 일과성 허혈 발작 (TIA); 장 허혈, 예컨대 허혈성 결장염; 사지 허혈, 예컨대 급성 팔 또는 하지 허혈; 피하 허혈, 예컨대 청색증 또는 괴저; 및 허혈성 기관 손상, 예컨대 허혈성 신장 손상 (IRI)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, PPAR δ -관련 질환은 신질환이다. 신질환의 예는 사구체신염, 사구체경화증, 신증후군, 고혈압성 신경화증, 급성 신염, 재발성 혈뇨, 지속성 혈뇨, 만성 신염, 급속 진행성 신염, 급성 신장 손상 (또한 급성 신부전으로 공지됨), 만성 신부전, 당뇨병성 신병증, 또는 바터 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 참조로 포함된 PCT/US2014/033088은 PPAR δ 의 유전적 및 약리학적 활성화가 급성 열 손상 마우스 모델에서 근육 재생을 촉진한다는 것을 입증한다. 따라서, 골격근의 재생 효율을 증진시키기 위한 치료 표적으로서의 PPAR δ 의 용도가 또한 제공된다.

[0133] 제약 조성물 및 그의 투여

[0134] 추가의 치료제

[0135] 1종 이상의 본원에 제공된 화합물 (예컨대 1, 2, 3, 4, 또는 5종의 이러한 화합물), 및 전형적으로 적어도 1종의 추가의 물질, 예컨대 부형제, 본 개시내용의 것 이외의 공지된 치료제, 및 그의 조합을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 일부 실시양태에서, 개시된 PPAR 효능제는 개시된 PPAR 효능제와 함께 유익한 활성을 갖는 것으로 공지된 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 PPAR 효능제, 예컨대 로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 및 그의 조합을 포함하는 티아졸리딘디온, 또는 술포닐우레아 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 톨부타미드, 툴라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리속세피드, 글리센티드, 글리보르누리드, 글리벤클라미드, 글리퀴돈 글리메피리드, 글리클라지드 및 이들 화합물의 제약상 허용되는 염, 또는 무라글리타자르, 파르글리타자르, 나베글리타자르, 네토글리타존, 리보글리타존, K-111, GW-677954, (-)-할로페네이트, 산, 아라키돈산, 클로피브레이트, 켐피브로질, 페노피브레이트, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 메바스타틴, 플루바스타틴, 인도메타신, 페노프로펜, 이부프로펜, 및 이들 화합물의 제약상 허용되는 염과 조합되어 투여될 수 있다.

[0136] 한 실시양태에서, 개시된 화합물은 덱스암페타민, 암페타민, 마진돌 또는 웬테르민과 조합되어 투여될 수 있고; 항-염증 효과를 갖는 의약과 조합되어 투여될 수 있다.

- [0137] 추가로, 대사 상태의 치료에 사용되는 경우에, 본원에 제공된 제약 조성물은 대사 이상 또는 장애에 대한 유리한 효과를 갖는 1종 이상의 약리학상 활성 물질과의 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시된 제약 조성물은 대사 및 심혈관 질환을 치료하기 위한 RXR 효능제, 혈액 글루코스를 낮추는 의약; 항당뇨병제, 예컨대 인슐린 및 란투스, 아피드라, 및 다른 빠른-작용 인슐린을 포함하는 인슐린 유도체, 및 GLP-1 수용체 조정제; 이상지혈증을 치료하기 위한 활성 성분; 항아테롬성동맥경화 의약; 항비만제; 항염증 활성 성분; 악성 종양을 치료하기 위한 활성 성분; 항혈전 활성 성분; 고혈압을 치료하기 위한 활성 성분; 심부전을 치료하기 위한 활성 성분, 및 그의 조합과 조합되어 투여될 수 있다.
- [0138] 투여 방법
- [0139] 대상체에게 치료 유효량을 제공하기 위해 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 질환 및/또는 상태의 유형 및 중증도 및 대상체의 특징, 예컨대 전반적 건강, 연령, 성별, 체중, 및 약물에 대한 내성에 따라 달라질 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이를 및 다른 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 임의의 추가의 치료제(들)의 "치료 유효량"은 사용되는 약물의 유형에 따라 달라질 것이다. 적합한 투여량이 승인된 치료제에 대해 공지되어 있고 대상체의 상태, 치료될 상태(들)의 유형 및, 예를 들어, 문헌에 보고되고 문헌 [Physician's Desk Reference (57th ed., 2003)]에 권장된 투여량에 따라 사용되는 본 발명의 화합물의 양에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 조정될 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 단위 투여 형태 (예를 들어, 1일에 0.1 mg 내지 약 50 g)로 주어질 수 있다.
- [0140] 개시된 PPAR δ 효능제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구, 비강내 (예를 들어, 흡입), 경피, 국소, 경점막, 및 직장 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 예시적인 방법은 본원의 화합물 2a, 화합물 2d, 및 화합물 2n에 대해 제시된다 (실시예 6 참조). 본 발명의 화합물의 정맥내 투여를 위한 예시적인 방법은 본원에 참조로 포함된 미국 가출원 번호 62/404,390에 기재되어 있다.
- [0141] 정맥내 제제에 의한 치료제의 투여가 제약 산업에 널리 공지되어 있다. 정맥내 제제는 제약상 허용되는 용매 또는 용액, 예컨대 멀균수, 생리 염수 용액, 락테이트화 링거액, 또는 다른 염 용액 예컨대 링거액 중에 용해된 제약 활성제를 포함한다.
- [0142] 경구 제제는 전형적으로 압축 제제, 예를 들어, 정제 또는 환제의 형태로서 제조된다. 정제는, 예를 들어, 약 5-10%의 활성 성분 (예를 들어, 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 염); 약 80%의 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 및 결합제; 및 10%의 위 또는 장에서의 정제의 용이한 붕괴, 분해, 및 용해를 보장하는 화합물을 함유할 수 있다. 환제는 맛을 위장하기 위해 당, 바니시, 또는 왁스로 코팅될 수 있다.
- [0143] 실시예
- [0144] 실시예 1a
- [0145] PPAR δ 활성 스크린
- [0146] 세포 배양 및 형질감염: CV-1 세포를 DMEM+10% 목탄 스트리핑 FCS에서 성장시켰다. 형질감염에서 50-80%의 전면생장률이 주어지도록 세포를 형질감염 전날에 384-웰 플레이트 내로 시딩하였다. 제조업체 지침에 따라 퓨진 (FuGene) 형질감염 시약 (로슈(Roche))을 사용하여 웰당 0.64 마이크로그램 pCMX-PPAR엘타 LBD, 0.1 마이크로그램 pCMX.베타.Gal, 0.08 마이크로그램 pGLMH2004 리포터 및 0.02 마이크로그램 pCMX 공백터를 함유하는 총 0.8 g DNA로 형질감염시켰다. 세포를 48시간 동안 단백질을 발현시키도록 하고 이어서 화합물을 첨가하였다.
- [0147] 플라스미드: 인간 PPAR δ 를 사용하여 PPAR δ LBD를 PCR 증폭시켰다. PPAR δ 이소형의 증폭된 cDNA 리간드 결합 도메인 (LBD)은 (PPAR δ 아미노산 128에서 C-말단)이었고 단편을 프레임 내로 벡터 pCMX GAL에 서브클로닝하여 (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) 플라스미드 pCMX-PPAR엘타 LBD를 생성함으로써 효모 전사 인자 GAL4의 DNA 결합 도메인 (DBD)에 융합시켰다. 융합을 보장하는 것은 서열분석에 의해 검증되었다. pCMXMH2004 루시페라제 리포터는 최소 진핵 프로모터 하에 다중 카페의 GAL4 DNA 반응 요소를 함유한다 (Hollenberg and Evans, 1988). pCMX β Gal을 생성하였다.
- [0148] 화합물: 모든 화합물을 DMSO 중에 용해시키고 세포에 첨가 시 1:1000 희석하였다. 화합물을 0.001 내지 100 μ M의 범위의 농도에서 사중으로 시험하였다. 세포를 화합물로 24시간 동안 처리하고 이어서 루시페라제 검정하였다. 각각의 화합물을 적어도 2개의 별개의 실험에서 시험하였다.
- [0149] 루시페라제 검정: 시험 화합물을 포함하는 배지를 흡인하고 PBS로 세척하였다. 이어서 1 mM Mg⁺⁺ 및 Ca⁺⁺를 포

함하는 $50\text{ }\mu\text{l}$ PBS를 각각의 웰에 첨가하였다. 루시페라제 검정을 제조업체 지침에 따라 류라이트(LucLite) 키트 (팩커드 인스트루먼츠(Packard Instruments))를 사용하여 수행하였다. 발광을 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer Envision) 판독기 상에서 계수함으로써 정량화하였다. 3-갈락토시다제 활성을 측정하기 위해 각각의 형질감염 용해물로부터의 $25\text{ }\mu\text{l}$ 상청액을 새로운 384 마이크로플레이트로 옮겼다. 베타-갈락토시다제 검정을 프로메가(Promega)로부터의 키트를 사용하여 마이크로웰 플레이트에서 수행하고 퍼킨 엘머 엔비전 판독기에서 판독하였다. 베타-갈락토시다제 데이터를 사용하여 루시페라제 데이터를 정규화하였다 (형질감염 효율, 세포 성장 등).

[0150] 통계적 방법: 화합물의 활성은 비처리된 샘플과 비교하여 배수 유도로서 계산된다. 각각의 화합물에 대해 효능(최대 활성)은 PPAR δ 효능제인 GW501516과 비교하여 상대적인 활성으로서 제공된다. EC₅₀은 최대 관찰된 활성의 50%를 제공하는 농도이다. EC₅₀ 값을 그레프패드 프리즘(GraphPad PRISM) (그레프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 캘리포니아주 샌디에고)을 사용하는 비-선형 회귀를 통해 계산하였다.

[0151]

표 1. PPAR델타 활성 스크린

화합물	구조	분자량	PPAR 델타 전사활성화 EC ₅₀ (nM)
화합물 2a		476.50	1.00
화합물 2b		426.93	7.80
화합물 2c		458.54	3.70
화합물 2d		460.41	0.10
화합물 2e		474.47	0.20
화합물 2f		406.52	24.30
화합물 2g		410.48	39.00
화합물 2h		492.50	3.50
화합물 2i		458.95	18.80
화합물 2j		444.93	0.80

[0152]

화합물	구조	분자량	PPAR 엘타 전사활성화 EC50 (nM)
화합물 2k		478.47	6.60
화합물 2l		458.50	13.50
화합물 2m		490.51	0.50
화합물 2n		461.49	4.40
화합물 2o		442.50	9.90
화합물 2p		438.58	13.10
화합물 2q		473.51	14.30
화합물 2s		460.41	18
화합물 2t		461.49	227
비교 화합물 1		446.18	0.10

[0153]

화합물	구조	분자량	PPAR 엘타 전사활성화 EC50 (nM)
비교 화합물 2		447.18	3.80

[0154]

본 발명의 특정 화합물은 PPAR δ 의 효능작용 활성 및 PPAR δ 에 대한 선택성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 비교 화합물과 비교하여 개선된 클리어런스를 나타낸다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 비교 화합물과 비교하여 낮은 hERG 억제를 나타낸다.

[0156]

실시예 1b

[0157]

약동학적 (PK) 스크리닝 (I.V.)

[0158]

본 실시예에서, 수컷 CD1 마우스에서의 본원에 개시된 여러 PPAR δ 효능제의 정맥내 PK 프로파일을 결정하였다. 유사한 방법을 사용하여 본원에 제공된 다른 화합물을 분석할 수 있다. 모든 화합물을, 2c에 대한 비교 화합물

을 3 mg/kg (i.v.)으로 투여한 것을 제외하고는, 하기 언급된 바와 같이 1 mg/kg (i.v.)으로 CD1 마우스에게 개별적으로 투여하였다.

실시예 번호	구조	I.V. (1 mg/kg 용량)		비교 구조	I.V. (1 mg/kg 용량)	
		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/분/ kg)		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/분/ kg)
2a		낮음	33		높음	185
2b		낮음	22	---	--	--
2c		낮음	73		높음	270*
2d		낮음	25		낮은 노출 테이터로 인해 측정될 수 없음	
2e		낮음	70		높음	185

실시예 번호	구조	I.V. (1 mg/kg 용량)		비교 구조	I.V. (1 mg/kg 용량)	
		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/분/ kg)		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/ $\frac{1}{kg}$)
2f		--	--	---	--	--
2g		--	--	---	--	--
2h		낮음	25	---	--	--
2i		--	--	---	--	--
2j		낮음	38	---	--	--
2k		낮음	17	---	--	--

[0160]

실시예 번호	구조	I.V. (1 mg/kg 용량)		비교 구조	I.V. (1 mg/kg 용량)	
		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/분/ kg)		높은 또는 낮은 CL	CL (mL/분/ kg)
2l		--	--	---	--	--
2m		낮음	85	---	--	--
2n		낮음	62		낮은 노출 데이터로 인해 측정될 수 없음	
2o		--	--	---	--	--
2p		--	--	---	--	--
2q		낮음	11	---	--	--

[0161]

[0162] *3 mg/kg i.v. 용량

[0163] 높은 또는 낮은 클리어런스 (CL) 값을 마우스에서 간 혈류에 대해 보고된 값 (CL= 85 mL/분/kg)에 기초하여 배정하였다. 혈장 CL 값을 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 투여 후 CD-1 마우스에서의 화합물의 i.v. 약동학적 프로파일로부터 수득하였다. 본원에 참조로 포함된 문헌 [Boxenbaum H. (1980) Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow and antipyrine intrinsic clearance in extrapolation of Benzodiazepines and phenytoin. J. Pharmacokinet Biopharm 8: 165-176]을 참조한다.

[0164]

본 발명의 화합물은 그의 각각의 비교 화합물에 비해 바람직한 클리어런스 프로파일, 개선된 노출 및/또는 개선된 반감기 특징을 갖는다.

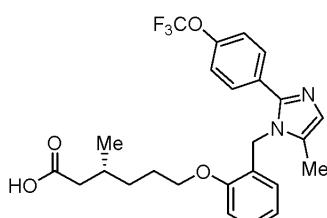
[0165] 실시예 2

화합물 실시양태의 합성 제조

[0167] 약어

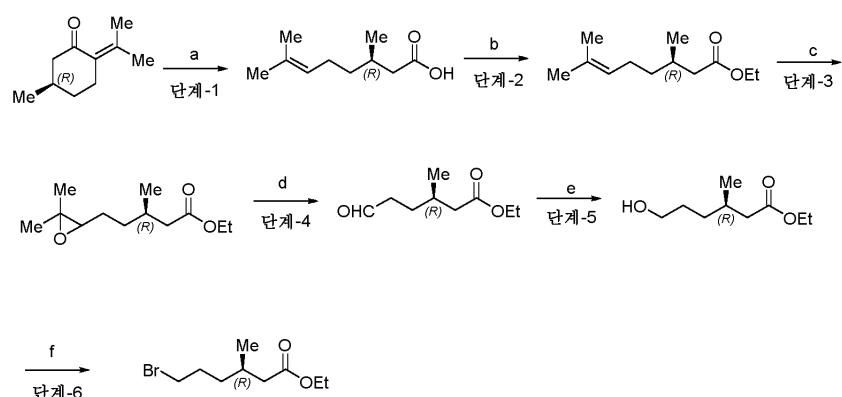
[0168]	Me	메틸
[0169]	Et	에틸
[0170]	nPr	n-프로필
[0171]	iPr	i]소프로필
[0172]	cPr	시클로프로필
[0173]	nBu	n-부틸
[0174]	iBu	i]소부틸
[0175]	tBu	tert-부틸
[0176]	Boc	tert-부틸옥시카르보닐
[0177]	Ac	아세틸
[0178]	Ph	페닐
[0179]	Tf	트리플루오로메탄슬포닐
[0180]	Ts	4-메틸페닐슬포닐
[0181]	DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
[0182]	EDCI	3-(3-디메틸아미노프로필)-1-에틸카르보디이미드
[0183]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0184]	HATU 스페이트	1-[비스(디메틸아미노)메틸엔]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포
[0185]	HBTU	N,N,N,N'-N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0186]	NBS	N-브로모숙신이미드
[0187]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0188]	mCPBA	m-클로로퍼옥시벤조산 산
[0189]	토그니 시약	3,3-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-1,2-벤즈아이오독솔
[0190]	DCM	디클로로메탄
[0191]	DME	디메톡시에탄
[0192]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0193]	DMF,DMA N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈	
[0194]	DMSO	디메틸슬록시드
[0195]	TFA	트리플루오로아세트산
[0196]	THF	테트라하이드로푸란
[0197]	MW	마이크로웨이브 조사
[0198]	aq	수성
[0199]	M	mol/L로 표현된 농도
[0200]	RT	실온
[0201]	TLC	박층 크로마토그래피
[0202]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피

- [0203] MPLC 중합 액체 크로마토그래피
- [0204] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
- [0205] ESI+ 전기분무 이온화 양성 모드
- [0206] ESI- 전기분무 이온화 음성 모드
- [0207] DMSO-d₆ 중의 ¹H NMR에서의 피크의 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm)
- [0208] s 단일선 (스펙트럼)
- [0209] d 이중선 (스펙트럼)
- [0210] t 삼중선 (스펙트럼)
- [0211] q 사중선 (스펙트럼)
- [0212] dd 이중 이중선 (스펙트럼)
- [0213] br 넓은 라인 (스펙트럼)
- [0214] m 다중선 (스펙트럼)
- [0215] 실시예-2a:
- [0216] (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2a)의 합성



[0217]

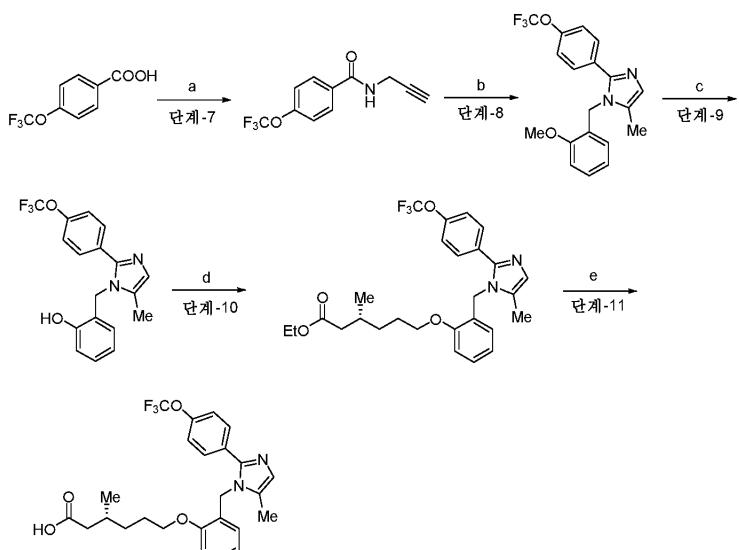
반응식-1:



[0219]

[0220]

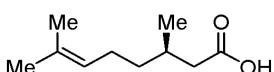
반응식-2:



[0221]

[0222]

단계-1: (R)-3,7-디메틸옥트-6-엔산의 합성:



[0223]

[0224]

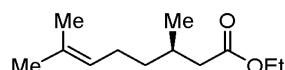
5 L 3구 둥근 바닥 플라스크에서, (R)-풀레곤 (150.0 g, 986.84 mmol)을 -30°C 에서 3시간 동안 HCl 기체로 폐징하였다. 반응 혼합물을 재밀봉가능한 반응 튜브로 옮기고 혼합물을 실온에서 12시간 동안 정지시켰다. 혼합물을 NaOH 용액 (4N, 3L)으로 처리하고 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (1000 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (3 x 1000 mL)로 세척하였다. 수성 층을 묽은 HCl로 산성화시킨 후 (pH 4) 디에틸 에테르 (3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (125 g, 74.8%)을 수득하였다.

[0225]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.01 (s, 1H), 5.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.03–1.78 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36–1.17 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0226]

단계-2: 에틸 (R)-3,7-디메틸옥트-6-에노에이트의 합성:



[0227]

[0228]

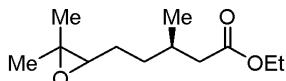
5 L 둥근 바닥 플라스크에서, DMF (1000 mL) 중 (R)-3,7-디메틸옥트-6-엔산 (100.0 g, 587.41 mmol) 및 K_2CO_3 (243.59 g, 1762.23 mmol)의 혼탁액을 실온에서 에틸 브로마이드 (95.94 g, 881.12 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (1000 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (101.1 g (86.7%))을 수득하였다.

[0229]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.99–1.94 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39–1.16 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0230]

단계-3: 에틸 (3R)-5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-3-메틸펜타노에이트의 합성:



[0231]

[0232]

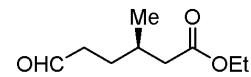
5 L 둑근 바닥 플라스크에서, 디에틸 에테르 (1 L) 중 에틸 (R)-3,7-디메틸옥트-6-에노에이트 (100.0 g, 504.51 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 (1 L) 중 65% mCPBA (267.51 g, 1.01 mol)의 용액을 -30°C에서 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 0°C로 가온하고 동일한 온도에서 6시간 동안 교반한 후, 0-3°C에서 밤새 (~ 14 시간) 정치시켰다. 반응의 완료 후 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (1 L)로 희석하고 1N NaOH (2 x 1 L)에 이어 물 (1 L)로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (99.5 g, 92.0%)을 수득하였다.

[0233]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0234]

단계-4: 에틸 (R)-3-메틸-6-옥소헥사노에이트의 합성:



[0235]

[0236]

5 L 둑근 바닥 플라스크에서, 1,4-디옥산 (1 L) 중 에틸 (3R)-5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-3-메틸펜타노에이트 (99.0 g, 462.07 mmol)의 용액을 실온에서 물 (1L) 중 NaIO_4 (296.49 g, 1.386 mol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 무기 염을 셀라이트(Celite)[®] 패드를 통해 여과하고 여과물을 EtOAc (3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (79.56 g, 99.3%)을 수득하였다.

[0237]

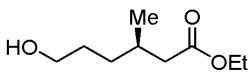
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.79 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27 (dd, $J = 15, 6.6$ Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0238]

단계 5

[0239]

에틸 (R)-6-하이드록시-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0240]

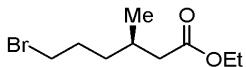
[0241]

1 L 둑근 바닥 플라스크에서, 메탄올 (400 mL) 중 에틸 (R)-3-메틸-6-옥소헥사노에이트 (79.0 g, 458.76 mmol)의 용액을 실온에서 NaBH_4 (27.75 g, 734.02 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (70.0 g)을 수득하였다.

[0242]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J = 14.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 5H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0243] 단계-6: 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트의 합성:

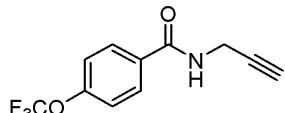


[0244]

[0245] 1 L 등근 바닥 플라스크에서, DCM (650 mL) 중 에틸 (R)-6-히드록시-3-메틸헥사노에이트 (65.0 g, 373.56 mmol)의 용액을 실온에서 PBr_3 (101.0 g, 373.56 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (3×500 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 목적 생성물을 수득하였으며 (57.12 g), 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0246]

단계-7: N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드의 합성:



[0247]

[0248] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (200 mL) 중 4-(트리플루오로메톡시)벤조산 (20.0 g, 97.08 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (6.44 g, 116.49 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 EDCI.HCl (22.24 g, 116.49 mmol), HOEt (16.01 g, 116.49 mmol) 및 Et_3N (20.4 mL, 145.62 mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (22.0 g, 95.4%)을 수득하였다.

[0249]

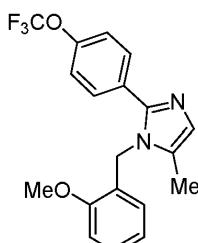
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (brs, 1H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0250]

LCMS (ESI₊, m/z): 244.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0251]

단계-8: 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0252]

[0253] 500 mL 재밀봉 가능한 튜브에서, 톨루엔 (150 mL) 중 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (15.0 g, 61.73 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (21.10 g, 154.32 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.30 g, 6.17 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.2 g, 67.8%)을 수득하였다.

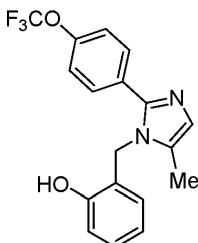
[0254]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0255] ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ - 52.03.

[0256] LCMS (ESI+, m/z): 363.6 (M+H)⁺.

[0257] 단계-9: 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0258]

[0259] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, 디클로로메탄 (300 mL) 중 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸 (30.0 g, 82.64 mmol)의 용액을 0°C에서 BBr₃ (30.0 mL, 82.64 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 염기성화시키고 (pH ~ 9) EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (27.1 g, 94.4%)을 수득하였다.

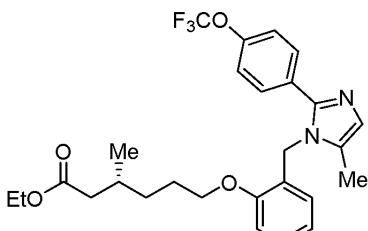
[0260]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.70 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

[0261] ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -56.76.

[0262] LCMS (ESI+, m/z): 349.3 (M+H)⁺.

[0263] 단계-10: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0264]

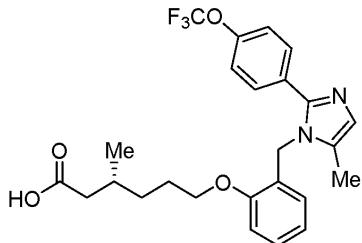
[0265] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (100 mL) 중 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (10.0 g, 28.71 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 KO^tBu (9.66 g, 86.13 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (20.33 g, 86.13 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.5 g, 52.1%)을 수득하였다.

[0266]

LCMS (ESI+, m/z): 505.4 (M+H)⁺.

[0267] 단계-11: (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화

합물 2a)의 합성:



[0268]

[0269] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (75 mL), 에탄올 (32 mL) 및 물 (32 mL) 중 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-օ미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (7.5 g, 14.86 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (3.12 g, 74.33 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc로 세척하고, 냉수로 희석하고 1N HCl로 산성화시켰다 (pH ~5). 고체를 여과하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (5.3 g, 75.7%)을 수득하였다.

[0270] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 11.70 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 0.91(d, J = 6.8 Hz, 3H).

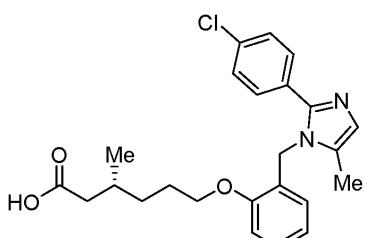
[0271] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56.80

[0272] LCMS (ESI+, m/z): 477.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0273] HPLC: 98.19% (210 nm).

[0274] 실시예-2b:

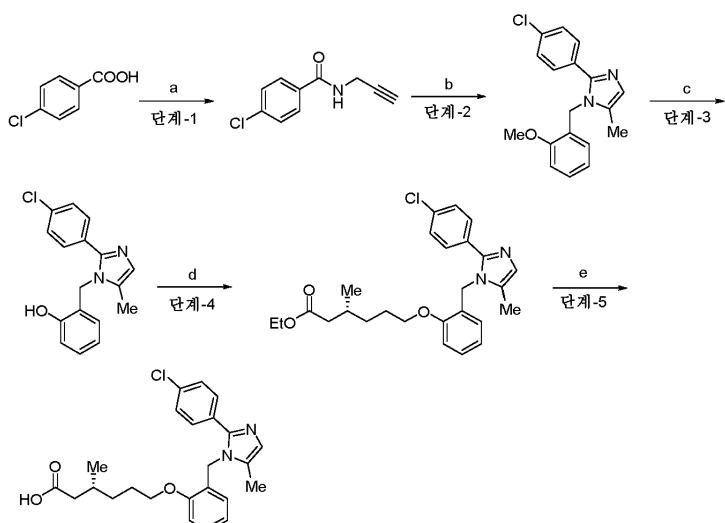
[0275] (R)-6-(2-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-օ미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2b)의 합성



[0276]

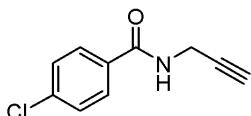
[0277]

반응식:



[0278]

[0279] 단계-1: 4-클로로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성:



[0280]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-클로로벤조산 (5.0 g, 31.94 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (1.75 g, 31.94 mmol)으로부터 합성하였다.

[0282]

수율: 4.52 g (73.0%).

[0283]

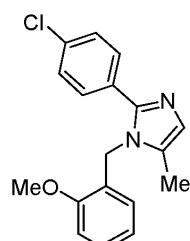
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.12 (t, J = 2.8 Hz, 1H).

[0284]

LCMS (ESI+, m/z): 194.0, 196.0 (M+H)⁺.

[0285]

단계-2: 2-(4-클로로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-օ]미다졸의 합성:



[0286]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-클로로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (1.0 g, 5.16 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (1.06 g, 7.74 mmol)으로부터 합성하였다.

[0288]

수율: 0.81 g (51.1%).

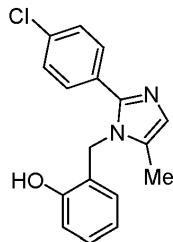
[0289]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H),

[0290]

LCMS (ESI+, m/z): 313.1, 315.1 (M+H)⁺.

[0291] 단계-3: 2-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0292]

[0293] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 2-(4-클로로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸 (0.8 g, 2.56 mmol)로부터 합성하였다.

[0294]

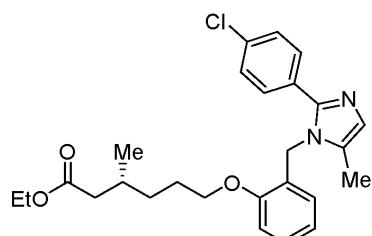
수율: 0.62 g (81.15%).

[0295]

LCMS (ESI+, m/z): 299.3, 301.3 ($M+H$)⁺.

[0296]

단계-4: 에틸 (R)-6-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0297]

[0298] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.6 g, 2.01 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.186 g, 1.48 mmol)로부터 합성하였다.

[0299]

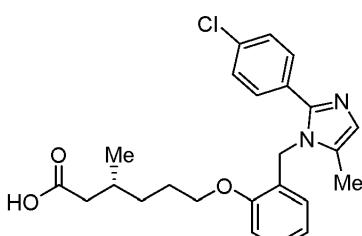
수율: 0.321 g (35.1%).

[0300]

LCMS (ESI+, m/z): 454.5, 456.5 ($M+H$)⁺.

[0301]

단계-5: (R)-6-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2b)의 합성:



[0302]

[0303] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-((2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.3 g, 0.66 mmol)로부터 합성하고 정제용 실리카 젤 박층 크로마토그래피 (용리, 4% MeOH-CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다.

[0304]

수율: 0.05 g (18%).

[0305]

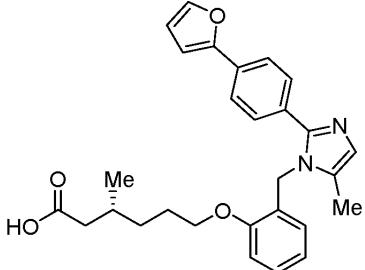
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0306] LCMS (ESI+, m/z): 427.2, 429.2 ($M+H$)⁺.

[0307] HPLC: 95.84% (210 nm).

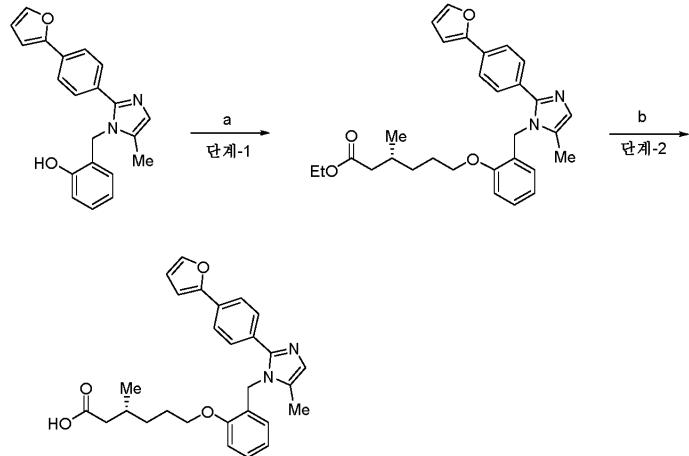
[0308] 실시예-2c:

[0309] (R)-6-((2-((2-(4-(푸란-2-일)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸헥산산 (화합물 2c)의 합성:



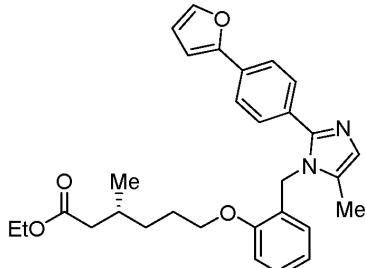
[0310]

[0311] 반응식:



[0312]

[0313] 단계-1: 에틸 (R)-6-((2-((2-(4-(푸란-2-일)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸헥사노에이트의 합성:

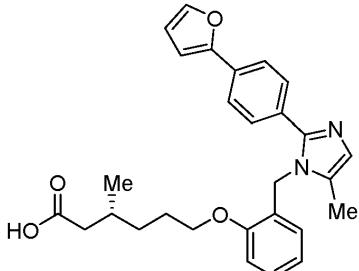


[0314]

[0315] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (5 mL) 중 2-((2-(4-(푸란-2-일)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)페놀 (0.2 g, 0.60 mmol) (그의 제조에 대한 절차는 본원에 참조로 포함된 미국 출원 번호 62/061,483에 개시되어 있음)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 K_2CO_3 (0.25 g, 1.81 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.42 g, 1.81 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 반응의 60°C로 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (25 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.181 g, 61.2%)을 수득하였다.

[0316] LCMS (ESI+, m/z): 487.3 (M+H)⁺.

[0317] 단계-2: (R)-6-(2-((2-(4-(프란-2-일)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2c)의 합성:



[0318]

[0319] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-(2-((2-(4-(프란-2-일)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.180 g, 0.37 mmol)로부터 합성하고 정제용 HPLC [루나 (250 mm x 21.20 mm, 5 μ); 유량: 18.0 mL/min; 이동상: A/B = 물 중 0.1% TFA/MeCN; T/%B = 0/20, 2/20/8/70]에 의해 정제하였다.

[0320] 수율: 0.04g (23.6%).

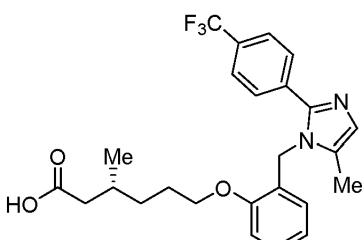
[0321] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90–6.84 (m, 3H), 6.57–6.56 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.02 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19–2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04–1.98 (m, 1H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.72–1.70 (m, 2H), 1.47–1.42 (m, 1H), 1.31–1.29 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0322] LCMS (ESI+, m/z): 459.2 (M+H)⁺.

[0323] HPLC: 97.50% (210 nm).

[0324] 실시예-2d:

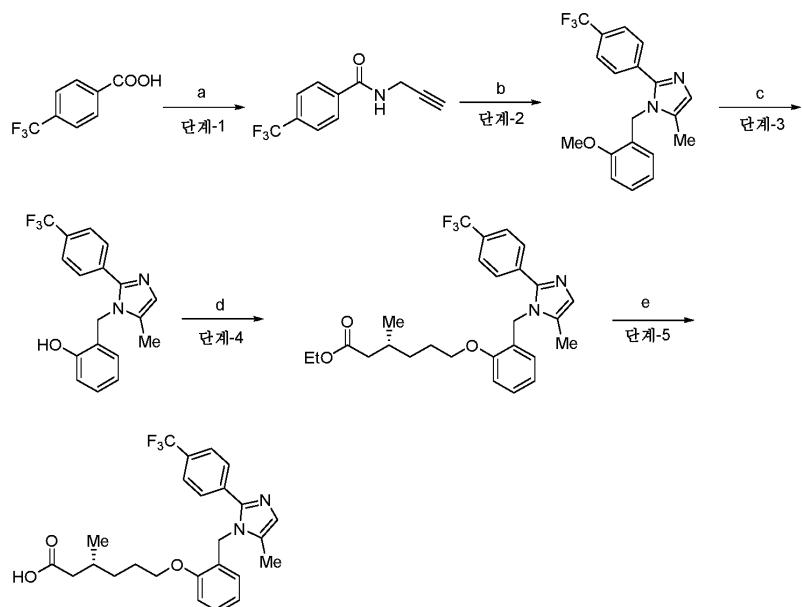
[0325] (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2d)의 합성



[0326]

[0327]

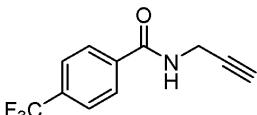
반응식:



[0328]

[0329]

단계-1: N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성:



[0330]

[0331]

500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, DMF (200 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤조산 (10 g, 52.63 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (3.47 g, 63.15 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 EDCI.HCl (20.09 g, 105.2 mmol), HOEt (14.2 g, 105.2 mmol) 및 Et₃N (14.6 mL, 105.2 mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.42 g, 70.5%)을 수득하였다.

[0332]

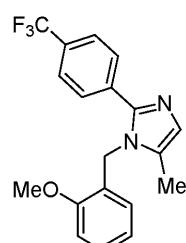
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.28-4.62 (m, 2H), 3.12 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

[0333]

LCMS (ESI+, m/z): 228.2 (M+H)⁺.

[0334]

단계-2: 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0335]

[0336]

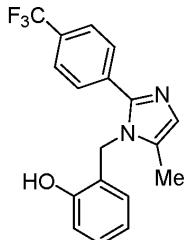
500 mL 재밀봉 가능한 반응 튜브에서, 톨루엔 (150 mL) 중 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (13.3 g, 58.59 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (12.0 g, 87.84 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 Zn(OTf)₂ (6.67 g, 17.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출

물을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.3 g, 85.3 %)을 수득하였다.

[0337] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59–7.54 (m, 4H), 7.30–7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91–6.86 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[0338] LCMS (ESI+, m/z): 347.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0339] 단계-3: 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



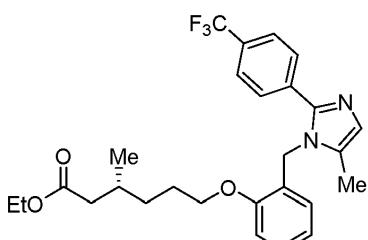
[0340]

[0341] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, DCM (150 mL) 중 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (17.3 g, 49.94 mmol)의 용액을 0°C에서 BBr_3 (1.0 M, 90.0 mL)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 으로 염기성화시키고 (pH ~ 9) EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (19.2 g, 조 물질)을 수득하였다.

[0342] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74–6.70 (m, 1H), 6.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

[0343] LCMS (ESI+, m/z): 333.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0344] 단계-4: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



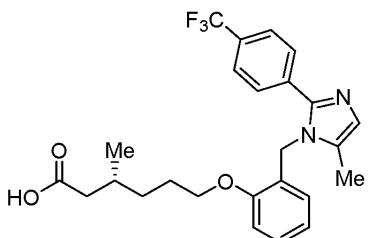
[0345]

[0346] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (100 mL) 중 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (4.0 g, 12.0 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$ (4.03 g, 36.1 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (8.52 g, 36.10 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15–30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.31 g, 56.3%)을 수득하였다.

[0347] LCMS (ESI+, m/z): 489.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0348] 단계-5: (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합

물 2d)의 합성:



[0349]

[0350] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (30 mL), 에탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)페닐)페녹시)헥사노에이트 (3.3 g, 6.75 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (1.42 g, 33.8 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 칼륨 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc로 세척하고, 냉수로 회석하고 1N HCl로 산성화시켰다 (pH ~5). 수득된 고체를 여과하고 칼륨 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.12 g, 36.0%)을 수득하였다.

[0351]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86–6.83 (m, 1H), 6.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19–2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99–1.93 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.67–1.65 (m, 2H), 1.45–1.42 (m, 1H), 1.28–1.18 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[0352]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56.4

[0353]

LCMS (ESI+, m/z): 460.8 (M+H)⁺.

[0354]

HPLC: 98.89% (210 nm).

[0355]

다형체 및 화합물 2d의 염의 제조

[0356]

하기 상술된 바와 같이, 다양한 형태의 화합물 2d가 상이한 결정화 실험으로부터 형성될 수 있다.

[0357]

화합물 2d 형태 B

[0358]

화합물 2d의 신규 형태 B를 50°C에서 에틸 아세테이트, 50°C에서 2-프로판올, 25°C에서 아세톤, 25°C에서 물, 25°C에서 물/메탄올, 또는 25°C에서 에탄올 중에 화합물 2d를 슬러리화함으로써 수득하였다.

[0359]

화합물 2d 형태 C

[0360]

화합물 2d의 신규 형태 C를 50°C에서 아세토니트릴, 4°C에서 물/아세토니트릴, 및 4°C에서 2-메틸테트라하이드로푸란 중에 화합물 2d를 슬러리화함으로써 수득하였다.

[0361]

화합물 2d 형태 D

[0362]

화합물 2d의 신규 형태 D를 50°C에서 시클로펜틸 메틸 에테르, 25°C에서 톨루엔 중에 화합물 2d를 슬러리화함으로써, 및 디클로로메탄으로부터의 증발 결정화로부터 수득하였다.

[0363]

화합물 2d 형태 E

[0364]

신규 형태 E 화합물 2d를 25°C에서 메탄올 중에 화합물 2d를 슬러리화함으로써 수득하였다.

[0365]

화합물 2d의 헤미술레이트 염 형태 1의 제조

[0366]

50 mL 바이알에서 883.2 mg의 화합물 2d를 35 mL 메탄올 중에 용해시켰다. 이어서, H₂SO₄ (1920 μL, H₂O 중 1M, 1 당량)를 피펫팅하였다. 용매를 N₂ 하에 증발되도록 하였다. 증발되면, 2-프로판올 (18 mL)을 피펫팅하고 이어서 막대로 교반하였다. 바이알을 마개를 막고 50°C 교반 플레이트 상에 1시간 동안 위치시키고, 이어서 온도를 25°C로 강하시키고, 여기서 1일 동안 교반하였다. 1일 후, 고체를 진공 하에 여과하고 공기 건조시켰다.

[0367] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21–2.16 (m, 4H), 1.96 (dd, J = 8.0, 15.2 Hz, 1H), 1.83–1.80 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.35–1.31 (m, 1H), 1.28–1.18 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0368] 질량 스펙트럼 (ESI) m/e 461.2.

[0369] 원소 분석: 계산치: C 58.93%; H 5.54%; N 5.50%; S 3.15. 관찰치: C 58.30%; H 5.36%; N 5.42%; S 3.47.

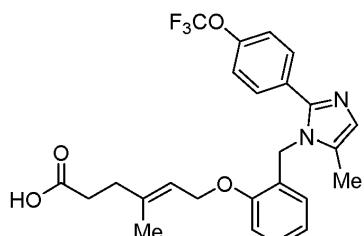
[0370] 화합물 2d의 헤미슬레이트 염 형태 1을 또한 상기 언급된 것과 동일한 방식에 따라 2-프로판올 (18 mL) 대신에 용매로서 아세토니트릴 (18 mL)을 사용하여 수득하였다.

[0371] 화합물 2d의 헤미슬레이트 염 형태 2의 제조

[0372] 대략 90 내지 110 mg의 화합물 2d의 헤미슬레이트 형태 1을 칭량하고 4 mL 호박색 유리 바이알로 옮기고 이어서 0.8 mL의 메탄올 및 자기 교반 막대를 옮겼다. 바이알을 밀봉하고 25°C로 설정된 온도 제어된 교반 플레이트 상에 위치시키고 500 rpm에서 15일 동안 교반하였다. 이 실험으로부터 화합물 2d의 헤미슬레이트 형태 2로 확인된 고체 단리물을 수득하였고, 특히, XRPD에 의해 특징화하였다.

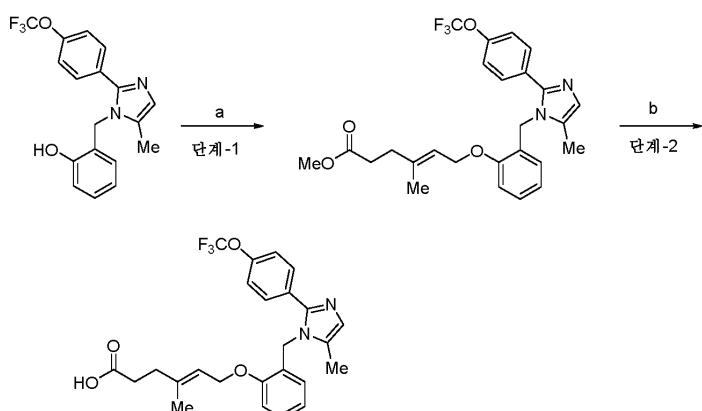
[0373] 실시예-2e:

[0374] (E)-4-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥스-4-엔산 (화합물 2e)의 합성



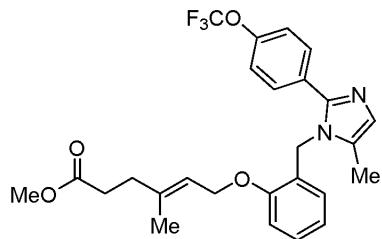
[0375]

[0376] 반응식:



[0377]

[0378] 단계-1: 메틸 (E)-4-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥스-4-enoate의 합성:



[0379]

표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.3 g, 0.86 mmol) 및 메틸 (E)-6-브로모-4-메틸헥스-4-에노에이트 (0.57 g, 2.58 mmol) (그의 제조에 대한 절차는 본원에 참조로 포함된 미국 출원 번호 62/061,483에 개시되어 있음)로부터 합성하였다.

[0381]

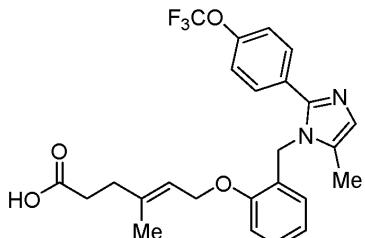
수율: 0.180 g.

[0382]

LCMS (ESI+, m/z): 489.4 ($M+H$)⁺.

[0383]

단계-2: (E)-4-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥스-4-엔산 (화합물 2e)의 합성:



[0384]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 메틸 (E)-4-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥스-4-에노에이트 (0.18 g, 0.36 mmol)로부터 합성하였다.

[0386]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 3H), 4.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

[0387]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56.77

[0388]

LCMS (ESI+, m/z): 475.3 ($M+H$)⁺.

[0389]

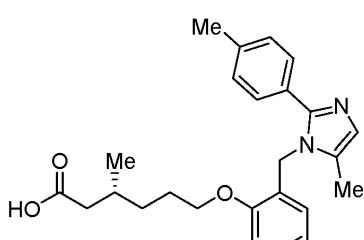
HPLC: 95.75% (210 nm).

[0390]

실시예-2f:

[0391]

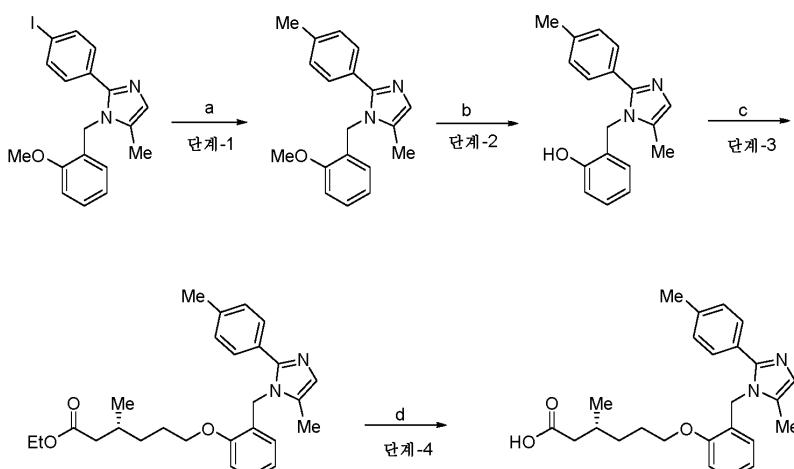
(R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2f)의 합성:



[0392]

[0393]

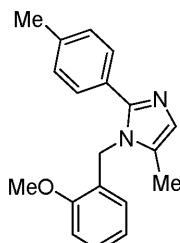
반응식:



[0394]

단계-1: 1-(2-메톡시 벤질)-5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸의 합성:

[0395]



[0396]

[0397]

50 mL 재밀봉 가능한 반응 튜브에서, 2-(4-아이오도페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸 (0.4 g, 0.99 mmol) 및 메틸 보론산 (0.088 g, 1.48 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 탈기된 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시켰다. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.011 g, 0.049 mmol), 트리시클로헥실 포스핀 (0.027g, 0.09 mmol) 및 K_3PO_4 (0.63 g, 2.97 mmol)를 질소 분위기 하에 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 아르곤 기체를 퍼징하여 탈기하고, 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 (TLC에 의해 모니터링됨) 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉수로 희석하고 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.26 g, 89.9%)을 수득하였다.

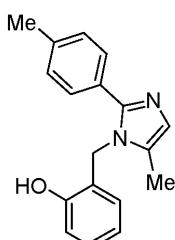
[0398]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0399]

단계-2: 2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:

[0400]



[0401]

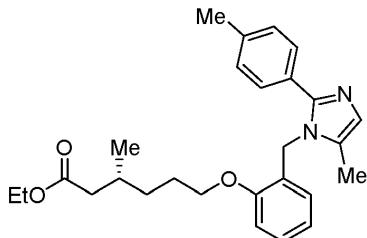
표제 화합물을 실시 예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸 (0.25 g, 0.85 mmol)로부터 합성하였다.

[0402]

수율: 0.23 g.

[0403] LCMS (ESI+, m/z): 279.3 ($M+H$)⁺.

[0404] 단계-3: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0405]

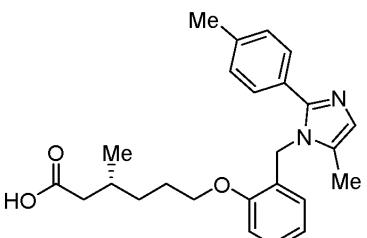
[0406] 표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.23 g, 0.83 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.392 g, 1.65 mmol)로부터 합성하였다.

[0407]

수율: 0.21 g (58.4%).

[0408] LCMS (ESI+, m/z): 436.5 ($M+H$)⁺.

[0409] 단계-4: (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2f)의 합성:



[0410]

[0411] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(p-톨릴)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.2 g, 0.46 mmol)로부터 합성하고 정제용 HPLC [루나 C18 (21.2 mm x 250mm, 5 μm); 유량: 18 mL/분; 이동상: A/B = 물 중 0.1% TFA/MeCN; T/%B = 0/30, 2/40/ 8/80]에 의해 정제하였다.

[0412]

수율: 0.029 g (15.5%).

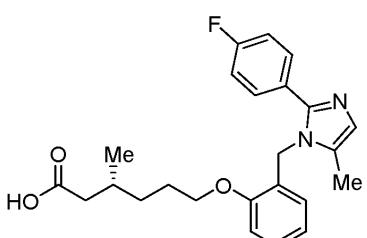
[0413] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.48 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.91 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

[0414] LCMS (ESI+, m/z): 407.1 ($M+H$)⁺.

[0415] HPLC: 99.28% (210 nm).

[0416] 실시예-2g:

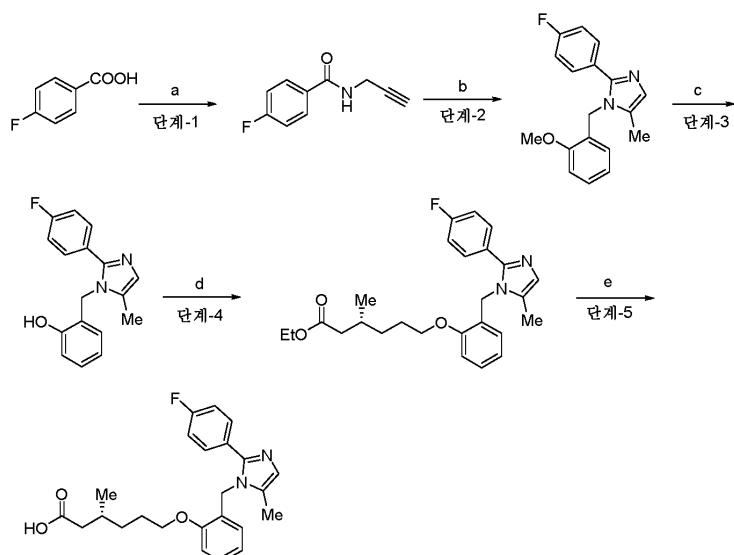
[0417] (R)-6-(2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2g)의 합성



[0418]

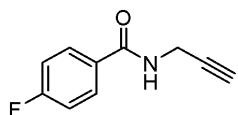
[0419]

반응식:



[0420]

[0421] 단계-1: 4-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성:



[0422]

[0423] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-플루오로벤조산 (5.0 g, 35.68 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (2.35 g, 42.81 mmol)으로부터 합성하였다.

[0424]

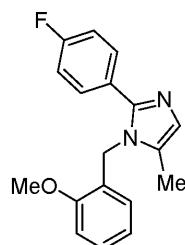
수율: 4.25 g (67.22%).

[0425]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82–7.77 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.26–4.23 (m, 2H), 2.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H).

[0426]

단계-2: 2-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸의 합성:



[0427]

[0428] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (3.0 g, 16.93 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (3.47 g, 25.39 mmol)으로부터 합성하였다.

[0429]

수율: 3.51 g (69.9%).

[0430]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46–7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04–6.87 (m, 5H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[0431]

¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -113.0

[0432]

LCMS (ESI+, m/z): 297.3 (M+H)⁺.

[0433]

단계-3: 2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0434]

[0435]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 2-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸 (3.5 g, 11.81 mmol)로부터 합성하였다.

[0436]

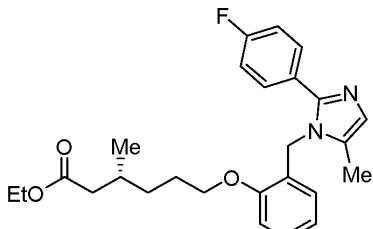
수율: 2.7 g (81.1%).

[0437]

LCMS (ESI+, m/z): 283.3 ($M+H$)⁺.

[0438]

단계-4: 에틸 (R)-6-(2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0439]

[0440]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.6 g, 2.12 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (1.51 g, 6.38 mmol)로부터 합성하였다.

[0441]

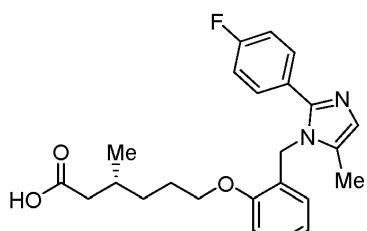
수율: 0.62 g.

[0442]

LCMS (ESI+, m/z): 439.4 ($M+H$)⁺.

[0443]

단계-5: (R)-6-(2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2g)의 합성:



[0444]

[0445]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-(2-((2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.62 g, 1.41 mmol)로부터 합성하고 정제용 HPLC [페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C 18 (21.2 mm x 250 mm, 5 μm); 유량: 15 mL/분; 이동상: A/B = 물 중 0.1% TFA/MeCN; T/%B = 0/40, 2/40/ 8/80]에 의해 정제하였다.

[0446]

수율: 0.111 g (18.9%).

[0447]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7.50–7.47 (m, 2H), 7.28–7.16 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89–6.85 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.24–2.20 (m, 1H),

2.11 (s, 3H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

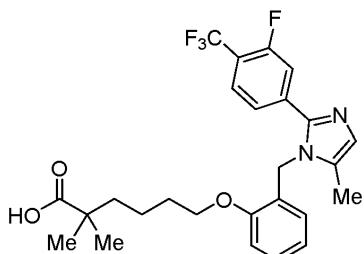
[0448] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -113.00

[0449] LCMS (ESI+, m/z): 411.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0450] HPLC: 99.3% (210 nm).

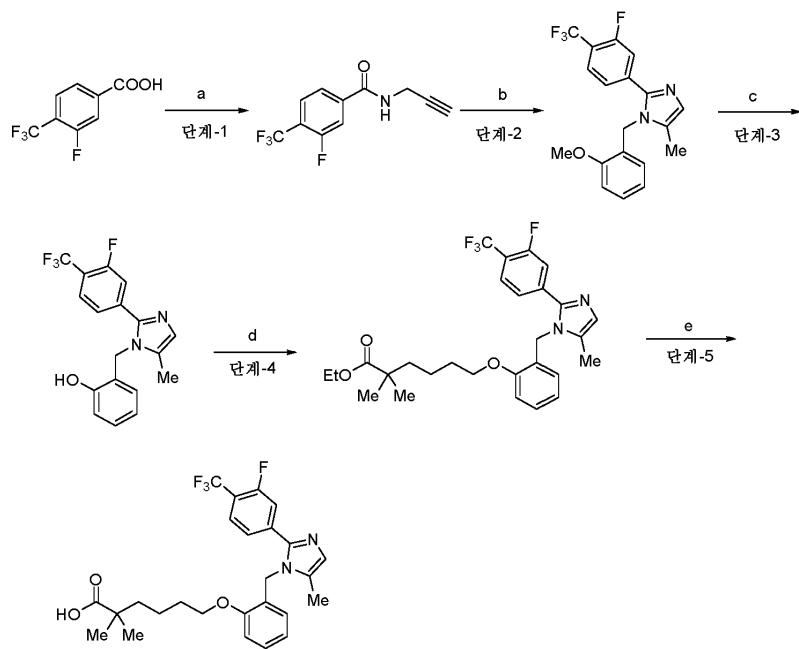
[0451] 실시예-2h:

[0452] 6-(2-((2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥산산 (화합물 2h)의 합성:



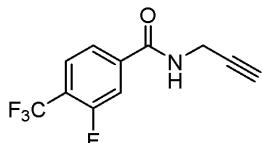
[0453]

[0454] 반응식:



[0455]

[0456] 단계-1: 3-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성:



[0457]

[0458] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산 (5.0 g, 24.03 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (1.59 g, 28.84 mmol)으로부터 합성하였다.

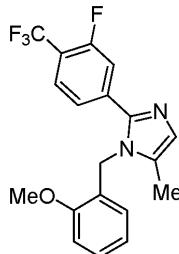
[0459] 수율: 4.71 g (79.7%).

[0460] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93–7.83 (m, 3H), 4.07–4.05 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0461] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115.11, -60.32

[0462] LCMS (ESI+, m/z): 246.1 ($M+\text{H}$)⁺.

[0463] 단계-2: 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸의 합성:



[0464]

[0465] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 3-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (2.5 g, 10.1 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (2.1 g, 15.2 mmol)으로부터 합성하였다.

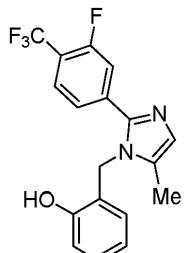
[0466] 수율: 2.3 g (61.8%).

[0467] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88–6.83 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0468] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115.36, -59.90

[0469] LCMS (ESI+, m/z): 365.0 ($M+\text{H}$)⁺.

[0470] 단계-3: 2-((2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



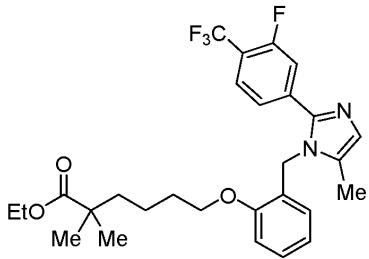
[0471]

[0472] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸 (1.0 g, 2.74 mmol)로부터 합성하였다.

[0473] 수율: 1.1 g, (조 물질)

[0474] LCMS (ESI+, m/z): 351.2 ($M+\text{H}$)⁺.

[0475] 단계-4: 에틸 6-((2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥사노에이트의 합성:



[0476]

[0477] 표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.5 g, 1.42 mmol) 및 에틸 6-브로모-2,2-디메틸헥사노에이트 (1.07 g, 4.28 mmol) (그의 제조에 대한 절차는 본원에 참조로 포함된 미국 출원 번호 62/061,483에 개시되어 있음)로부터 합성하였다.

[0478]

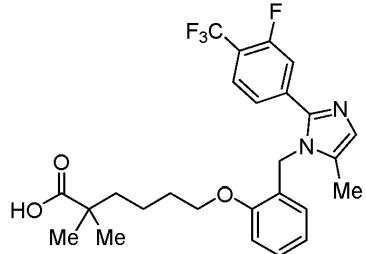
수율: 0.31 g (41.81%).

[0479]

LCMS (ESI+, m/z): 520.7 ($M+H$)⁺.

[0480]

단계-5: 6-(2-((2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥산산 (화합물 2h)의 합성:



[0481]

[0482] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 6-(2-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥사노에이트 (0.3 g, 0.57 mmol)로부터 합성하였다.

[0483]

수율: 0.120 g, (46.4%).

[0484]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.26 (m, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.71–1.67 (m, 2H), 1.53–1.49 (m, 2H), 1.41–1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

[0485]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -115.25, -59.87

[0486]

LCMS (ESI+, m/z): 493.3 ($M+H$)⁺.

[0487]

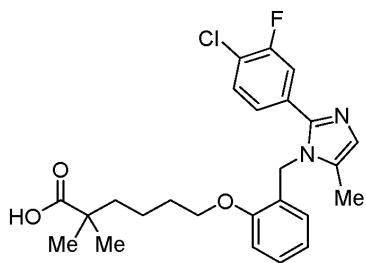
HPLC: 97.62% (210 nm):

[0488]

실시예-2i:

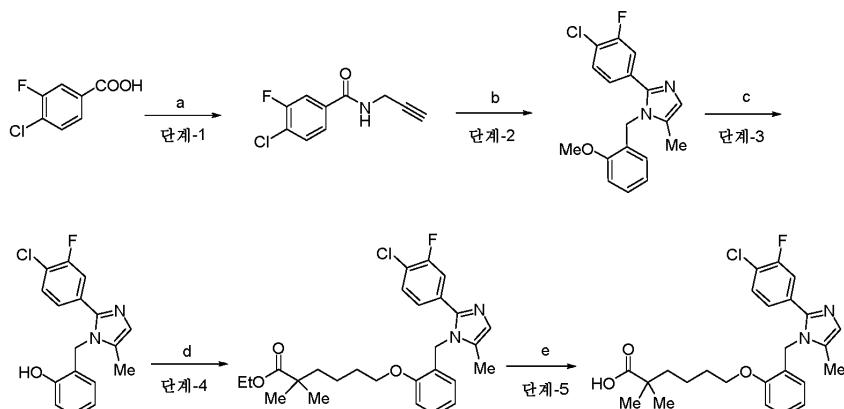
[0489]

6-(2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥산산 (화합물 2i)의 합성



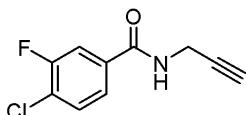
[0490]

반응식:



[0492]

단계-1: 4-클로로-3-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성:



[0493]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-클로로-3-플루오로벤조산 (5.0 g, 28.73 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (1.89 g, 34.48 mmol)으로부터 합성하였다.

[0496]

수율: 5.2 g, (85.5%).

[0497]

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 10.0, 0.8 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 2H), 3.13 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

[0498]

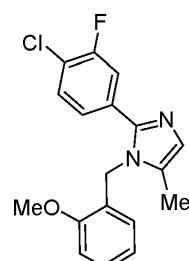
 ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ : -115.48

[0499]

LCMS (ESI+, m/z): 212.0, 214.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0500]

단계-2: 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸의 합성:



[0501]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-클로로-3-플루오로-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈

아미드 (3.5 g, 16.54 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (4.54 g, 33.08 mmol)으로부터 합성하였다.

[0503] 수율: 1.3 g, (23.7%).

[0504] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.28 (m, 3H), 7.21–7.17 (m, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.95–6.88 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[0505] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -114.79

[0506] LCMS (ESI+, m/z): 330.7, 332.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0507] 단계-3: 2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



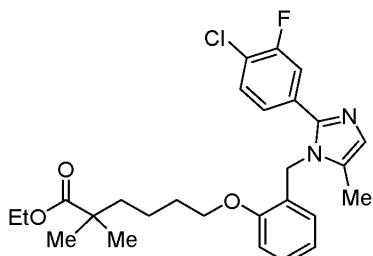
[0508]

[0509] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸 (1.3 g, 3.93 mmol)로부터 합성하였다.

[0510] 수율: 1.1 g, (88.7%).

[0511] LCMS (ESI+, m/z): 317.0, 319.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0512] 단계-4: 에틸 6-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥사노에이트의 합성:



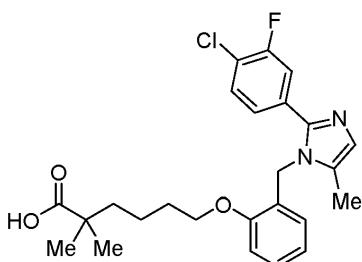
[0513]

[0514] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.35 g, 1.11 mmol) 및 에틸 6-브로모-2,2-디메틸헥사노에이트 (0.831 g, 3.32 mmol) (그의 제조에 대한 절차는 본원에 참조로 포함된 미국 출원 번호 62/061,483에 개시되어 있음)로부터 합성하였다.

[0515] 수율: 0.25 g, (46.3%).

[0516] LCMS (ESI+, m/z): 486.9, 488.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0517] 단계-5: 6-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥산산 (화합물 2i)의 합성:



[0518]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 6-((2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-2,2-디메틸헥사노에이트 (0.25 g, 0.51 mmol)로부터 합성하고 정제용 HPLC [칼럼: 조르박스(Zorbax) C18 (21.2 mm x 150 mm, 5 μm); 유량: 20 mL/분; 이동상: A/B = 물 중 0.1% TFA/MeCN; T/%B = 0/20, 2/20, 8/70]에 의해 정제하였다.

[0520]

수율: 0.070 g (29.8%)

[0521]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 12.02 (brs, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.69–1.65 (m, 2H), 1.50–1.46 (m, 2H), 1.41–1.33 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).

[0522]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -110.89

[0523]

LCMS (ESI+, m/z): 459.2, 461.2 (M+H)⁺.

[0524]

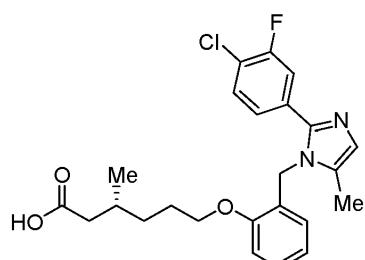
HPLC: 98.95% (210 nm).

[0525]

실시예-2j:

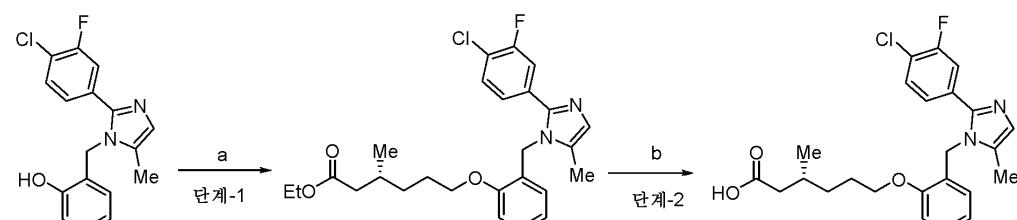
[0526]

(R)-6-((2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2j)의 합성:



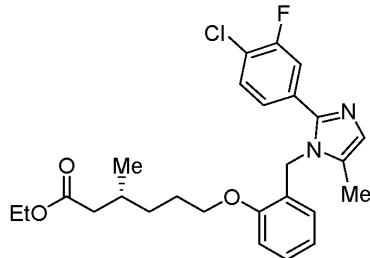
[0527]

반응식:



[0529]

단계-1: 에틸 (R)-6-((2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0531]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.350 g, 1.11 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.784 g, 3.32 mmol)로부터 합성하였다.

[0533]

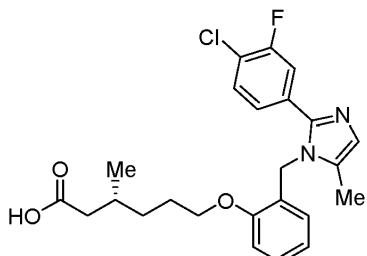
수율: 0.15 g (28.6%).

[0534]

LCMS (ESI+, m/z): 472.9, 474.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0535]

단계-2: (R)-6-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2j)의 합성:



[0536]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-((2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.15 g, 0.32 mmol)로부터 합성하였다.

[0538]

수율: 0.115 g (81.5%).

[0539]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 12.02 (brs, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0540]

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -115.50

[0541]

LCMS (ESI+, m/z): 445.2, 447.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0542]

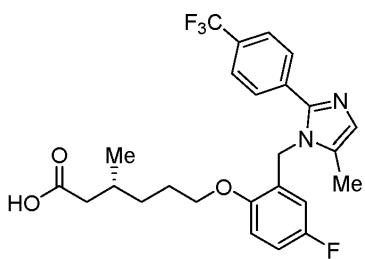
HPLC: 97.30% (210 nm).

[0543]

실시예-2k:

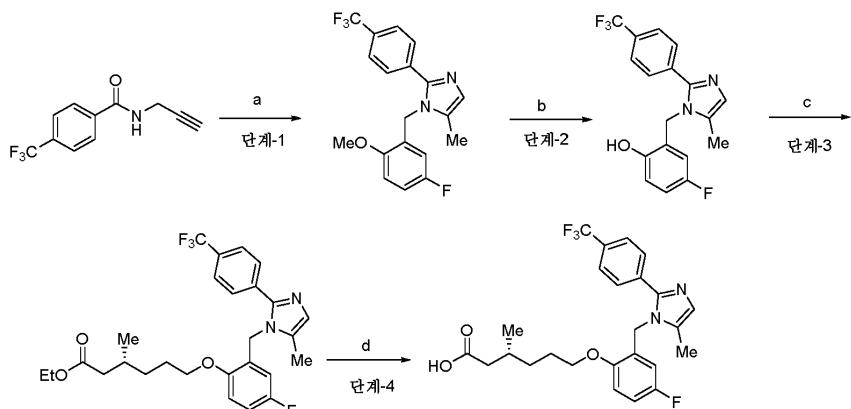
[0544]

(R)-6-(4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2k)의 합성



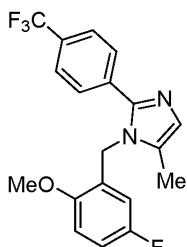
[0545]

반응식:



[0547]

단계-1: 1-(5-플루오로-2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0549]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (1.0 g, 4.39 mmol) 및 5-플루오로-2-메톡시벤질 아민 (1.36 g, 8.79 mmol)으로부터 합성하였다.

[0551]

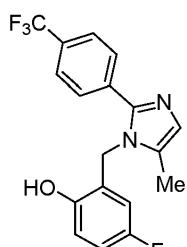
수율: 0.901 g (56.3%).

[0552]

LCMS (ESI+, m/z): 365.6 ($M+H$)⁺.

[0553]

단계-2: 4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)페닐)페놀의 합성:



[0554]

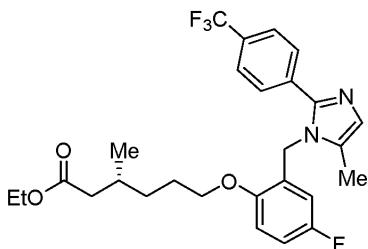
표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 1-(5-플루오로-2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (0.45 g, 1.24 mmol)으로부터 합성하였다.

[0556]

수율: 0.3 g (조 물질).

[0557] LCMS (ESI+, m/z): 350.9 ($M+H$)⁺.

[0558] 단계-3: 에틸 (R)-6-(4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0559]

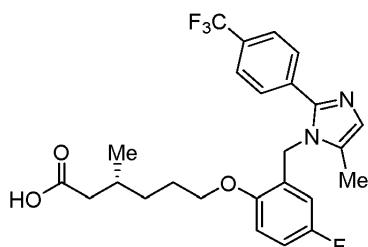
[0560] 표제 화합물을 실시 예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.3 g, 0.86 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.61 g, 2.57 mmol)로부터 합성하였다.

[0561]

수율: 0.2 g (46.2%).

[0562] LCMS (ESI+, m/z): 507.5 ($M+H$)⁺.

[0563] 단계-4: (R)-6-(4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2k)의 합성:



[0564]

[0565] 표제 화합물을 실시 예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-(4-플루오로-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.1 g, 0.19 mmol)로부터 합성하였다.

[0566]

수율: 0.06 g (63.4%).

[0567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (brs, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0568]

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -123.14, -61.17

[0569]

LCMS (ESI+, m/z): 478.8 ($M+H$)⁺.

[0570]

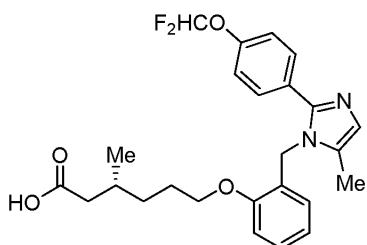
HPLC: 94.6% (210 nm).

[0571]

실시 예-21:

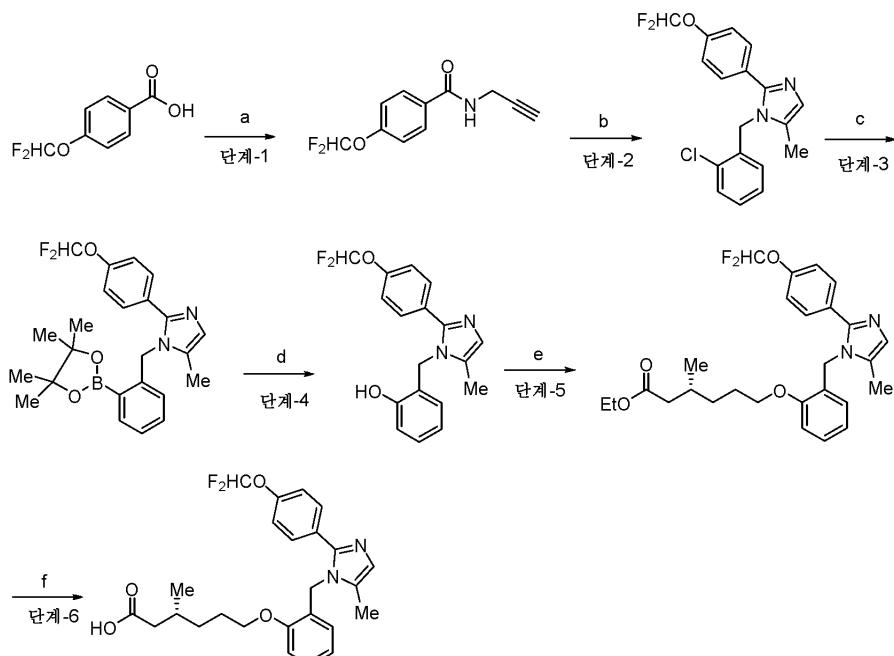
[0572]

(R)-6-(2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 21)의 합성



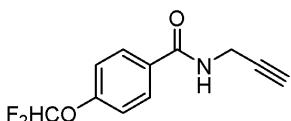
[0573]

반응식:



[0575]

단계-1: 4-(디플루오로메톡시)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성:



[0577]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-(디플루오로메톡시)벤조산 (2.0 g, 10.63 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (0.70 g, 12.76 mmol)으로부터 합성하였다.

[0579]

수율: 1.61 g (66.9%).

[0580]

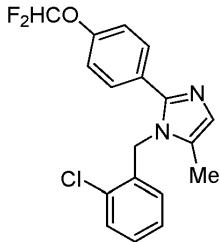
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.14 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

[0581]

LCMS (ESI+, m/z): 226.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0582]

단계-2: 1-(2-클로로벤질)-2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸의 합성:



[0583]

[0584]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-(디플루오로메톡시)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (1.6 g, 7.10 mmol) 및 2-클로로벤질 아민 (2.0 g, 14.21 mmol)으로부터 합성하였다.

[0585]

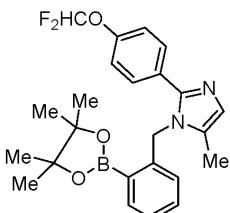
수율: 2.5 g (조 물질).

[0586]

LCMS (ESI+, m/z): 349.3, 351.3 ($M+H$)⁺.

[0587]

단계-3: 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1-(2-(4,4,5,5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-1H-이미다졸의 합성:



[0588]

[0589]

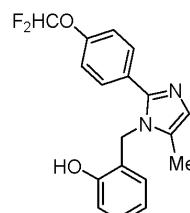
100 mL 재밀봉 가능한 반응 투브에서, 1-(2-클로로벤질)-2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸 (1.0 g, 2.86 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.18 g, 8.60 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 탈기된 1,4-디옥산 (10 mL) 중에 용해시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (0.13 g, 0.14 mmol), Xphos (0.14 g, 0.29 mmol) 및 KOAc (0.84 g, 8.61 mmol)를 질소 분위기 하에 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 아르곤 기체를 퍼징하여 탈기하고, 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 (TLC에 의해 모니터링됨) 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 여과물을 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용액을 감압 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 콤비플래쉬(CombiFlash) MPLC (실리아셉(Siliasep)™, 구배 용리 헥산 중 50-60% EtOAc)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.45 g, 35.7%)을 수득하였다.

[0590]

LCMS (ESI+, m/z): 441.2 ($M+H$)⁺

[0591]

단계-4: 2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0592]

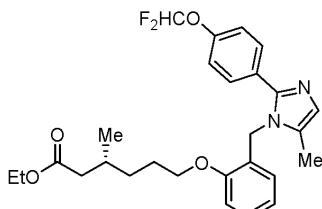
[0593]

100 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF-H₂O (1:1, 10 mL) 중 2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1-(4,4,5,5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-1H-이미다졸 (0.45 g, 1.02 mmol)의 용액을 실온에서 $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ (0.47 g, 3.07 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상

에서 건조시키고 용액을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 콤비플래쉬 MPLC (실리아셉™, 구배 용리, 헥산 중 50-60% EtOAc)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.33 g, 97.9%)을 수득하였다.

[0594] LCMS (ESI+, m/z): 331.4 ($M+H$)⁺.

[0595] 단계-5: 에틸 (R)-6-(2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0596]

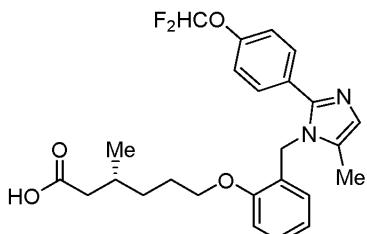
[0597] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀 (0.33 g, 0.99 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.71 g, 2.99 mmol)로부터 합성하였다.

[0598]

수율: 0.25 g (51.4%).

[0599] LCMS (ESI+, m/z): 487.6 ($M+H$)⁺.

[0600] 단계-6: (R)-6-(2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 21)의 합성:



[0601]

[0602] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-(2-((2-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.1 g, 0.19 mmol)로부터 합성하였다.

[0603]

수율: 0.05 g (53.2%).

[0604]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 74.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0605]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -82.36

[0606]

LCMS (ESI+, m/z): 458.9 ($M+H$)⁺.

[0607]

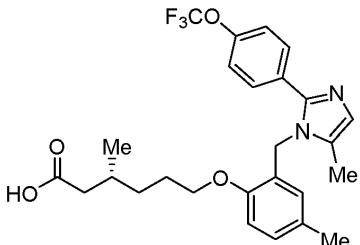
HPLC: 95.49% (210 nm).

[0608]

실시예-2m:

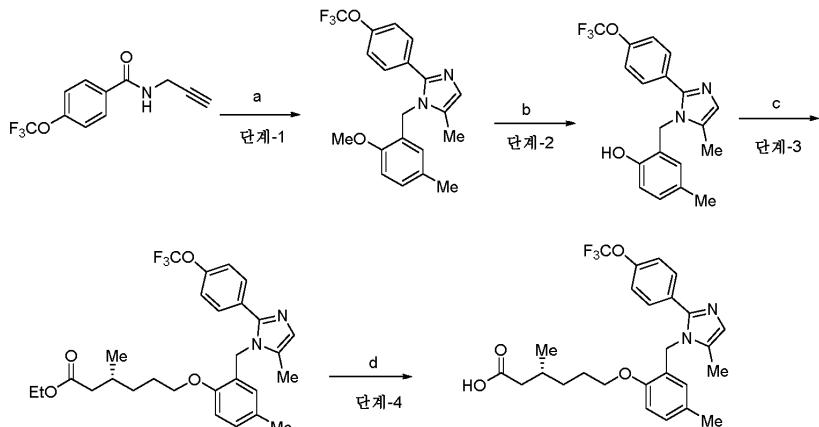
[0609]

(R)-3-메틸-6-(4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)페닐)페녹시)헥산산 (화합물 2m)의 합성



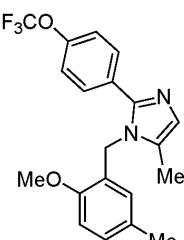
[0610]

반응식:



[0612]

단계-1: 1-(2-메톡시)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0614]

표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (0.7 g, 2.88 mmol) 및 2-메톡시-5-메틸벤질 아민 (1.36 g, 8.79 mmol)으로부터 합성하였다.

[0616]

수율: 0.35 g (32.3%).

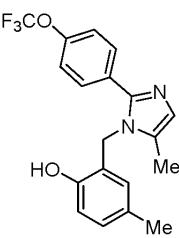
[0617]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0618]

LCMS (ESI+, m/z): 377.3 (M+H)⁺.

단계-2: 4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



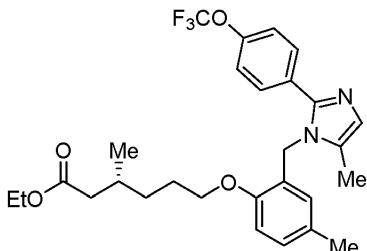
[0620]

[0621] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 1-(2-메톡시-5-메틸벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸 (0.35 g, 0.93 mmol)로부터 합성하였다.

[0622] 수율: 0.22 g (65.4%).

[0623] LCMS (ESI+, m/z): 363.3 ($M+H$)⁺.

[0624] 단계-3: 에틸
 (R)-3-메틸-6-(4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



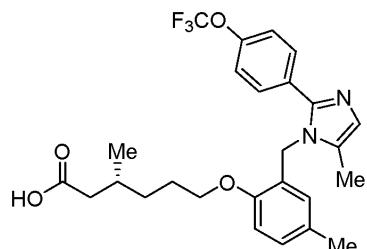
[0625]

[0626] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-10에 기재된 실험 절차에 따라 4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.1 g, 0.27 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.196 g, 0.83 mmol)로부터 합성하였다.

[0627] 수율: 0.14 g (98.5%).

[0628] LCMS (ESI+, m/z): 519.0 ($M+H$)⁺.

[0629] 단계-4: (R)-3-메틸-6-(4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2m)의 합성:



[0630]

[0631] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-3-메틸-6-(4-메틸-2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.15 g, 0.29 mmol)로부터 합성하였다.

[0632] 수율: 0.01 g (10.6%).

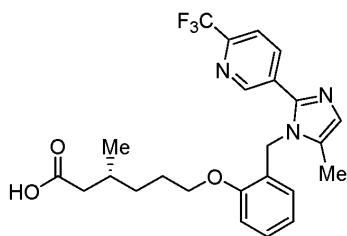
[0633] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C): δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0634] LCMS (ESI+, m/z): 490.8 ($M+H$)⁺.

[0635] HPLC: 95.7% (210 nm).

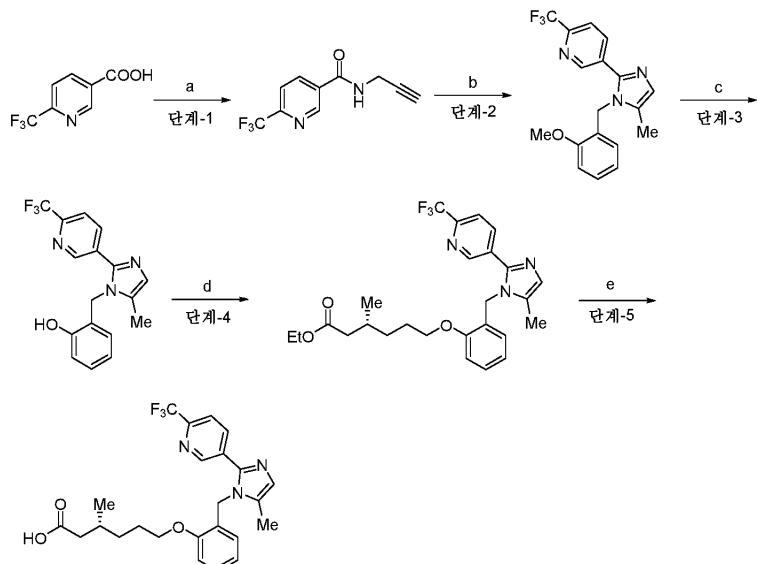
[0636] 실시예-2n:

[0637] (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2n)의 합성.



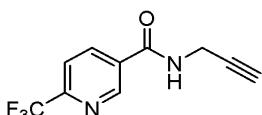
[0638]

반응식:



[0640]

단계-1: N-(프로프-2-인-1-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드의 합성:



[0642]

100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (50 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)니코틴산 (3 g, 15.70 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (1.05 g, 18.84 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 HATU (7.2 g, 18.84 mmol) 및 Et₃N (3.1 mL, 23.55 mmol)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.6 g, 72.6%)을 수득하였다.

[0644]

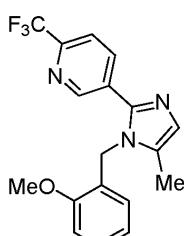
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.30–4.28 (m, 2H), 2.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

[0645]

LCMS (ESI+, m/z): 229.2 (M+H)⁺.

[0646]

단계-2: 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-ο)미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0647]

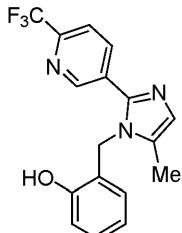
[0648] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 N-(프로프-2-인-1-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (1.0 g, 4.38 mmol) 및 2-메톡시페닐벤질 아민 (1.2 g, 8.77 mmol)으로부터 합성하였다.

[0649] 수율: 0.8 g (52.6%).

[0650] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0651] LCMS (ESI+, m/z): 348.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0652] 단계-3: 2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0653]

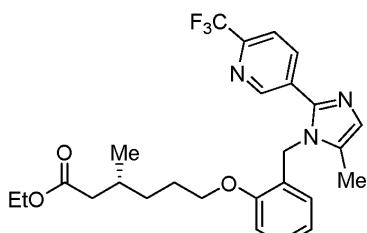
[0654] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-9에 기재된 실험 절차에 따라 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (0.8 g, 2.31 mmol)으로부터 합성하였다.

[0655] 수율: 0.5 g (65.1%).

[0656] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

[0657] LCMS (ESI+, m/z): 334.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0658] 단계-4: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



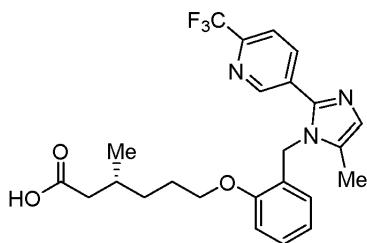
[0659]

[0660] 표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.5 g, 1.50 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.710 g, 3.00 mmol)로부터 합성하였다.

[0661] 수율: 0.45 g (61.3%).

[0662] LCMS (ESI+, m/z): 491.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0663] 단계-5: (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2n)의 합성:



[0664]

[0665] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.45 g, 0.92 mmol)로부터 합성하였다.

[0666]

수율: 0.166 g (39.2%).

[0667]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0668]

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66.46

[0669]

LCMS (ESI+, m/z): 462.3 (M+H)⁺.

[0670]

HPLC: 95.11% (210 nm).

[0671]

화합물 2n의 메글루민 염의 제조

[0672]

2개의 별개의 방법을 사용하여 화합물 2n의 메글루민 염을 생성하였다.

[0673]

방법 1

[0674]

화합물 2n (102.7 mg)을 4 mL 유리 바이알에서 메글루민 (43.7 mg) 및 2 mL의 2-프로판올과 합하였다. 바이알을 마개로 밀봉하고 내용물을 25°C에서 20분 동안 초음파처리에 적용하고 이어서 50°C에서 60분 동안 교반하였다. 이어서, 바이알을 새로운 교반 플레이트로 이동시키고 바이알 내의 슬러리를 25°C에서 교반하였다.

[0675]

방법 2

[0676]

화합물 2n (102.2 mg)을 4 mL 유리 바이알에서 메글루민 (43.2 mg) 및 2 mL의 아세토니트릴과 합하였다. 바이알을 마개로 밀봉하고 내용물을 25°C에서 20분 동안 초음파처리에 적용하고 이어서 50°C에서 60분 동안 교반하였다. 이어서, 바이알을 새로운 교반 플레이트로 이동시키고 바이알 내의 슬러리를 25°C에서 교반하였다.

[0677]

방법 1 및 방법 2 둘 다에 대해, 25°C에서 2일 교반 후, 샘플 둘 다를 원심분리하고, 상청액을 버리고, 고체를 공기 건조시켰다.

[0678]

화합물 2n의 메글루민 염의 수화물의 제조

[0679]

500 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (100 mL) 및 물 (100 mL) 중 ((R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (20 g, 43.33 mmol)의 교반 용액을 0°C에서 메글루민 (8.45 g, 43.33 mmol)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 수득된 고체를 감압 하에 건조시켜 (3시간) 표제 화합물을 백색 고체 (28.5 g, 98.95%)로서 수득하였다.

[0680]

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

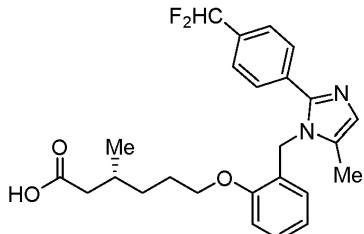
[0681] ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD): δ -69.39

[0682] 원소 분석: $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\cdot\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 55.18; H, 6.72; N, 8.30. 실측치: C, 54.95; H, 6.89; N, 8.07

[0683] 수분 함량 (칼 피셔(Karl Fischer)): 2.33%

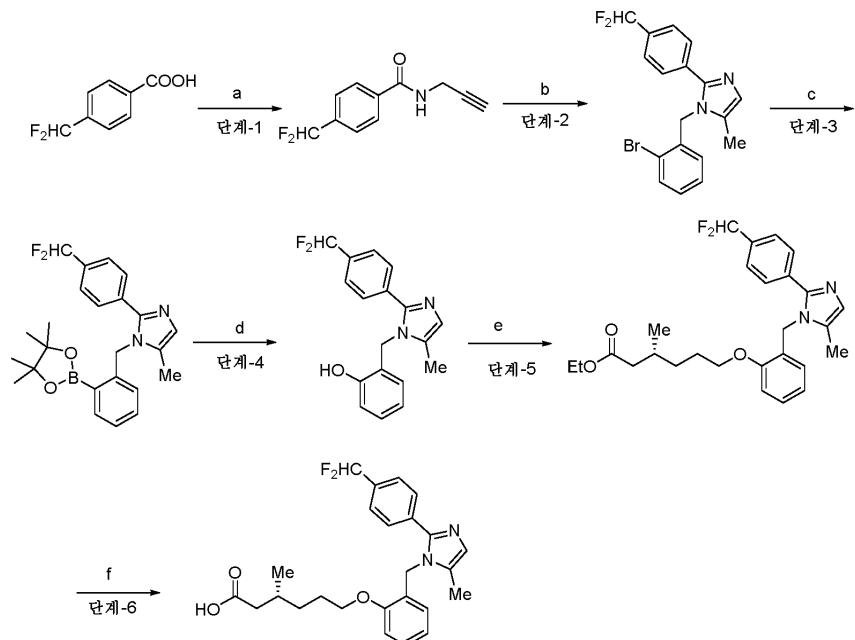
[0684] 실시예-2o:

[0685] (R)-6-((2-((2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸헥산산 (화합물 2o)의 합성



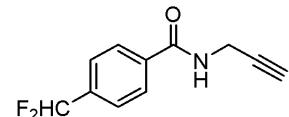
[0686]

[0687] 반응식:



[0688]

[0689] 단계-1: 4-(디플루오로메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성:



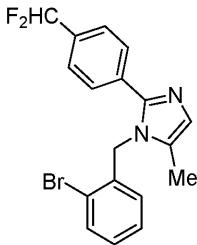
[0690]

[0691] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-(디플루오로메틸)벤조산 (2.0 g, 11.61 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (0.77 g, 13.94 mmol)으로부터 합성하였다.

[0692] 수율: 1.5 g (62.5%).

[0693] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.70 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.47 (brs, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0694] 단계-2: 1-(2-브로모벤질)-2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸의 합성:



[0695]

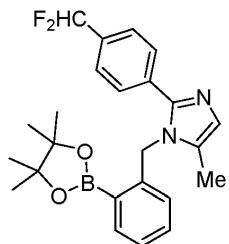
[0696] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-(디플루오로메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (3.0 g, 14.44 mmol) 및 2-브로모벤질 아민 (5.4 g, 28.88 mmol)으로부터 합성하였다.

[0697] 수율: 2.3 g (43.3%).

[0698] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 4H), 7.32–7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.64 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.63–6.62 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

[0699] LCMS (ESI+, m/z): 376.8, 378.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0700] 단계-3: 2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-1H-이미다졸의 합성:



[0701]

[0702] 표제 화합물을 실시예-21의 단계-3에 기재된 실험 절차에 따라 1-(2-브로모벤질)-2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸 (0.5 g, 1.32 mmol)로부터 합성하였다.

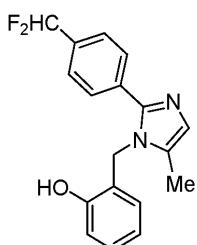
[0703] 수율: 0.18 g (32.2%).

[0704] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 56.1$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31–1.23 (s, 12).

[0705] ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -111.02

[0706] LCMS (ESI+, m/z): 424.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0707] 단계-4: 2-((2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0708]

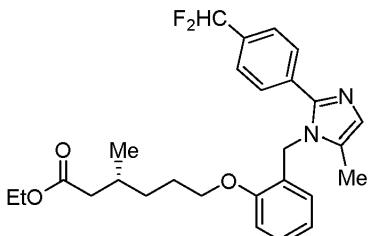
[0709] 표제 화합물을 실시예-21의 단계-4에 기재된 실험 절차에 따라 2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1-(2-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)벤질)-1H-이미다졸 (0.18 g, 0.424 mmol)로부터 합성하였다.

[0710] 수율: 0.12 g (44.4%).

[0711] LCMS (ESI+, m/z): 314.7 ($M+H$)⁺.

[0712] 단계-5: 에틸 (R)-6-((2-((4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0713]

[0714] 표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.11 g, 1.5 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.25 g, 1.05 mmol)로부터 합성하였다.

[0715]

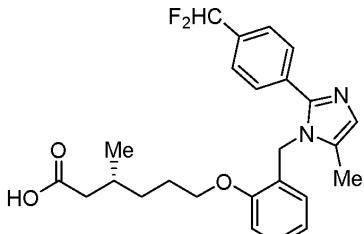
수율: 0.13 g (조 물질).

[0716]

LCMS (ESI+, m/z): 471.1 ($M+H$)⁺.

[0717]

단계-6: (R)-6-((2-((4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥산산 (화합물 2o)의 합성:



[0718]

[0719] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 (R)-6-((2-(4-(디플루오로메틸)페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)-3-메틸헥사노에이트 (0.30 g, 0.638 mmol)로부터 합성하였다.

[0720]

수율: 0.091 g (32.3%).

[0721]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.03 (s, 1H), 7.57 (bs, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 7.02 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

[0722]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -110.00

[0723]

LCMS (ESI+, m/z): 443.0 ($M+H$)⁺.

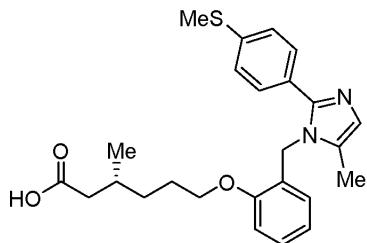
[0724]

HPLC: 95.65% (210 nm).

[0725]

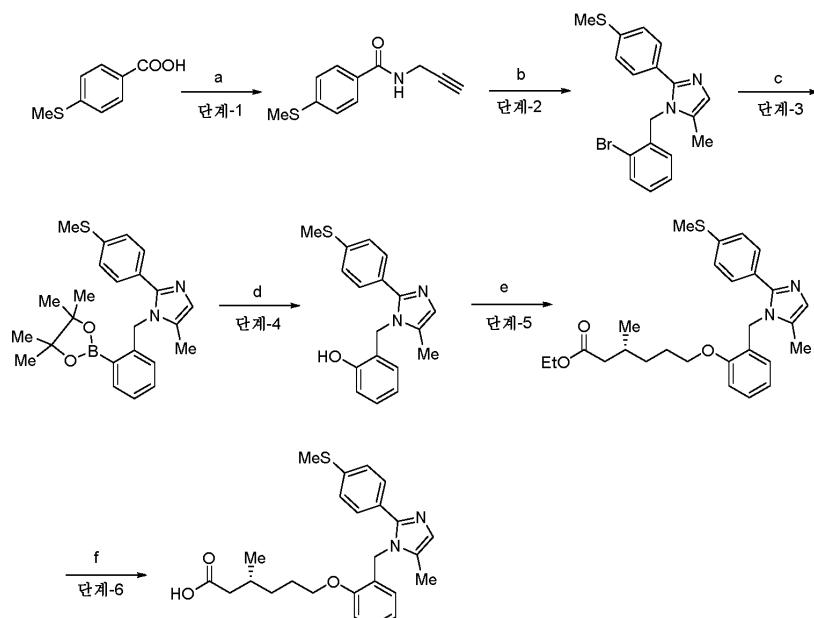
실시예-2p:

[0726] (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2p)의 합성



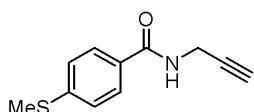
[0727]

[0728] 반응식 :



[0729]

[0730] 단계-1: 4-(메틸티오)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드의 합성 :



[0731]

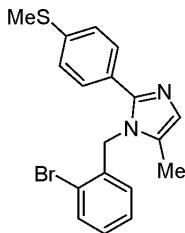
[0732] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-7에 기재된 실험 절차에 따라 4-(메틸티오)벤조산 (12.0 g, 58.53 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (5.89 g, 107.14 mmol)으로부터 합성하였다.

[0733] 수율: 13.81 g (94.5%).

[0734] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (t, J = 2.7 Hz, 1H).

[0735] LCMS (ESI+, m/z): 206.3 (M+H)⁺.

[0736] 단계-2: 1-(2-브로모벤질)-5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0737]

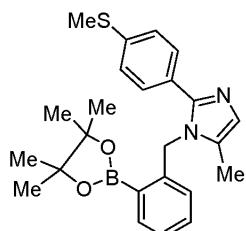
[0738] 표제 화합물을 실시예-2a의 단계-8에 기재된 실험 절차에 따라 4-(메틸티오)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드 (3.0 g, 14.63 mmol) 및 2-브로모벤질 아민 (4.0 g, 21.95 mmol)으로부터 합성하였다.

[0739]

수율: 4.38 g (80.3%).

[0740] LCMS (ESI+, m/z): 372.9, 374.9 ($M+H$)⁺.

[0741] 단계-3: 5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-1H-이미다졸의 합성:



[0742]

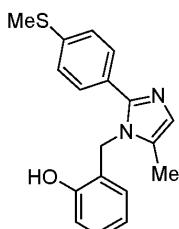
[0743] 표제 화합물을 실시예-21의 단계-3에 기재된 실험 절차에 따라 1-(2-브로모벤질)-5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸 (1.5 g, 4.02 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비[1,3,2-디옥사보롤란] (1.22 g, 4.82 mmol)으로부터 합성하였다.

[0744]

수율: 2.1g

[0745] LCMS (ESI+, m/z): 421.2 ($M+H$)⁺

[0746] 단계-4: 2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0747]

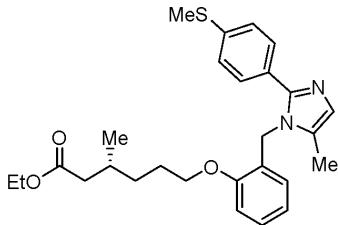
[0748] 표제 화합물을 실시예-21의 단계-4에 기재된 실험 절차에 따라 5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-1H-이미다졸 (1.0 g, 2.38 mmol)로부터 합성하였다.

[0749]

수율: 0.530 g.

[0750] LCMS (ESI+, m/z): 311.4 ($M+H$)⁺.

[0751] 단계-5: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0752]

표제 화합물을 실시 예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.3 g, 0.96 mmol) 및 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (0.685 g, 2.90 mmol)로부터 합성하였다.

[0754]

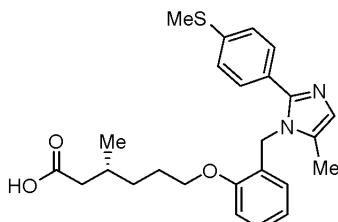
수율: 0.43 g

[0755]

LCMS (ESI+, m/z): 467.3 ($M+H$)⁺.

[0756]

단계-6: (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2p)의 합성:



[0757]

표제 화합물을 실시 예-2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 (R)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(메틸티오)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.310 g, 0.66 mmol)로부터 합성하였다.

[0759]

수율: 0.075 g (25.7%).

[0760]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C): δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 -1.99 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0761]

LCMS (ESI+, m/z): 439.0 ($M+H$)⁺.

[0762]

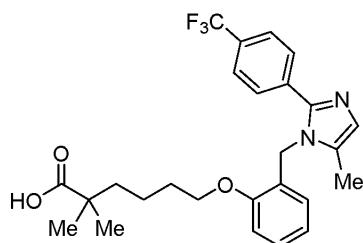
HPLC: 98.5% (210 nm).

[0763]

실시 예-2q:

[0764]

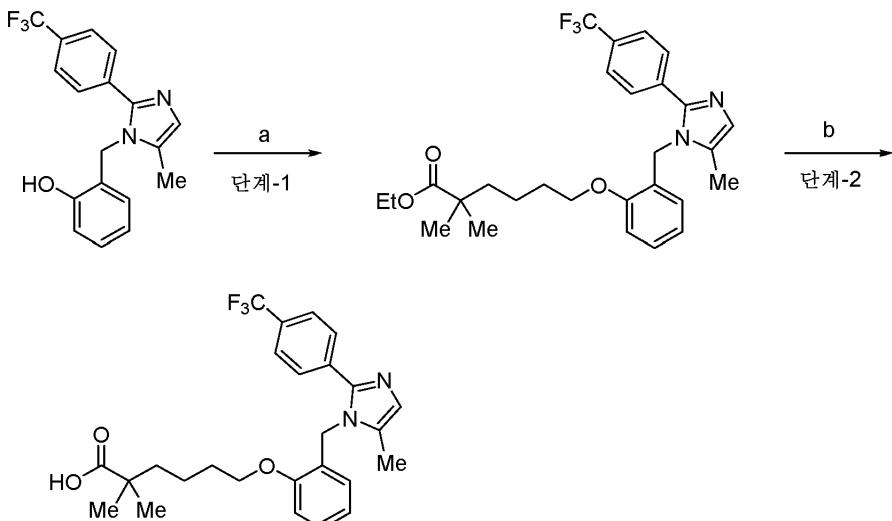
2,2-디메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2q)의 합성



[0765]

[0766]

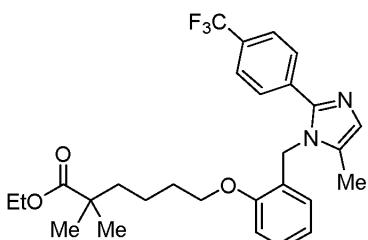
반응식:



[0767]

[0768]

단계-1: 에틸 2,2-디메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0769]

[0770]

표제 화합물을 실시예-2c의 단계-1에 기재된 실험 절차에 따라 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (0.25 g, 0.75 mmol) 및 에틸 6-브로모-2,2-디메틸헥사노에이트 (0.6 g, 2.25 mmol)로부터 합성하였다.

[0771]

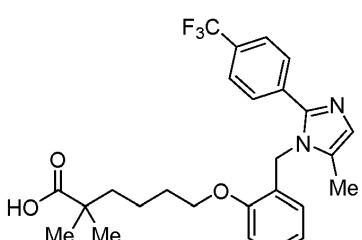
수율: 0.121 g.

[0772]

LCMS (ESI+, m/z): 502.7 ($M+H$)⁺.

[0773]

단계-2: 2,2-디메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산의 합성



[0774]

[0775]

표제 화합물을 실시예 2a의 단계-11에 기재된 실험 절차에 따라 에틸 2,2-디메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.12 g, 0.24 mmol)로부터 합성하였다.

[0776]

수율: 0.04 g (35.0%)

[0777]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.71–7.66 (m, 4H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.12

(s, 3H), 1.71–1.54 (m, 2H), 1.52–1.49 (m, 2H), 1.41–1.34 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

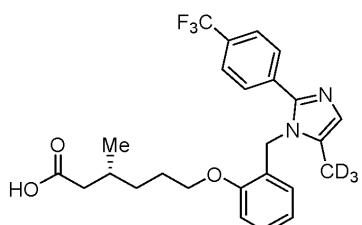
[0778] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -61.16

[0779] LCMS (ESI+, m/z): 474.8 (M+H)⁺.

[0780] HPLC: 98.49% (210 nm).

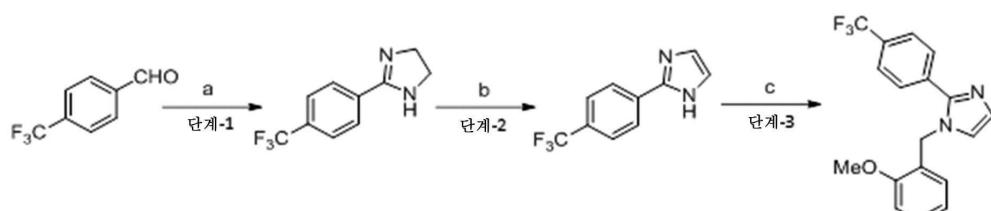
[0781] 실시예 2r:

[0782] (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2r)의 합성



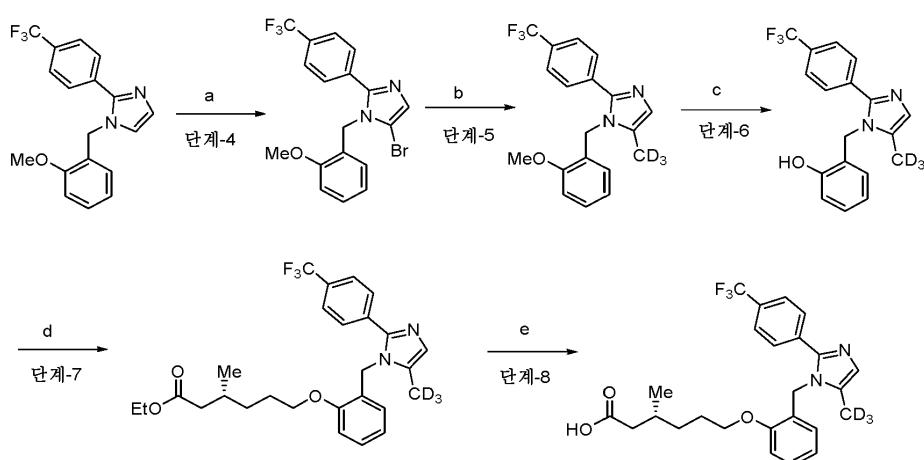
[0783]

[0784] 반응식 1:



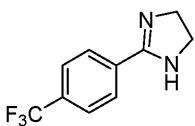
[0785]

[0786] 반응식 2:



[0787]

[0788] 단계-1: 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸의 합성:



[0789]

[0790] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, ¹BuOH (80 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (5.0 g, 27.17 mmol) 및

에탄-1,2-디아민 (1.80 g, 29.89 mmol)의 교반 용액을 실온에서 아이오딘 (8.60 g, 33.96 mmol) 및 K_2CO_3 (11.30 g, 81.51 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 85°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 시 (TLC), 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다 (5.1 g, 83.1%).

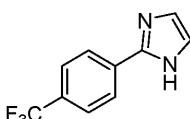
[0791] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H).

[0792] ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -66.22

[0793] LCMS (ESI+, m/z): 215.2 (M+H)⁺.

[0794] HPLC (210 nm): 90.59%

[0795] 단계-2: 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0796]

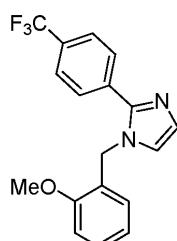
[0797] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMSO (80 mL) 중 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸 (5.0 g, 23.36 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 K_2CO_3 (3.55 g, 25.7 mmol) 및 (디아세톡시아이오도)벤젠 (8.30 g, 25.7 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC), 반응 혼합물을 냉수로 회색하고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리, 헥산 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 표지 화합물을 황색 고체 (2.70 g, 54.7%)로서 수득하였다.

[0798] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.81 (brs, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H).

[0799] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -60.98

[0800] LCMS (ESI+, m/z): 213.0 (M+H)⁺.

[0801] 단계-3: 1-(2-메톡시벤질)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0802]

[0803] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (70 mL) 중 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (6.5 g, 30.66 mmol)의 교반 용액을 0°C에서 NaH (60% 분산액, 1.41 g, 36.79 mmol)로 처리하고 질소 분위기 하에 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 30분 후, 혼합물을 2-메톡시벤질 브로마이드 (7.40 g, 36.79 mmol)로 처리하고 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC), 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리,

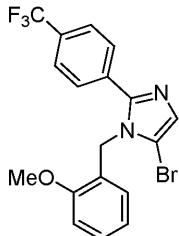
헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (8 g, 82.5%)로서 수득하였다.

[0804] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (brs, 4H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H) 6.75 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

[0805] ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -61.10

[0806] LCMS (ESI+, m/z): 333.2 (M+H)⁺.

[0807] 단계-4: 5-브로모-1-(2-메톡시벤질)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



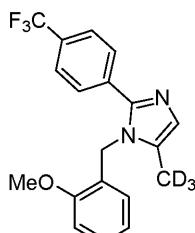
[0808]

[0809] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (10 mL) 중 1-(2-메톡시벤질)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (1 g, 3.01 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 NBS (0.643 g, 3.61 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (30 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.4 g, 33.4%)로서 수득하였다.

[0810] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 4H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0811] LCMS (ESI+, m/z): 410.5 (M+H)⁺.

[0812] 단계-5: 1-(2-메톡시벤질)-5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



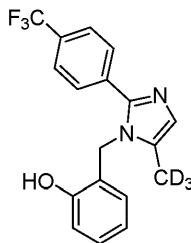
[0813]

[0814] 20 mL 재밀봉가능한 반응 튜브에서, THF (5 mL) 중 ZnCl₂ (THF 중 0.5 M, 820 mg, 12.0 mL, 6.0 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 CD₃MgI (디에틸 에테르 중 1 M, 890 mg, 5.3 mL, 5.0 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 질소 분위기 하에 동일한 온도에서 5-브로모-1-(2-메톡시벤질)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (100 mg, 0.2 mmol) 및 Ni(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 빙냉수로 켄칭하고 EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 탈브로민화 출발 물질로 오염된 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다.

[0815] LCMS (ESI+, m/z): 350.1 (M+H)⁺.

[0816]

단계-6: 2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0817]

[0818]

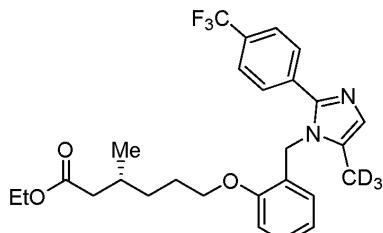
10 mL 등근 바닥 플라스크에서, DCM (2 mL) 중 1-(2-메톡시벤질)-5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (20 mg)의 용액을 -78°C에서 질소 분위기 하에 순수한 BBr₃ (0.1 mL)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 염기성화시키고 (pH ~ 9) 수득된 고체를 여과하고 n-헥산 (3 x 5 mL)으로 세척하였다. 고체 생성물을 감압 하에 건조시키 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0819]

LCMS (ESI+, m/z): 336.3 (M+H)⁺.

[0820]

단계-7: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0821]

[0822]

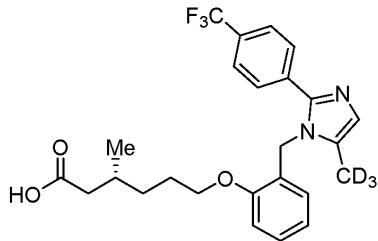
25 mL 등근 바닥 플라스크에서, 톨루엔 (3 mL) 중 2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (150 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 DIAD (135 mg, 0.67 mmol) 및 PPh₃ (175 mg, 0.67 mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 질소 분위기 하에 에틸 (R)-6-브로모-3-메틸헥사노에이트 (93 mg, 0.53 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 65°C로 서서히 가온하고 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙냉수로 켄칭한 후 n-헥산 (50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 (구배 용리, 헥산 중 5-10% EtOAc)을 통해 여과하여 표제 화합물 (200 mg)을 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0823]

LCMS (ESI+, m/z): 492.4 (M+H)⁺.

[0824]

단계-8: (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2r)의 합성:



[0825]

[0826] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (10 mL), MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (1.0 g, 2.03 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (853 mg, 20.3 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl로 중화시키고 수득된 고체를 여과하여 잔류물 (400 mg)을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 워터스 엑스 브리지(WATERS X BRIDGE) C18 (150 mm x 21.20 mm, 5.0 μ), 유량: 15.0 mL/분, 이동상: A= 물, B= MeCN, T/%B = 0/30, 3/40, 10/90]를 사용하여 2회 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 수득하였다.

[0827] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.67 – 1.65 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0828] ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -61.11

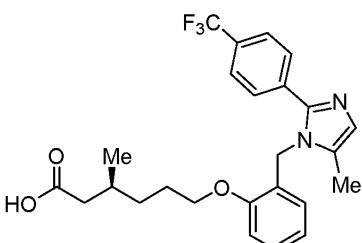
[0829] ²D NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 2.04

[0830] LCMS (ESI+, m/z): 464.4 (M+H)⁺.

[0831] HPLC: 98.21% (210 nm).

[0832] 실시예 2s:

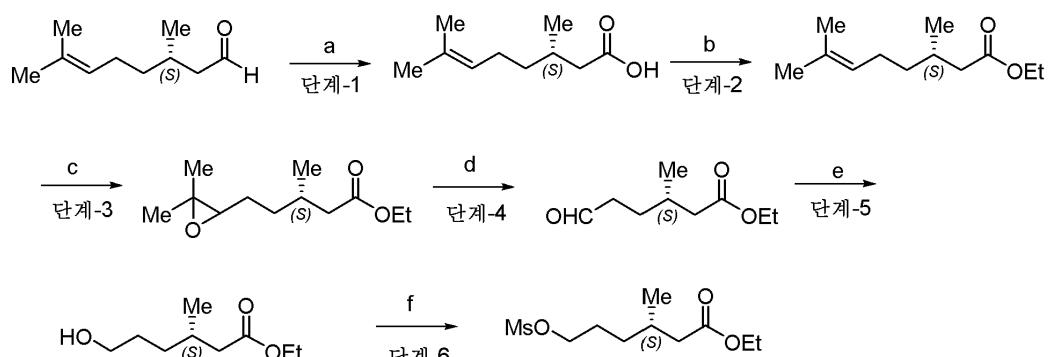
[0833] (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2s)의 합성



[0834]

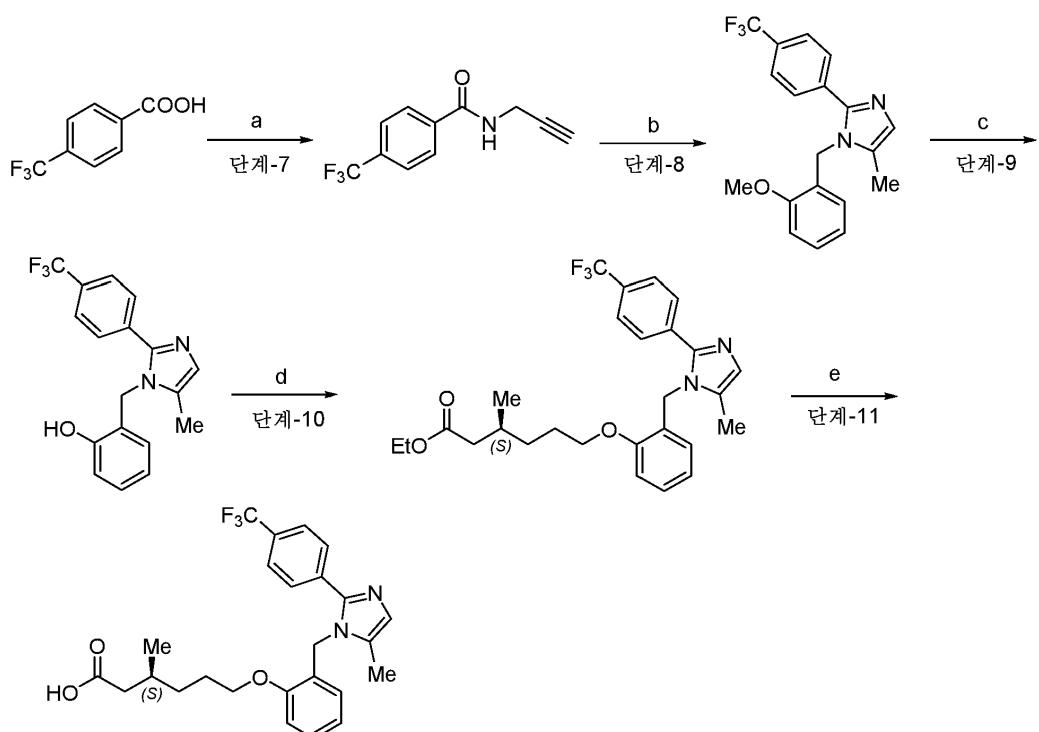
[0835]

반응식 A:



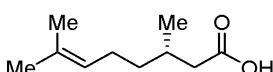
[0836]

[0837] 반응식 B:



[0838]

[0839] 단계-1: (S)-3,7-디메틸옥트-6-엔산의 합성:



[0840]

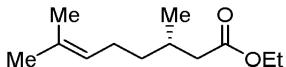
[0841] 500 mL의 등근 바닥 플라스크에서, 물 (100 mL) 중 NaOH (12.92 g, 325.0 mmol)의 용액을 0°C에서 물 (100 mL) 중 AgNO₃ (25.2 g, 149.0 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 어두운 곳에서 30분 동안 교반하고 0°C에서 (3S)-3,7-디메틸옥트-6-엔알 (10.0 g, 65.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 온수로 세척하였다. 합한 여과물을 진한 HCl로 산성화시키고 (pH 2) 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 후속 단계에 추가 경제 없이 사용하였다.

[0842] 수율: 10.0 g (90.9%)

[0843] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.8 (brs, 1H), 5.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39–2.34 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz,

1H), 2.17-2.12 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0844] 단계-2: 에틸 (S)-3,7-디메틸옥트-6-에노에이트의 합성:

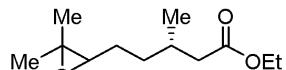


[0845]

[0846] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (100 mL) 중 (S)-3,7-디메틸옥트-6-엔산 (10.0 g, 58.0 mmol) 및 K₂CO₃ (20.29 g, 140.0 mmol)의 혼탁액을 실온에서 에틸 브로마이드 (8.25 g, 76.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (1000 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (11.3 g, 96.5%)을 수득하였다.

[0847] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.08 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (dd, J = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0848] 단계-3: 에틸 (S)-5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-3-메틸펜타노에이트의 합성:

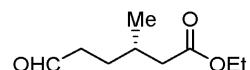


[0849]

[0850] 5 L 등근 바닥 플라스크에서, 디에틸 에테르 (200 mL) 중 에틸 (S)-3,7-디메틸옥트-6-에노에이트 (25.0 g, 126.0 mmol)의 용액을 -30°C에서 디에틸 에테르 (300 mL) 중 mCPBA (65%, 32.5 g, 189.0 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 가온하고 동일한 온도에서 6시간 동안 교반한 후, 0-3°C에서 냉새 (~14시간) 정지시켰다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (500 L)로 희석하고 1N NaOH (2 x 1 L)에 이어 물 (1 L)로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (24.0 g, 88.8%)을 수득하였다.

[0851] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0852] 단계-4: 에틸 (S)-3-메틸-6-옥소헥사노에이트의 합성:

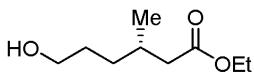


[0853]

[0854] 500 mL 등근 바닥 플라스크에서, 1,4-디옥산 (240 L) 중 에틸 (S)-5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-3-메틸펜타노에이트 (24.0 g, 11.00 mmol)의 용액을 실온에서 물 (240 mL) 중 NaIO₄ (71.6 g, 33.0 mol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 무기 염을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고 여과물을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (20 g)을 수득하였다.

[0855] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 15, 6.6 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0856] 단계 5: 에틸 (S)-6-히드록시-3-메틸헥사노에이트의 합성:



[0857]

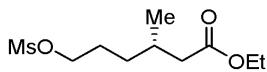
[0858] 1 L 등근 바닥 플라스크에서, 메탄올 (100 mL) 중 에틸 (S)-3-메틸-6-옥소헥사노에이트 (20.0 g, 116.0 mmol)의 용액을 실온에서 NaBH_4 (7.0 g, 186.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (20.0 g, 99.0%)을 수득하였다.

[0859]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.15–4.07 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J = 14.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.17–2.09 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.67–1.56 (m, 5H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0860]

단계-6: 에틸 (S)-3-메틸-6-((메틸솔포닐)옥시)헥사노에이트의 합성:



[0861]

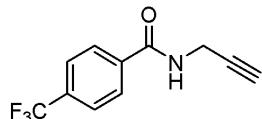
[0862] 100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DCM (25 mL) 중 에틸 (S)-6-히드록시-3-메틸헥사노에이트 (2.5 g, 14.3 mmol)의 용액을 0°C에서 Et_3N (4.35 g, 43.0 mmol) 및 MsCl (2.45 g, 21.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 목적 생성물 (2.5 g, 69.5%)을 수득하였다.

[0863]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.23–4.09 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.32–2.11 (m, 2H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.46–1.41 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0864]

단계-7: N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 합성:



[0865]

[0866] 2 L 등근 바닥 플라스크에서, DMF (1000 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤조산 (100 g, 5.26 mol) 및 프로프-2-인-1-아민 (34.73 g, 6.31 mol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 EDCI.HCl (200.8 g, 1.05 mol), HOBT (142 g, 1.052 mol) 및 Et_3N (53.12 g, 1.578 mol)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 빙냉수로 희석하고 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (111 g, 93.2%)을 수득하였다.

[0867]

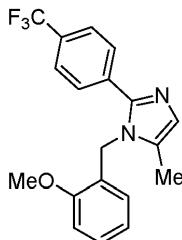
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.28–4.62 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[0868]

LCMS (ESI+, m/z): 228.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0869]

단계-8: 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸의 합성:



[0870]

[0871]

500 mL 재밀봉가능한 반응 튜브에서, 톨루エン (300 mL) 중 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (30 g, 132.15 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (27.31 g, 198.23 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 $Zn(OTf)_2$ (15.06 g, 39.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 회석하고 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (용리, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30.4 g, 66.6%)을 수득하였다.

[0872]

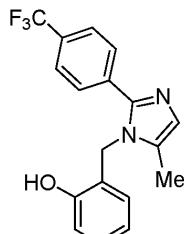
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59–7.54 (m, 4H), 7.30–7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91–6.86 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H),

[0873]

LCMS (ESI+, m/z): 347.3 ($M+H$)⁺.

[0874]

단계-9: 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0875]

[0876]

1000 mL 등근 바닥 플라스크에서, 디클로로메탄 (600 mL) 중 1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (60 g, 173.4 mmol)의 용액을 -78°C에서 BBr_3 (60 mL)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 으로 염기성화시켰다. 수득된 고체를 여과하고, n-헥산 (500 mL x 3)으로 세척하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (53.1 g, 92.3%)을 수득하였다.

[0877]

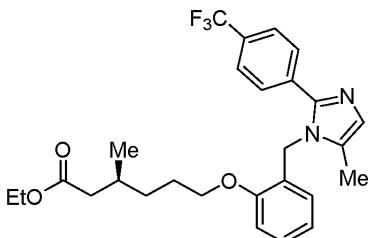
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74–6.70 (m, 1H), 6.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

[0878]

LCMS (ESI+, m/z): 333.3 ($M+H$)⁺.

[0879]

단계-10: 에틸 (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0880]

[0881] 100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (15 mL) 중 2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (1.0 g, 3.0 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 K_2CO_3 (1.24 g, 9.0 mmol) 및 에틸 (S)-3-메틸-6-((메틸솔포닐)옥시)헥사노에이트 (1.13 g, 4.5 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 $80^{\circ}C$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고; 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 냉수 (50 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.8 g, 57.1%)을 수득하였다.

[0882]

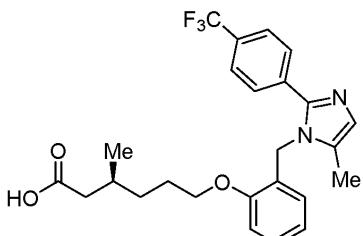
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0883]

LCMS (ESI+, m/z): 488.5 ($M+H$)⁺.

[0884]

단계-11: (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2s)의 합성:



[0885]

[0886]

50 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (40 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.4 g, 0.81 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (60 mg, 2.4 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl로 중화시키고 수득된 고체를 여과하였다. 고체 화합물을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체 (180 mg, 48.6%)로서 수득하였다.

[0887]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0888]

^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ -61.61

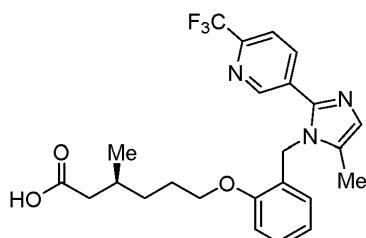
[0889]

LCMS (ESI+, m/z): 460.7 ($M+H$)⁺.

[0890] HPLC: 98.65% (210 nm).

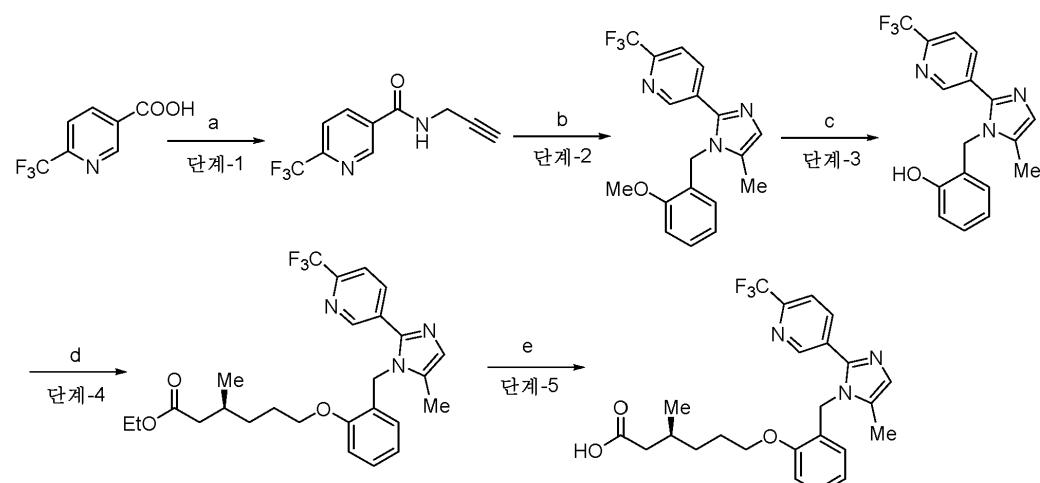
[0891] 실시예 2t

[0892] (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2t)의 합성



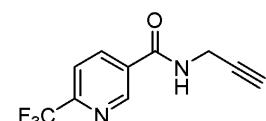
[0893]

[0894] 반응식:



[0895]

[0896] 단계-1: N-(프로프-2-인-1-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드의 합성:



[0897]

[0898] 3 L 둥근 바닥 플라스크에서, DMF (1.5 L) 중 6-(트리플루오로메틸)니코틴산 (150 g, 785.34 mmol) 및 프로프-2-인-1-아민 (51.83 g, 942.40 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 HATU (447 g, 1177.50 mmol) 및 Et₃N (120 g, 1177.5 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 수득된 침전물을 여과하고, 물 및 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 세척하였다. 고체 화합물을 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (137 g, 76.5%)을 수득하였다.

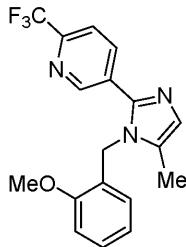
[0899] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.20 (t, J = 0.4 Hz, 1H).

[0900] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66.70.

[0901] LCMS (ESI+, m/z): 229.2 (M+H)⁺.

[0902]

단계-2: 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0903]

[0904]

500 mL 재밀봉가능한 반응 튜브에서, 톨루엔 (300 mL) 중 N-(프로프-2-인-1-일)-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (50 g, 219.29 mmol) 및 2-메톡시벤질 아민 (39.0 g, 285.08 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (23.8 g, 65.78 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하여 정제하여 표제 화합물 (46 g, 60.65%)을 수득하였다.

[0905]

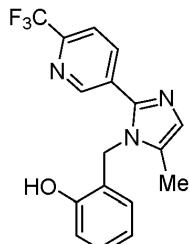
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[0906]

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -66.43.

[0907]

단계-3: 2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



[0908]

[0909]

1000 mL 등근 바닥 플라스크에서, 디클로로메탄 (800 mL) 중 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (80 g, 230.54 mmol)의 용액을 -78°C 에서 BBr_3 (80 mL)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 으로 염기성화시켰다. 수득된 고체를 여과하고, n-헥산 (500 mL x 3)으로 세척하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (65.0 g, 84.66%)을 수득하였다.

[0910]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

[0911]

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -66.44.

[0912]

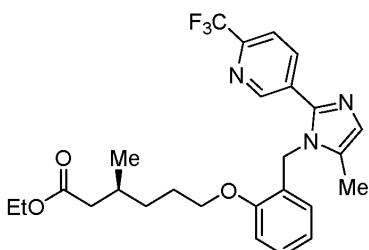
LCMS (ESI+, m/z): 334.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0913]

HPLC: 99.23% (210 nm).

[0914]

단계-4: 에틸 (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:



[0915]

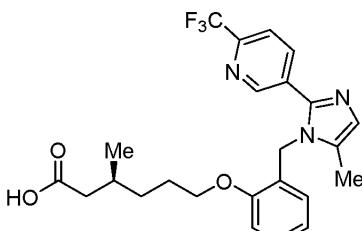
[0916] 100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (15 mL) 중 2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (1.0 g, 3.0 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 K₂CO₃ (1.13 g, 4.5 mmol) 및 에틸 (S)-3-메틸-6-((메틸솔포닐)옥시)헥사노에이트 (1.24 g, 9.0 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고; 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 냉수 (50 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15-30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.7 g, 조 물질)을 수득하였다.

[0917]

LCMS (ESI+, m/z): 490.2 (M+H)⁺.

[0918]

[0918] 단계-5: (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2t)의 합성:



[0919]

[0920] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (40 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 (S)-3-메틸-6-(2-((5-메틸-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (0.4 g, 0.81 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (60 mg, 2.4 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl로 중화시키고 수득된 고체를 여과하였다. 고체 화합물을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체 (200 mg, 53.0%)로서 수득하였다.

[0921]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.22–2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01–1.86 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 1H), 1.72–1.66 (m, 2H), 1.43–1.37 (m, 1H), 1.28–1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0922]

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66.77.

[0923]

LCMS (ESI+, m/z): 463.1 (M+H)⁺.

[0924]

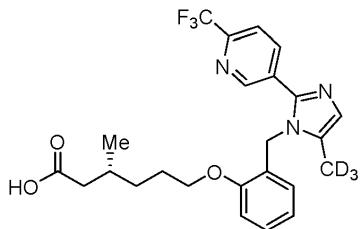
HPLC: 97.23% (210 nm).

[0925]

실시예 2u

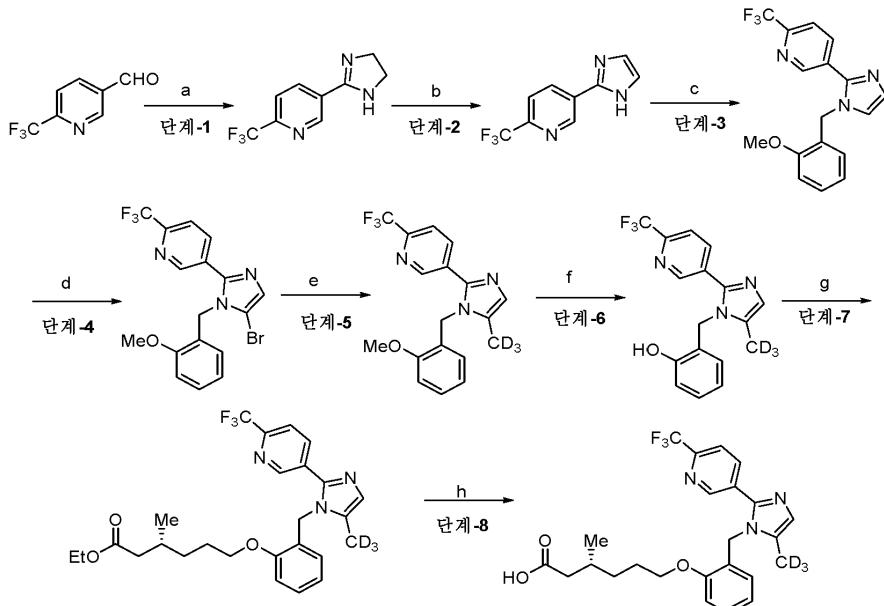
[0926]

(R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2u)의 합성



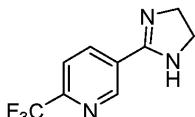
[0927]

반응식:



[0929]

단계-1: 5-(4,5-디하드로-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0931]

500 mL 등근 바닥 플라스크에서, ^tBuOH (150 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드 (15.0 g, 85.71 mmol) 및 에탄-1,2-디아민 (5.14 g, 85.71 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 45분 동안 교반하였다. 아이오딘 (25.8 g, 102.85 mmol) 및 K₂CO₃ (35.48 g, 257.13 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 85°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (100 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다 (13.1 g, 71.1%).

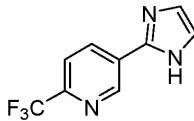
[0933] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.50 (bs, 4H). (주: NH 양성자는 NMR에서 관찰되지 않음)

[0934] ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -68.07

[0935] LCMS (ESI⁺, m/z): 216.2 (M+H)⁺.

[0936]

단계-2: 5-(1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0937]

[0938]

250 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMSO (50 mL) 중 5-(4,5-디하드로-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (6.0 g, 27.9 mmol)의 교반 용액을 실온에서 K_2CO_3 (4.62 g, 33.4 mmol) 및 (디아세톡시아이오도)벤젠 (10.78 g, 33.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 빙냉수로 회석하고 수득된 고체를 여과하였다. 고체를 물 및 n-헥산으로 세척하고 감압 하에 건조시켜 목적 생성물을 황색 고체 (4.0 g, 67.7%)로서 수득하였다.

[0939]

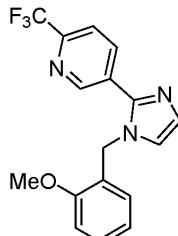
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 13.0 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

[0940]

LCMS (ESI $^+$, m/z): 214.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0941]

단계-3: 5-(1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0942]

[0943]

100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (30 mL) 중 5-(1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (3 g, 14.0 mmol)의 교반 용액을 0°C에서 NaH (오일 중 60% 분산액, 1.12 g, 28.1 mmol)로 처리하고 질소 분위기 하에 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 2-메톡시벤질 브로마이드 (3.68 g, 18.3 mmol)를 질소 분위기 하에 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (200 mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 n-헥산으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체 (3.5 g, 76.1%)로서 수득하였다.

[0944]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)

[0945]

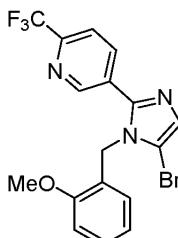
^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -66.43

[0946]

LCMS (ESI $^+$, m/z): 334.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0947]

단계-4: 5-(5-브로모-1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:



[0948]

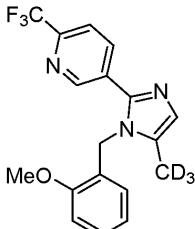
[0949] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (30 mL) 중 5-(1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (3 g, 9.00 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 NBS (1.6 g, 9.00 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 빙수로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (30 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리 헥산 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.9 g, 24.3%) 및 5-(4-브로모-1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 및 5-(4,5-디브로모-1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 혼합물 (2 g)로서 수득하였다.

[0950] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0951] ¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ - 66.55

[0952] LCMS (ESI⁺, m/z): 412.2, 414.2 (M+H)⁺.

[0953] 단계-5: 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-(메틸-d₃)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘의 합성:

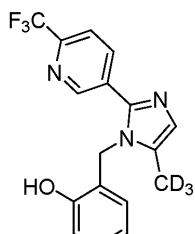


[0954]

[0955] 100 mL 채밀봉 가능한 반응 튜브에서, ZnCl₂의 용액 (THF 중 0.5 M, 20.0 mL, 40.0 mmol)을 질소 분위기 하에 실온에서 CD₃MgI (디에틸 에테르 중 1 M, 12 mL, 12.0 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 질소 분위기 하에 동일한 온도에서 5-(5-브로모-1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (200 mg, 0.486 mmol) 및 Ni(PPh₃)₂Cl₂ (26 mg, 0.0486 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 빙냉수로 켄칭하고 EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 탈브로민화 부산물인 5-(1-(2-메톡시벤질)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘으로 오염된 표제 화합물 (50 mg)을 수득하였다 (NMR (~ 1:1)에 의해 나타내어진 바와 같음).

[0956] LCMS (ESI⁺, m/z): 351.1 (M+H)⁺.

[0957] 단계-6: 2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀의 합성:



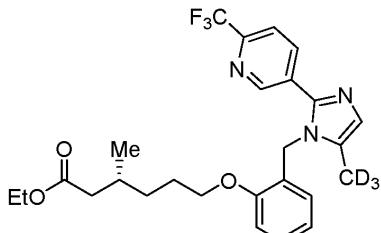
[0958]

[0959] 100 mL 등근 바닥 플라스크에서, DCM (5 mL) 중 5-(1-(2-메톡시벤질)-5-(메틸-d₃)-1H-이미다졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)파리딘 (200 mg, 0.571 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 -78°C에서 순수한 BBr₃ (0.2 mL)으로 적가

처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 염기성화시키고 (pH ~ 9) 수득된 고체를 여과하고 n-헥산 (3 x 5 mL)으로 세척하였다. 고체 생성물을 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (180 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0960] LCMS (ESI⁺, m/z): 337.1 (M+H)⁺.

[0961] 단계-7: 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트의 합성:

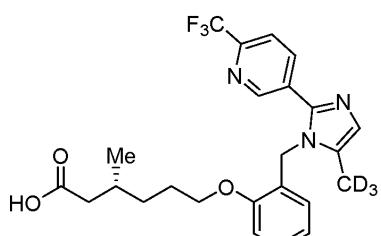


[0962]

[0963] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, DMF (5 mL) 중 2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페놀 (180 mg, 0.365 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 K₂CO₃ (151 mg, 1.09 mmol) 및 에틸 (R)-3-메틸-6-((메틸술포닐)옥시)헥사노에이트 (138 mg, 0.548 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 헥산 중 15-30% EtOAc)에 의해 정제하여 부산물인 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트로 오염된 표제 화합물 (258 mg)을 수득하였다.

[0964] LCMS (ESI⁺, m/z): 493.6 (M+H)⁺.

[0965] 단계-8: (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥산산 (화합물 2u)의 합성:



[0966]

[0967] 50 mL 등근 바닥 플라스크에서, THF (5 mL), EtOH (1mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 (R)-3-메틸-6-(2-((5-(메틸-d₃)-2-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페녹시)헥사노에이트 (250 mg, 0.508 mmol)의 교반 용액을 실온에서 수산화리튬 일수화물 (213 mg, 5.08 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 시 (TLC에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 물로 희석하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl로 중화시키고 수득된 고체를 여과하였다. 수득된 고체 잔류물을 추가로 정제용 HPLC [키нетекс(Kinetex) C18, (21.2 mm x 150 mm) 5.0 μ; 유량: 15.0 mL/분; 이동상: A=: 0.1% TFA, B= MeCN, T/%B = 0/25, 2/35, 8/65]에 의해 정제하였다. HPLC 분획을 감압 하에 농축시키고 수득된 잔류물을 물로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (30.5 mg, 12.9%)을 수득하였다.

[0968] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J =

8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28–2.17 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.28–1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0969] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66.45

[0970] ^2D NMR (600 MHz, CH₃OH): δ 2.10 (s, 3D)

[0971] LCMS (ESI⁺, m/z): 465.2 (M+H)⁺.

[0972] HPLC: 95.27% (210 nm).

[0973] 실시예 3

[0974] 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD) 근육 세포에서의 미토콘드리아 생물발생 및 기능의 개선

[0975] 근거: 미토콘드리아 결함이 지방산 대사 및 생물발생을 포함하나 이에 제한되지는 않는 뒤시엔느 근육 이영양증의 모델 시스템에서 관찰된다. 문헌 [Rybalka, E., et al., Defects in mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency. PLoS One, 2014. 9(12): p. e115763]을 참조한다. 이 실시예에서, 상업적으로 입수가능한 뒤시엔느 근육 이영양증 환자로부터의 근모세포 세포를 화합물 2d로 처리하고 지방산 산화 및 미토콘드리아 생물발생의 개선에 대해 시험하였다.

[0976] 세포 배양 및 처리: DMD 인간 골격근 세포를 시호스(Seahorse) XF 플레이트 (애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)) 내로 플레이팅하고 7일 동안 분화되도록 하였다. 분화된 세포를 갈락토스 및 500 μM 카르니틴으로 보충되고 피루베이트, 글루코스, 글루타민이 없는 DMEM 배지에서 검정 전 24시간 동안 비히클 또는 화합물 2d로 처리하였다.

[0977] 지방산 산화 검정: 미토콘드리아 스트레스 시험 성분을 2.5 μM 올리고마이신 A (시그마(Sigma) 75351); 7 μM FCCP (시그마 C2920); 1 μM 로테논 (시그마 R8875) 및 안티마이신 A (시그마 A8674) 둘 다의 최종 농도로 크렙스-헨셀라이트(Krebs-Henseleit) 완충제에 로딩하였다. 보정 후, 대조군 BSA (최종 0.037 mM) 또는 BSA-팔미테이트 (최종 0.037 mM BSA 500 μM 팔미테이트)와 혼합된 200 μL KHB를 적절한 웰에 첨가하였다. 다음에 세포 배양 플레이트를 시호스 XFe96 분석기 (애질런트 테크놀로지스) 내에 위치시키고 검정을 시작하였다.

[0978] 데이터를 하기와 같이 분석하였다: 비-미토콘드리아 호흡 (Rot/AA)을 모든 산소 소모율 (OCR) 값으로부터 차감하였다. BSA/PAL로부터의 모든 3개의 FCCP OCR에 대한 개별 웰 측정의 값을 BSA로부터의 각각의 FCCP OCR 값에 대한 웰의 평균으로 나누었다. 이 비는 팔미테이트 산화의 결과인 호흡의 양으로서 역할을 하였다. 이어서 이를 수치를 비히클 평균 FCCP OCR 값에 대해 정규화하여 팔미테이트 산화의 보고된 배수 변화를 생성하였다.

[0979] 미토콘드리아 생물발생: DMD 인간 골격근 세포를 96 웰 플레이트 내로 플레이팅 하였다. 배지를 분화 배지로 교체하고 세포를 7일 동안 분화되도록 하였다. 분화 제4일에, 세포를 비히클, 화합물 2d로 처리하거나, 또는 200의 감염도로 PGC-1α 아데노바이러스 또는 LacZ 아데노바이러스로 감염시켰다. 3일 후에 세포를 배양 배지에서 2시간 동안 브로모데옥시우리딘 (BrdU)으로 표지하였다. 인큐베이션 후, 세포를 세척하고, 이어서 항-BrdU 항체와 함께 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날, 샘플을 세척하고 항-마우스 IgG HRP와 함께 37°C에서 45분 동안 인큐베이션하고, 이어서 세척하였다. 광학 밀도를 스펙트라맥스(SpectraMax) M5 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)) 상에서 450 nm 파장에서 측정하였다.

[0980] 통계적 분석: 데이터를 그래프 패드 프리즘에서 분석하였다. 분포의 정규성을 디'아고스티노-피어슨(D'Agostino-Pearson) 옴니버스 정규성 검정에 의해 결정하였다. 샘플이 정규 분포된 경우에, 이들을 일원 ANOVA에 이어 DMSO 대조군 세포에 대한 사후 던넷 검정 또는 독립표본 양측 T-검정에 의해 분석하였다. 샘플이 정규 분포되지 않은 경우에, 크루스칼-왈리스 검정을 사용하여 유의성을 결정하였다. 통계적 검정의 결과는 하기와 같이 입증된다: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, **** p<0.0001.

[0981] 결과: 팔미테이트 산화는 화합물 2d에 따라 용량-의존성 방식으로 증가하였다 (도 1).

[0982] 미토콘드리아 생물발생은 화합물 2d 처리에 따라 용량-의존성 방식으로 증가하였다 (도 2). 전사 인자 PGC1α의 과다발현은 검정에 대한 양성 대조군으로서 역할을 하였다.

[0983] 실시예 4

[0984] 뒤시엔느 근육 이영양증의 마우스 모델에서의 지구력 운동에 대한 능력의 증가

근거 : PPAR δ 는 지방산 이용의 증가를 도출할 운동에 반응하여 활성화된다. 뒤시엔느 근육 이영양증은 단백질 디스트로핀의 손실로부터 발생한 연관된 근육 기능 결핍을 갖는 진행성, 조기-발병 퇴행성 근육 질환이다. 지방산 대사 및 변경된 미토콘드리아 기능이 질환의 양상인 것으로 보고된다. 이 입증에서, 뒤시엔느 근육 이영양증의 mdx 마우스 모델을 화합물 2d의 경구-투여로 5주 동안 매일 처리하고 트레드밀에 의해 지구력 운동 능력에 대해 시험하였다.

[0986] 동물 및 투여: ~5-7주령의 C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J 및 C57BL/10ScSnJ 마우스를 제공받고 폴리카르보네이트 케이지에 단독으로 수용하였다. 동물은 표준 사료를 공급받았고 항상 자유롭게 먹이 및 물에 대해 접근하였다. 화합물 2d를 이 프로토콜 동안 비히클, 정제수 중 5% 에탄올 + 5% 솔루톨 중에서 매일 신선하게 제제화하고 kg당 10 또는 30 mg (mpk)으로 시험하였다. 비히클을 대조군에게 투여하였다. 모든 동물에게 경구 위관영양 (PO)에 의해 34-35일 동안 투여하였다. 마우스에게 마지막 생존 연구일의 오전 8시에 투여하고 최종 용량 2시간 후에 부검을 시작하였다.

[0987] 지구력 테스트: 마우스를 설정된 최대 속도에서의 전반적 지구력에 대한 평가 전에 일련의 순응 테스트로 무빙 벨트 트레드밀에 순응시켰다. 각각의 마우스는 전기 자극 그리드를 함유하는 개별 레인에서 테스트하였다. 전기 자극 그리드에 대한 방문의 수 및 각각의 동물이 받은 쇼크의 수를 기기에 의해 기록하였고 기술자는 탈진 까지의 시간 및 거리를 결정하기 위해 테스트 동안 동물을 평가하였다. 모든 3회의 지구력 테스트에서의 최대 속도는 20 m/분으로 제한되었다. 마우스는 이들이 연속 10초 초과 동안 트레드밀 벨트 상에 보행하지 않고 자극 그리드 상에 머무르는 경우에 탈진한 것으로 간주되었다.

[0988] 통계적 분석: 값을 모든 군에서 디'아고스티노-피어슨 옴니버스 정규성 검정 및 샤피로-윌크 정규성 검정을 통해 정규성에 대해 검정하고 크루스칼-왈리스 일원 ANOVA (비-파라미터)에 이어 mdx 비히클 군에 대한 사후 던넷 다중 비교 검정에 의해 검정하였다. 통계적 검정의 결과는 하기와 같이 입증된다: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, **** p<0.0001.

[0989] 결과: 모든 3회의 지구력 테스트에서 일관되게 이영양증 mdx 마우스를 C57BL10 마우스가 능가하였다. 화합물 2d 처리된 mdx 마우스는 일관되게 테스트 당 총 거리와 관련하여 및 3회의 테스트의 평균 수행능을 평가하는 경우에 둘 다 mdx 비히클 처리된 군 마우스에 비해 증가된 거리를 입증하였다 (도 3).

[0990] 실시예 5

[0991] 뒤시엔느 근육 이영양증의 마우스 모델에서의 이영양증 근육 표현형의 감소

근거 : 뒤시엔느 근육 이영양증에서의 근육 병리상태와 유사하게, mdx 마우스는 출생 직후 명백한 골격근에서의 이영양증 병리상태를 갖는다. 병리상태에 의해 분명해진 이 표현형의 주요 양상은 근섬유의 재생, 면역 세포의 침윤, 및 증가된 근육 섬유증의 증거인 아폽토시스/괴사를 통한 근섬유의 손실이다. 이 입증에서, mdx 마우스에게 화합물 2d를 경구로 투여하고 근육 병리상태에 대해 평가하였다.

[0993] 동물 및 투여: 동물 및 투여는 이전에 기재된 바와 같았다. 실시예 4를 참조한다.

[0994] 조직학 병리상태 평가: 사두근, 비복근 및 전경골근을 부검에서 수거하고, 10% 중성 완충 포르말린 중에서의 침지에 의해 고정하고 파라핀에 포매시켰다. 조직을 각각의 블록으로부터 5 μ m로 절편화하고 슬라이드를 면허가 있는 수의학적 병리학자가 평가하였다. 조직병리학적 평가는 각각 표 1, 2, 및 3에 약술된 바와 같은 근섬유괴사, 염증, 근섬유 재생 및 간질성 섬유증에 대한 정성적 및 반정량적 평가를 포함하였다.

[0995]

표 1: 근섬유 괴사/활성 재생에 대한 점수화 기준

점수	설명
0	없음
0.5	거의 없음: 산재된 개별적 또는 매우 작은 클러스터의 근섬유 괴사/재생, 절편의 <3%를 수반함
1	최소: 산재된 개별적 또는 작은 클러스터의 근섬유 괴사/재생, 절편의 3-10%를 수반함
2	경도: 보다 뚜렷한, 다발성 클러스터의 근섬유 괴사/재생, 절편의 11-30%를 수반함
3	중등도: 보다 큰, 유착 병소의 근섬유 괴사/재생, 절편의 31-50%를 수반함
4	현저함: 광범위한 병소의 근섬유 괴사/재생, 절편의 51-70%를 수반함
5	중증: 미만성 근섬유 괴사/재생, 절편의 >70%를 수반함

[0996]

표 2: 염증에 대한 점수화 기준

점수	설명
0	없음
0.5	거의 없음: 산재된 염증성 침윤물, 절편의 <3%를 수반함
1	최소: 산재된 염증성 침윤물, 절편의 3-10%를 수반함
2	경도: 보다 뚜렷한, 다발성 클러스터의 염증성 침윤물, 절편의 11-30%를 수반함
3	중등도: 보다 큰, 유착 병소의 염증성 침윤물, 절편의 31-50%를 수반함
4	현저함: 광범위한 염증 세포 침윤, 절편의 51-70%를 수반함
5	중증: 미만성 염증 세포 침윤, 절편의 >70%를 수반함

[0998]

[0999]

표 3: 간질성 섬유증에 대한 점수화 기준

점수	설명
0	없음
0.5	거의 없음: 산재된 간질성 섬유증, 절편의 <3%를 수반함
1	최소: 산재된 간질성 섬유증, 절편의 3-10%를 수반함
2	경도: 보다 뚜렷한, 다발성 영역의 간질성 섬유증, 절편의 11-30%를 수반함
3	중등도: 보다 큰, 유착 병소의 간질성 섬유증, 절편의 31-50%를 수반함
4	현저함: 광범위한 간질성 섬유증, 절편의 51-70%를 수반함
5	중증: 미만성 간질성 섬유증, 절편의 >70%를 수반함

[1000]

[1001]

근육 괴사의 면역형광 평가: 사전절단된 파라핀 절편 슬라이드를 탈파라핀화하고 알렉사플루오르(AlexaFluor) 488 접합된 밀 배아 응집소와 함께 인큐베이션하고 이어서 알렉사 568 접합된 항-마우스 IgM (압캡(abcam), 제품 #ab175702)과 함께 인큐베이션하였다. 슬라이드를 세척하고 DAPI와 함께 프로롱 다이아몬드 안티페이드 마운탄트(ProLong Diamond Antifade Mountant)를 사용하여 커버슬립으로 마운팅하였다. 영상화를 40X 대물렌즈를 사용하여 니콘(Nikon) 형광 현미경 상에서 수행하고 복합 영상을 NIS 엘레멘츠 소프트웨어(NIS Elements Software), V4.4 (니콘, 일본 도쿄)를 사용하여 함께 스티칭하였다. 분석을 이미지(Image) J 1.50b, 자바(Java) 1.8.0_60 (64 비트)을 사용하여 완료하였다.

[1002]

횡격막 섬유증: 횡격막 샘플을 조심스럽게 수거하고 히드록시프롤린 신호가 콜라겐-풍부 건으로부터가 아니고 근육으로부터 유래된다는 것을 보장하기 위해 중심 건을 절단하였다. 히드록시프롤린 검정을 제조업체 지침에 따라 수행하였다 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 히드록시프롤린 검정 키트). 최종 값을 하기와 같이 계산하였다:

$$\frac{\text{히드록시프롤린 (ug)}}{\text{습윤 근육 중량 (mg)}} = \frac{(\text{표준 곡선에 의해 결정된 HPL (ug)} \times \frac{\text{용해된 산성 근육 (uL)}}{\text{검정된 상청액 (uL)}})}{\text{절제된 근육 (mg)}}$$

[1003]

[1004]

통계적 분석: 횡격막 중량, 조직학 점수 및 면역형광 데이터를 정규성이 사피로-윌크 정규성 검정에 의해 확인된 경우에 파라미터 검정 (2개의 군의 경우 독립표본 t-검정 또는 3개의 군의 경우 일원 ANOVA에 이어 mdx 비하를 군에 대한 사후 던넷 다중 비교 검정) 및 데이터가 정규 분포되지 않는 경우에 만-휘트니 검정 (2개의 군) 또는 크루스칼-왈리스 일원 ANOVA (비-파라미터)에 이어 mdx 비하를 군에 대한 사후 던넷 다중 비교 검정 (3개의 군)을 사용하여 검정하였다. 통계적 검정의 결과는 하기와 같이 입증된다: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, **** p<0.0001.

[1005]

결과: 총 근육 손상을 정성적 조직학적 검사를 통해 및 면역형광 표지에 의해 정량적으로 측정하였다. 감소된 괴사가 화합물 2d 처리된 mdx 마우스의 사두근 근육에서 관찰되었다 (도 4).

[1006]

사두근 근육 절편을 근섬유 완전성의 손실 및 활성 괴사의 지표인 손상된 근섬유 내의 IgM 항체 축적을 검출하기 위해 형광 표지하였다. 각각의 근육 절편은 그 전체가 영상화되고 괴사 부위의 수 및 크기가 측정되었다. 영상화를 40X 대물렌즈를 사용하여 니콘 형광 현미경 상에서 수행하고 복합 영상을 NIS 엘레멘츠 소프트웨어, V4.4 (니콘, 일본 도쿄)를 사용하여 함께 스티칭하였다. 분석을 이미지 J 1.50b, 자바 1.8.0_60 (64 비트)을 사용하여 완료하였다. 괴사 부위의 평균 크기는 유의하게 감소하였다 (도 5).

[1007]

감소된 근육 손상의 지표인 감소된 염증이 또한 화합물 2d 처리된 mdx 근육에서 관찰되었다 (도 6).

[1008]

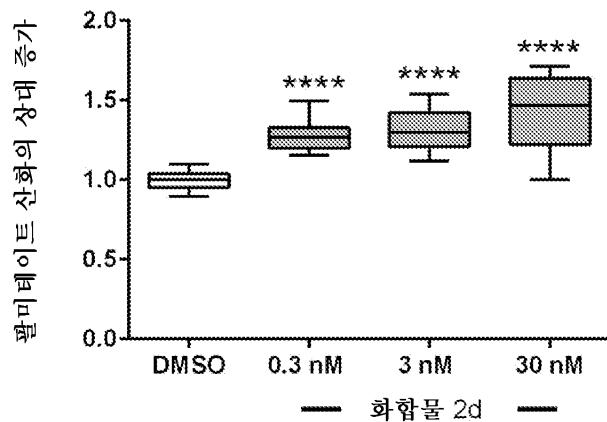
근육 손상의 양이 화합물 2d 처리된 mdx 마우스에서 감소하면서, 유익한 근육 재생이 화합물 2d에 따라 증가한

다 (도 7).

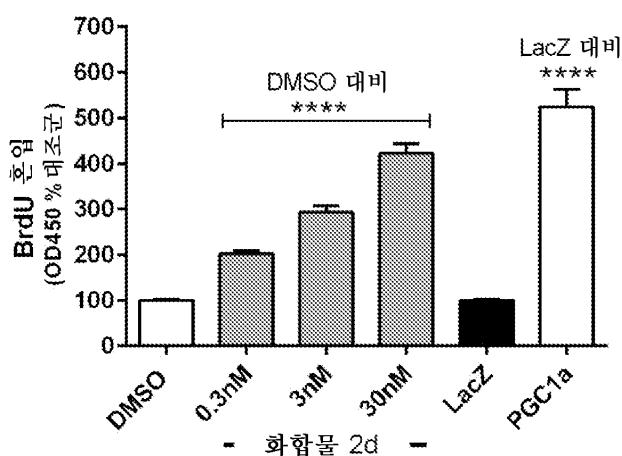
- [1009] DMD 환자 및 DMD의 mdx 모델은, 부분적으로, 횡격막의 섬유증으로 인해 호흡 기능 장애를 갖는다. 문헌 [Huang, P., et al., Impaired respiratory function in mdx and mdx/utrn(+/−) mice. Muscle Nerve, 2011. 43(2): p. 263-7]을 참조한다. 섬유화된 세포의 기질을 갖는 근육으로 대체되는 섬유증은 전반적 근육 약화 및 불량한 근육 재생을 유발하는 근육 이영양증의 요소이다. 근육 변성 및 재생의 반복되는 사이클은 섬유증의 발생을 유발할 수 있다. 화합물 2d 처리는 횡격막 괴사를 감소시켰고 (도 8), 이는 섬유증이 또한 감소될 것이라는 것을 시사한다.
- [1010] 소화된 근육에서 콜라겐에 특유한 아미노산인 히드록시프롤린을 측정함으로써 횡격막을 섬유증에 대해 평가하였다. Mdx 마우스는 비-이영양성 대조군 마우스에 비해 증가된 섬유증을 갖는 것으로 확인되었다 (도 9).
- [1011] 화합물 2d 투여는 mdx 횡격막에서 섬유증을 감소시켰다 (도 10).
- [1012] 실시예 6
- [1013] 허혈 재관류 후 PPAR δ 조정은 신장 손상을 감소시킨다
- [1014] 동물, 수술 및 투여: 표준 먹이 및 물에 자유롭게 접근가능한 대략 280-300g의 스프라그-돌리 수컷 래트를 이들 실험에 사용하였다. 래트를 이소플루란으로 마취시키고 온도 제어되는 가열된 수술 플랫폼 상에 복측으로 위치시켰다. 피부를 배측 표면 상에서 절개하여, 측복부 절개를 통해 양쪽 신장을 노출시켰다. 혈관 클립을 양쪽 신경부에 적용하고 폐쇄를 45분 지속하였다. 45분 후, 클립을 제거하고, 신장을 성공적 재관류에 대해 모니터링하고, 수술 부위를 봉합하였다. 모의군을 폐쇄 클램프를 적용하지 않은 것을 제외하고는 유사한 외과적 절차에 적용하였다. 각각의 화합물을 시험하는 4개의 독립적 연구를 수행하였다. 화합물을 정제수 중 0.25% 소듐 카르복시메틸-셀룰로스, 0.25% 트윈-80 중에서 매일 신선한 혼탁액으로서 제제화하였다. 동물이 수술 및 모의 수술로부터 각성한지 4시간 후에 화합물을 30mg/kg으로 경구로 투여하고 IRI 대조군 동물에게 유사하게 비히클을 투여하였다.
- [1015] 혈액 수집 및 혈장 크레아티닌 측정: 재관류로부터 이십사 (24) 시간 후에, 경미한 이소플루란 마취 하에 모든 군으로부터 안와후 채혈에 의해 K2 EDTA튜브에 혈액을 수집하였다. 혈장을 3000 rpm에서 4°C에서 10분 동안 원심분리에 의해 분리하였다. 혈장 크레아티닌을 완전 자동화 임상 생화학 분석기 (지멘스 디멘션(Siemens Dimension)® 엑스판드(Xpand)® 플러스 인터그레이티드 케미스트리 시스템(Plus Integrated Chemistry System))를 사용하여 분석하였다.
- [1016] 데이터 분석 및 통계적 분석:
- [1017] 그래프패드 프리즘 소프트웨어, 버전 6.05를 그래프화 및 통계적 검정에 사용하였다. 크레아티닌을 모든 군에서 디'아고스티노-피어슨 옴니버스 정규성 검정 및 샤퍼로-윌크 정규성 검정을 통해 정규 분포에 대해 검정하였다. 정규 분포된 데이터를 독립표본, 양측 t 검정에 적용하였다. 비-정규 분포된 데이터를 만-휘트니 검정 (비-파라미터)에 적용하였다. 통계적 유의성을 화합물 처리된 군에 비교하여 IRI-비히클의 $p < 0.05$ 에 의해 결정된다.
- [1018] 결과: 허혈로부터 4시간 후에 투여된 PPAR δ 효능제는 신장 손상을 감소시킨다. 화합물 2a (도 11A), 화합물 2d (도 11B), 및 화합물 2n (도 11C)은 경구로 투여된 경우에 혈장 크레아티닌을 감소시킨다. 그래프는 신장 손상으로부터 24시간 후의 래트에서의 혈장 크레아틴 수준 (mg/dL)이 경구로 투여된 경우에 혈장 크레아티닌을 감소시킨다는 것을 제시한다. 막대는 좌측으로부터 우측으로 30 mpk 비히클이 투여된, 모의 수술을 받은 래트; 30 mpk 비히클이 투여된, 급성 신장 손상을 갖는 래트; 및 30 mpk의 화합물 2a (도 11A), 화합물 2d (도 11B), 및 화합물 2n (도 11C)이 투여된, 급성 신장 손상을 갖는 래트에서의 혈장 크레아틴 수준을 나타낸다.

도면

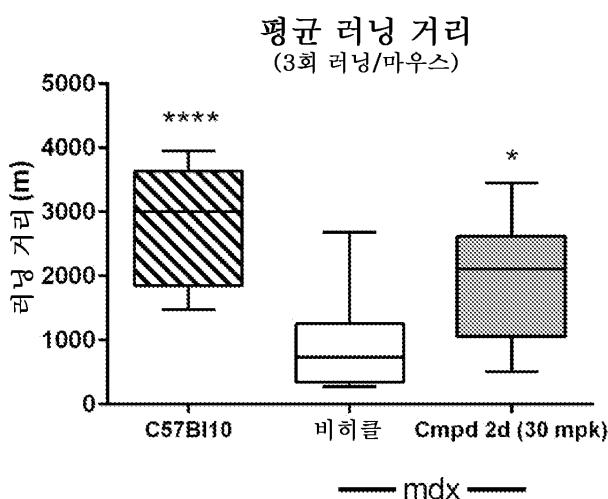
도면1



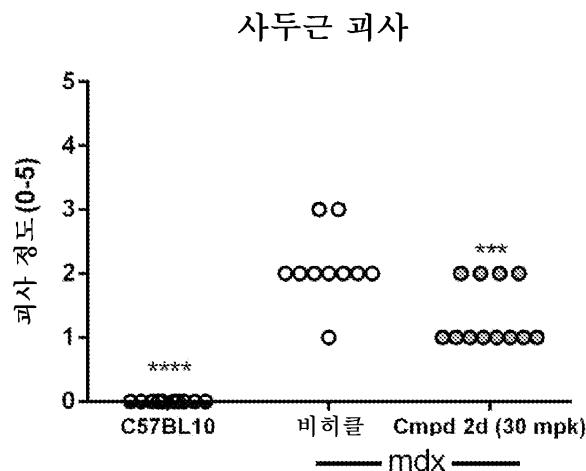
도면2



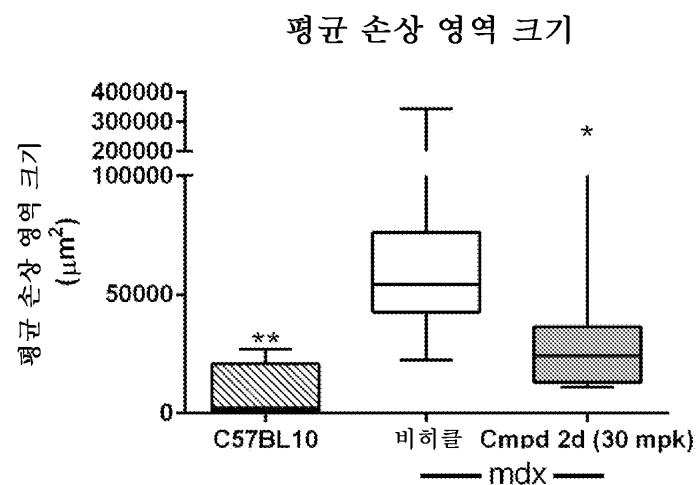
도면3



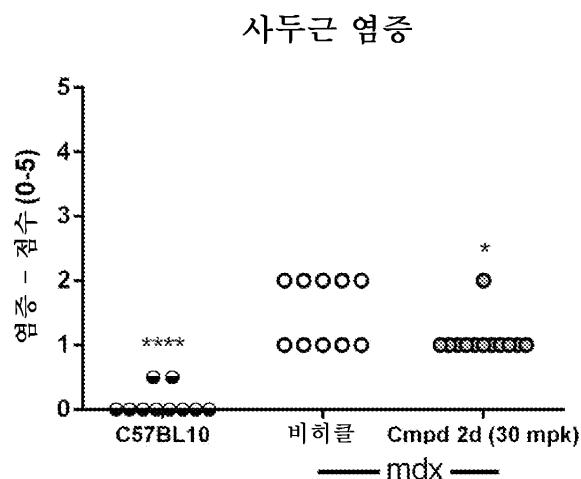
도면4



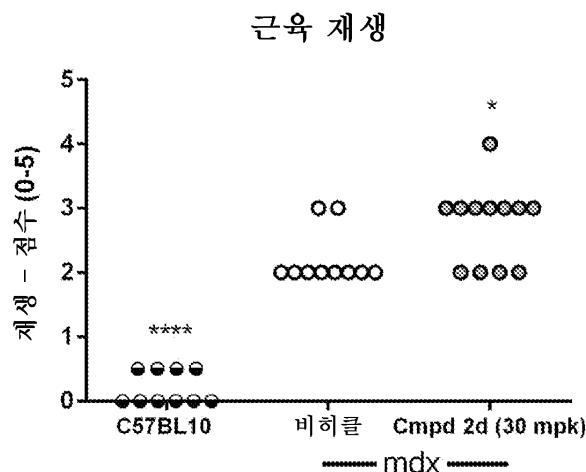
도면5



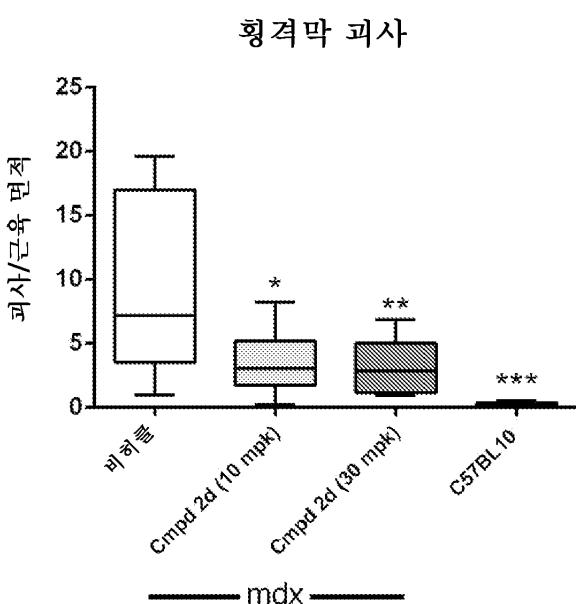
도면6



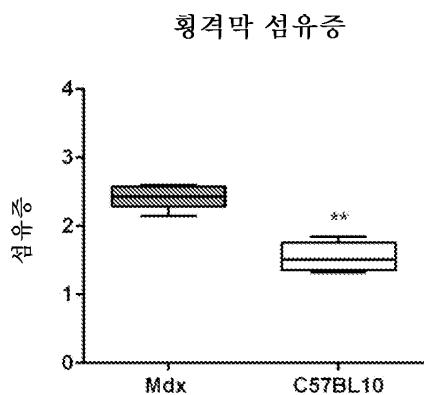
도면7



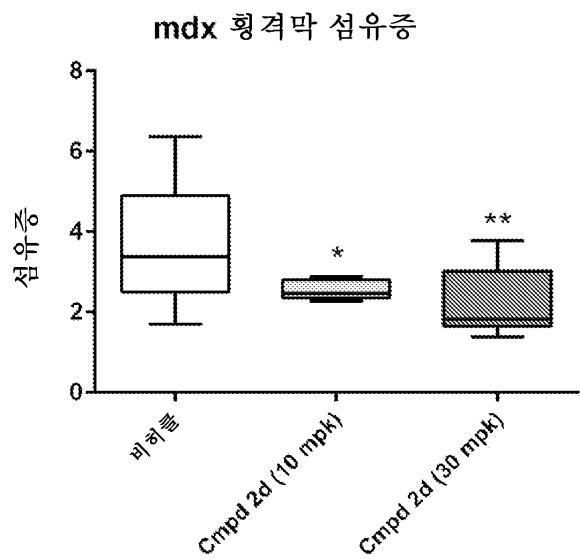
도면8



도면9



도면10



도면11

