



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월27일
 (11) 등록번호 10-1616133
 (24) 등록일자 2016년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7006598
 (22) 출원일자(국제) 2008년09월26일
 심사청구일자 2013년09월25일
 (85) 번역문제출일자 2010년03월26일
 (65) 공개번호 10-2010-0071048
 (43) 공개일자 2010년06월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/062900
 (87) 국제공개번호 WO 2009/040410
 국제공개일자 2009년04월02일
 (30) 우선권주장
 60/976,064 2007년09월28일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2006134317 A1

(73) 특허권자
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
 (72) 발명자
 콕, 영신
 미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 블로섬크레스트
 로드 58
 코폴라, 개리 마크
 미국 07828 뉴저지주 버드 레이크 앨더스게이트
 서클 18
 (74) 대리인
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **D G A T 1 억제제로서의 옥사디아졸- 및 옥사졸-치환된 벤즈이미다졸- 및 인돌-유도체**

(57) 요약

본 발명은 동물, 특히 인간에서 DGAT1 활성과 관련된 상태 또는 장애를 치료하는 데 유용한 옥사디아졸릴-치환된 벤즈이미다졸- 및 인돌-유도체를 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

- 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-tert-부틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-시클로헥실-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-m-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-tert-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-벤질-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-브로모-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-p-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(4-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-부틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-(5-시클로헥틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(5-메틸-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디메틸-페닐)-6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸;
- 4-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-벤조니트릴;
- 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디메틸-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(4,5-디페닐-옥사졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-클로로페닐)-옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸;
- 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸;
- {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-4-일-아민;
- {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-3-일-아민;
- 아다만탄-1-일-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
- 바이시클로[2.2.1]헵트-2-일-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;

2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-모르폴린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-피페리딘-1-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-피롤리딘-1-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-m-톨릴-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(3-메톡시-페닐)-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-메틸-피리딘-3-일)-아민;
 (6-클로로-피리딘-3-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-메톡시-피리딘-3-일)-아민;
 (3-클로로-페닐)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(2-메틸-피리딘-4-일)-아민;
 (2-클로로-피리딘-4-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아민;
 3,5-디메틸-4-{6-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀;
 (2-tert-부틸-피리딘-4-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(5-플루오로-피리딘-2-일)-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(4-메틸-피리딘-3-일)-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(2-메톡시-피리딘-3-일)-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-아민;
 3-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-벤조니트릴;
 3,5-디메틸-4-{6-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민;
 (5-클로로-피리딘-2-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민;
 {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-퀴놀린-2-일-아민;
 (4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산;
 (3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페녹시)-아세트산;
 3-(4-{6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피온산;
 3-(4-{6-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산;
 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산;
 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피온산;
 3-(4-{5-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산;
 [3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로필]-포

스폰산;

(3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-프로필}-포스폰산;

[3-(4-{6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로필]-포스폰산;

3-(4-[6-(5-메톡시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-인돌-2-일]-3,5-디메틸페닐)-프로피온산;

3-(3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페닐)-프로피온산;

3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-o-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산;

3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산;

3-(4-[6-(5-시클로헥실-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산;

3-(4-{6-[5-(2-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산;

3-(4-{6-[5-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산; 또는

이들의 임의의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 2

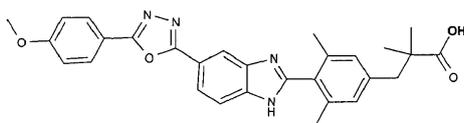
제1항에 따른 화합물, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 또는 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 또는 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 4

하기 화합물



또는 그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 따른 화합물, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 또는 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 6

제4항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 또는 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

배경 기술

[0001] 비만증은, 에너지 투입량이 에너지 방출량을 초과하는 경우에 과잉 칼로리의 대부분이 트리글리세리드로 전환되어 지방 조직에 저장됨으로써 발생하는 에너지 균형 장애로 볼 수 있다. 최근 비만증의 치료를 위해 승인된 약물 치료법은 주로 식욕을 억제하거나 소장에서의 지질 흡수를 방해하여 에너지 투입을 감소시킴으로써 에너지 균형을 회복시키고자 하는 것이다. 전 세계적으로 빠르게 증가하는 비만의 유행 및 현행 의학 요법의 효능 결여로 인해 비만증에 대한 신규한 약리 요법이 요망된다.

[0002] 한 가지 가능성 있는 치료 전략은 트리글리세리드 합성의 억제를 포함한다. 트리글리세리드는 정상적인 생리 기능에 필수적이지만, 과도한 트리글리세리드 축적은 비만을 초래하며, 특히 비-지방 조직에서 발생한 경우에는 인슐린 내성과 관련된다. DGAT는 트리아실글리세롤 생합성에서 마지막 단계를 촉매하는 효소이다. DGAT는 1,2-디아실글리세롤과 지방 아실-CoA의 커플링을 촉매하여 조효소 A 및 트리아실글리세롤을 생성한다. DGAT 활성을 나타내는 2가지 효소가 확인되었다: DGAT1 (아실 coA-디아실글리세롤 아실 트랜스퍼라제 1, 문헌 [Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998] 참조) 및 DGAT2 (아실 coA-디아실글리세롤 아실 트랜스퍼라제 2, 문헌 [Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001] 참조). DGAT1 및 DGAT2는 유의한 단백질 서열 상동성을 공유하지 않는다. 중요하게는, DGAT1 녹아웃 마우스는 고지방 식이-유도된 체중 증가 및 인슐린 내성으로부터 보호된다 (문헌 [Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000]). DGAT1 녹아웃 마우스의 표현형은, DGAT1 억제제가 비만증 및 비만증-관련 합병증의 치료에 대한 유용성을 갖는다는 것을 시사한다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 동물, 특히 인간에서 DGAT 활성, 특히 DGAT1 활성과 관련된 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 유용한 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 전구약물이 제공된다:

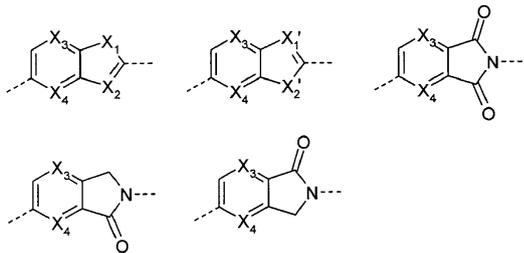
[0005] A-Q-B-C-D

[0006] 식 중,

[0007] A는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이고;

[0008] Q는 2가 또는 3가 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고;

[0009] B는 하기 기 중 하나로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 2가 헤테로아릴기이고:



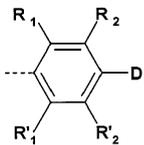
[0010]

[0011] (식 중,

[0012] X₁ 및 X₂'는 O, NH, NR₀ 또는 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R₀는 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 저급 알콕시알킬, 저급 히드록시알킬로부터 선택되고,

[0013] X₁', X₂, X₃ 및 X₄는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택됨);

[0014] C는



[0015]

[0016] (식 중,

[0017] - R₁은 수소, 시아노, 저급 알킬술포닐아미노, 알카노일아미노, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0018] - R'₁, R'₂ 및 R'₂'는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 독립적으로 선택됨)이거나, 또는

[0019] - C는 또한 치환 또는 비치환된 바이시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있고;

[0020] - D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, 카르바모일, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E'' 및 -NR₆-L₂-E'로부터 선택되고, 여기서,

[0021] - L₂는 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m'-이고,

[0022] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술포닐, -SO₂-OH, 술포아모일, 술포닐카르바모일, 술포닐옥시, 술포아미도, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E는 술포닐옥시 또는 술포아미도가 아니고,

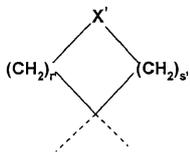
[0023] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰닐카르바모일, 술폰닐, -SO₂-OH, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰닐옥시, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E'는 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트 또는 술폰닐옥시가 아니고,

[0024] - E"는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰닐, 술폰아미도, -SO₂-OH, 술폰닐카르바모일, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,

[0025] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,

[0026] - m' + n' + p'는 0 내지 12, 바람직하게는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0027] - R₅ 및 R₅'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이거나, 또는 R₅ 및 R₅'는 함께 합하여 하기 화학식:



[0028]
[0029] (식 중,

[0030] - X'는 NR_x, O, S 또는 CR_x'R_x'이고,

[0031] - r' 및 s'는 서로 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이고,

[0032] - R_x는 수소 또는 저급 알킬이고,

[0033] - R_x'는 수소, 할로젠, 히드록실, 알콕시 또는 저급 알킬이고,

[0034] - R_x'는 수소 또는 저급 알킬임)의 스피로 잔기를 형성한다.

[0035] 달리 나타내지 않는 한, 상기 화학식으로 제공된 화합물은 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물, 입체이성질체, 결정성 형태 또는 다형체를 모두 포함하는 것으로 한다.

[0036] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화합물, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성을 제공한다.

[0037] 본 발명은 또한 동물, 특히 인간에서 DGAT 활성, 바람직하게는 DGAT1 활성과 관련된 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 장애는 대사 장애, 예컨대 비만증, 당뇨병, 신경성 거식증, 폭식증, 악액질, 증후군 X, 인슐린 내성, 저혈당증, 고혈당증, 고요산혈증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 이상지혈증, 복합성 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증 및 비-알코올성 지방간 질환; 심혈관 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 급성 심부전증, 울혈성 심부전증, 관상동맥 질환, 심근증, 심근경색증, 협심증, 고혈압, 저혈압, 뇌졸중, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 대동맥 질환, 재협착 및 혈관 협착; 신생물성 질환, 예컨대 고형 종양, 피부암, 흑색종, 림프종 및 내피암, 예를 들어 유방암, 폐암, 결장직장암, 위암, 위장관의 다른 암 (예를 들어, 식도암 및 췌장암), 전립선암, 신장암, 간암, 방광암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암 및 난소암; 피부과적 상태, 예컨대 여드름으로부터 선택된다. 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 식욕저하제로서 사용하는 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0039] 상기 열거된 DGAT 또는 DGAT1-관련 장애 또는 상태의 치료 또는 예방은 치료 유효량의 본 발명에 기재된 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것으로 이루어져 있다. 치료는 또한 추가 치료제와의 공동 투여를 포함할 수 있다.

- [0040] 본 발명의 화합물을 기재하는 데 사용된 다양한 용어의 정의를 하기에 열거한다. 이들 정의는 특정 경우에 개별적으로 또는 보다 큰 기의 일부로서 달리 한정 (예를 들어, 특정 기의 부착 지점이 상기 기 내의 특정 원자로 한정)되지 않는한, 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어에 적용된다.
- [0041] 일반적으로, 알킬기가 구조의 일부로서 언급되는 모든 경우에 임의로 치환된 알킬도 또한 포함된다.
- [0042] 용어 "치환 또는 비치환된 알킬"은 1개 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가지며 0개 내지 3개의 치환기를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸 등을 들 수 있다. 치환된 알킬기로는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐옥시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 알킬술폰닐, 술폰아미도, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아르알카노일, 아르알킬티오, 아릴술폰닐, 아릴티오, 아로일, 아로일옥시, 아릴옥시카르보닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노, 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환된 알킬기를 들 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0043] 용어 "저급 알킬"은 1개 내지 7개, 바람직하게는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 상기 기재된 바와 같은 알킬기를 나타낸다.
- [0044] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- [0045] 용어 "알케닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 가지며 부착 지점에 탄소-탄소 이중 결합을 추가로 함유하는 임의의 상기 알킬기를 나타낸다. 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- [0046] 용어 "알키닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 가지며 부착 지점에 탄소-탄소 삼중 결합을 추가로 함유하는 임의의 상기 알킬기를 나타낸다. 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- [0047] 용어 "알킬렌"은, O, S, S(O), S(O)₂ 또는 NR (여기서, R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아실, 카르바모일, 술폰닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 등일 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자로 개재될 수 있는, 단일 결합에 의해 연결된 4개 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 가교, 예를 들어 -(CH₂)_x- (식 중, x는 4 내지 6임)를 나타내며; 알킬렌은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 옥소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알콕시, 알콕시카르보닐 등으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가 치환될 수 있다.
- [0048] 용어 "시클로알킬"은 3개 내지 12개의 탄소 원자의 임의로 치환된 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기를 나타내며, 이들 각각은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있거나, 또는 시클로알킬은 하나 이상의 치환기, 예컨대 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카르바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 술폰닐, 술폰아미도, 술폰아미도, 헤테로시클릴 등으로 치환될 수 있다.
- [0049] 용어 "카르복사미드"는 -C(O)-NHR_□ (식 중, R_□는 수소, C₁-C₈ 알킬기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기로부터 선택됨)를 나타내며, 카르복사미드는 바람직하게는 -C(O)-NH₂이다.
- [0050] 예시적인 모노시클릭 탄화수소기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0051] 예시적인 바이시클릭 탄화수소기로는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 바이시클로[2.1.1]헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸 등을 들 수 있다.
- [0052] 예시적인 트리시클릭 탄화수소기로는 아다만틸 등을 들 수 있다.
- [0053] 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 나타낸다.
- [0054] 용어 "알카노일"은 알킬-C(O)-를 나타낸다.
- [0055] 용어 "시클로알카노일"은 시클로알킬-C(O)-를 나타낸다.
- [0056] 용어 "알카노일옥시"는 알킬-C(O)-O-를 나타낸다.

- [0057] 용어 "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 각각 알킬-NH- 및 (알킬)₂N-을 나타낸다.
- [0058] 용어 "알카노일아미노"는 알킬-C(O)-NH-를 나타낸다.
- [0059] 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 나타낸다.
- [0060] 용어 "알킬티오노"는 알킬-S(O)-를 나타낸다.
- [0061] 용어 "알킬술포닐"은 알킬-S(O)₂-를 나타낸다.
- [0062] 용어 "알콕시카르보닐"은 알킬-O-C(O)-를 나타낸다.
- [0063] 용어 "알콕시카르보닐옥시"는 알킬-O-C(O)O-를 나타낸다.
- [0064] 용어 "카르바모일"은 H₂NC(O)-, 알킬-NHC(O)-, (알킬)₂NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아르알킬-NHC(O)-, 알킬(아르알킬)-NC(O)-, 헤테로시클릴-NHC(O)-, 시클로알킬-NHC(O)- 등을 나타낸다.
- [0065] 용어 "술포모일"은 H₂NS(O)₂-, 알킬-NHS(O)₂-, (알킬)₂NS(O)₂-, 아릴-NHS(O)₂-, 알킬(아릴)-NS(O)₂-, (아릴)₂NS(O)₂-, 헤테로아릴-NHS(O)₂-, 아르알킬-NHS(O)₂-, 헤테로아르알킬-NHS(O)₂- 등을 나타낸다.
- [0066] 용어 "술포닐카르바모일"은 술포닐-NHC(O)- 또는 HO-SO₂-NHC(O)-를 나타낸다.
- [0067] 용어 "술포아미도"는 알킬-S(O)₂-NH-, 아릴-S(O)₂-NH-, 아르알킬-S(O)₂-NH-, 헤테로아릴-S(O)₂-NH-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-NH-, 알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 아르알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-N(알킬)- 등을 나타낸다.
- [0068] 용어 "술포닐"은 알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아르알킬술포닐, 헤테로아르알킬술포닐, 시클로알킬술포닐 등을 나타낸다.
- [0069] 용어 "술포네이트" 또는 "술포닐옥시"는 알킬-S(O)₂-O-, 아릴-S(O)₂-O-, 아르알킬-S(O)₂-O-, 헤테로아릴-S(O)₂-O-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-O- 등을 나타낸다.
- [0070] 용어 "임의로 치환된 아미노"는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아실, 술포닐, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 헤테로아르알콕시카르보닐, 카르바모일 등과 같은 치환기로 임의로 치환될 수 있는 1급 또는 2급 아미노기를 나타낸다.
- [0071] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6개 내지 14개 또는 6개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트릴 및 테트라히드로나프틸을 나타내며, 이들 각각은 1개 내지 4개의 치환기, 예컨대 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 임의로 치환된 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 알카노일, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술포닐, 술포아미도, 임의로 치환된 헤테로시클릴 등으로 임의로 치환될 수 있다.
- [0072] 용어 "모노시클릭 아릴"은 아릴에 대해 기재된 바와 같이 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0073] 용어 "아르알킬"은 알킬기를 통해 직접 결합된 아릴기, 예컨대 벤질을 나타낸다.
- [0074] 용어 "아르알카노일"은 아르알킬-C(O)-를 나타낸다.
- [0075] 용어 "아르알킬티오"는 아르알킬-S-를 나타낸다.
- [0076] 용어 "아르알콕시"는 알콕시기를 통해 직접 결합된 아릴기를 나타낸다.
- [0077] 용어 "아릴술포닐"은 아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- [0078] 용어 "아릴티오"는 아릴-S-를 나타낸다.
- [0079] 용어 "아로일"은 아릴-C(O)-를 나타낸다.

- [0080] 용어 "아로일옥시"는 아릴-C(O)-O-를 나타낸다.
- [0081] 용어 "아로일아미노"는 아릴-C(O)-NH-를 나타낸다.
- [0082] 용어 "아릴옥시카르보닐"은 아릴-O-C(O)-를 나타낸다.
- [0083] 용어 "시클로알콕시카르보닐"은 시클로알킬-O-C(O)-를 나타낸다.
- [0084] 용어 "헤테로시클릴옥시카르보닐"은 헤테로시클릴-O-C(O)-를 나타낸다.
- [0085] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는, 하나 이상의 탄소 원자-함유 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 완전 포화 또는 불포화 방향족 또는 비-방향족 시클릭기, 예를 들어 4원 내지 7원 모노시클릭, 7원 내지 12원 바이시클릭 또는 10원 내지 15원 트리시클릭 고리계를 나타낸다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭기의 각각의 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 상기 질소 및 황 헤테로원자는 또한 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다.
- [0086] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭기로는 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딜, 피리딜 N-옥시드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰사이드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥스티에닐, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일 등을 들 수 있다.
- [0087] 예시적인 바이시클릭 헤테로시클릭기로는 인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아지닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 프탈라지닐 등을 들 수 있다.
- [0088] 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭기로는 카르바졸릴, 디벤조아제피닐, 디티에노아제피닐, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 크산테닐, 카르볼리닐 등을 들 수 있다.
- [0089] 용어 "헤테로시클릴"은 치환된 헤테로시클릭기를 포함한다. 치환된 헤테로시클릭기는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클릭기를 나타낸다. 예시적인 치환기로는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어 트리플루오메틸; 히드록실 (또는 보호된 히드록실); 할로 (할로젠), 예를 들어 Cl, F, Br; 옥소, 즉, =O; 임의로 치환된 아미노; 알콕시; 시클로알킬; 카르복시; 헤테로시클로옥시; 알콕시카르보닐, 예컨대 비치환된 저급 알콕시카르보닐; 머캡토; 니트로; 시아노; 술폰모일; 알카노일옥시; 아로일옥시; 아릴티오; 아릴옥시; 알킬티오; 포르밀; 카르바모일; 아르알킬; 또는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로로 임의로 치환된 아릴을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0090] 용어 "헤테로시클로옥시"는 산소 가교를 통해 결합된 헤테로시클릭기를 나타낸다.
- [0091] 용어 "포화 또는 불포화된 헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클로알킬"은 상기 기재된 바와 같은 비-방향족 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릴 기를 나타낸다.
- [0092] 용어 "헤테로아릴"은, 예를 들어 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 할로로 임의로 치환된 방향족 헤테로사이클, 예를 들어 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 테트라졸, 이소티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리딜 N-옥시드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴 등을 나타낸다.
- [0093] 용어 "헤테로아릴술폰"은 헤테로아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- [0094] 용어 "포스폰산"은 -P(O₂)-OH를 나타낸다.

[0095] 용어 "포스포네이트"는 $-P(O_2)-R$ (식 중, R은 C_1-C_8 알킬기, 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기, 또는 카르복실산 에스테르기로부터 선택됨)을 나타낸다. 바람직하게는, 페닐기 R은 할로젠 또는 저급 알킬 (예를 들어, 4-Me-페닐-)로 치환 또는 비치환된다.

[0096] 용어 "헤테로아로일"은 헤테로아릴-C(O)-를 나타낸다. 용어 "헤테로아로일아미노"는 헤테로아릴-C(O)NH-를 나타낸다. 용어 "헤테로아르알킬"은 알킬기를 통해 결합된 헤테로아릴기를 나타낸다. 용어 "헤테로아르알카노일"은 헤테로아르알킬-C(O)-를 나타낸다. 용어 "헤테로시클릴로일"은 헤테로시클릴-C(O)-를 나타낸다. 용어 "헤테로아르알카노일아미노"는 헤테로아르알킬-C(O)NH-를 나타낸다.

[0097] 용어 "아실"은 알카노일, 시클로알카노일, 아로일, 헤테로아로일, 아르알카노일, 헤테로아르알카노일, 헤테로시클릴로일 등을 나타낸다. 용어 "아실아미노"는 알카노일아미노, 아로일아미노, 헤테로아로일아미노, 아르알카노일아미노, 헤테로아르알카노일아미노 등을 나타낸다.

[0098] 용어 "2가"는 2개 이상의 잔기에 연결되며 임의로 추가의 치환기를 갖는 잔기를 나타낸다. 예로서, 본 발명과 관련하여 "치환 또는 비치환된 2가 페닐 잔기"라는 표현은 "치환 또는 비치환된 페닐렌 잔기"라는 표현과 동등한 것으로 간주된다.

[0099] 카르복실기 유도체 $-C(O)-O-R-PRO$ 에 대해, 용어 "R-PRO"는 전구약물로서 작용할 수 있는 통상의 에스테르 유도체를 나타낸다. 임의의 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 투여 후에 몇몇 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 생체내에서 모 화합물을 방출하는 상기 화합물의 유도체이며, 예를 들어 전구약물은 생리학적 pH가 되거나 또는 효소 작용을 통해 모 화합물로 전환된다. 생리학적 조건하에서 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용가능한 에스테르 유도체, 예를 들어 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω -(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α -(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 및 당업계에서 통상 사용되는 기타 등등이 바람직하다.

[0100] 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

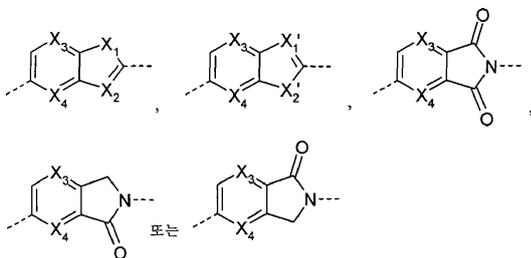
[0101] A-Q-B-C-D

[0102] 식 중,

[0103] A는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이고;

[0104] Q는 2가 또는 3가 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고;

[0105] B는 하기 기 중 하나로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 2가 헤테로아릴기이고:



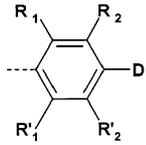
[0106] (식 중,

[0107] 식 중,

[0108] X₁ 및 X₂'는 O, NH, NR₉ 또는 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R₉는 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 저급 알콕시알킬, 저급 히드록시알킬로부터 선택되고,

[0109] X₁', X₂, X₃ 및 X₄는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택됨);

[0110] C는



[0111]

[0112] (식 중,

[0113] - R₁은 수소, 시아노, 저급 알킬술폰아미노, 알카노일아미노, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0114] - R'₁, R₂ 및 R'₂는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 독립적으로 선택됨)이거나, 또는

[0115] - C는 또한 치환 또는 비치환된 바이시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있고;

[0116] - D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, 카르바모일, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E" 및 -NR₆-L₂-E'로부터 선택되고, 여기서,

[0117] - L₂는 -(CH₂)_{n'}-(CR₅R_{5'})_{p'}-(CH₂)_{m'}-이고,

[0118] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰, -SO₂-OH, 술포아미노, 술폰아미도, 술폰아미도, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E는 술폰아미도 또는 술폰아미도가 아니고,

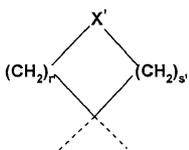
[0119] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰아미도, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰아미도, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E'는 술폰아미도, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트 또는 술폰아미도가 아니고,

[0120] - E"는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰, 술포아미노, 술폰아미도, -SO₂-OH, 술폰아미도, 술폰아미도, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,

[0121] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,

[0122] - m' + n' + p'는 0 내지 12, 바람직하게는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0123] - R₅ 및 R_{5'}는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이거나, 또는 R₅ 및 R_{5'}는 함께 합하여 하기 화학식:



[0124]

[0125] (식 중,

[0126] - X'는 NR_x, O, S 또는 CR_xR_{x'}이고,

[0127] - r' 및 s'는 서로 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이고,

[0128] - R_x는 수소 또는 저급 알킬이고,

[0129] - R_{x'}는 수소, 할로젠, 히드록실, 알콕시 또는 저급 알킬이고,

[0130] - R_{x''}는 수소 또는 저급 알킬임)의 스피로 잔기를 형성한다.

[0131] 또다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 전구약물로 나타내어진 본 발명을 갖는다:

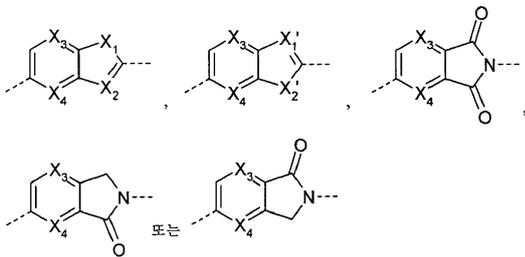
[0132] A-Q-B-C-D

[0133] 식 중,

[0134] A는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이고;

[0135] Q는 2가 또는 3가 5원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고;

[0136] B는 하기 기 중 하나로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 2가 헤테로아릴기이고:



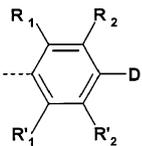
[0137]

[0138] (식 중,

[0139] X₁ 및 X₂'는 O, NH, NR₉ 또는 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R₉는 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 저급 알콕시알킬, 저급 히드록시알킬로부터 선택되고,

[0140] X₁', X₂, X₃ 및 X₄는 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택됨);

[0141] C는



[0142]

[0143] (식 중,

[0144] - R₁은 수소, 시아노, 저급 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0145] - R'₁, R₂ 및 R'₂는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 독립적으로 선택됨)이거나, 또는

[0146] - C는 또한 치환 또는 비치환된 바이시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있고;

[0147] - D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, 카르바모일, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E'' 및 -NR₆-L₂-E'로부터 선택되고, 여기서,

[0148] - L₂는 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m'-이고,

[0149] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로

시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일, $-SO_2-OH$, 술폰아미도, 술폰카르바모일, 술폰일옥시, 술폰아미도, $-C(O)-O-R-PRO$, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, $n' + m' + p'$ 가 0인 경우, E는 술폰일옥시 또는 술폰아미도가 아니고,

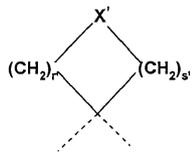
[0150] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일카르바모일, 술폰일, $-SO_2-OH$, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰일옥시, $-C(O)-O-R-PRO$, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, $n' + m' + p'$ 가 0인 경우, E'는 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트 또는 술폰일옥시가 아니고,

[0151] - E"는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일, 술폰아미도, 술폰일옥시, 술폰아미도, $-SO_2-OH$, 술폰일카르바모일, $-C(O)-O-R-PRO$, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,

[0152] - m' , n' 및 p' 는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,

[0153] - $m' + n' + p'$ 는 0 내지 12이고,

[0154] - R_5 및 R_5' 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_5 및 R_5' 는 함께 합하여 하기 화학식:



[0155]

[0156] (식 중,

[0157] - X' 는 NR_x , O, S 또는 $CR_x \cdot R_x$ 이고,

[0158] - r' 및 s' 는 서로 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이고,

[0159] - R_x 는 수소 또는 저급 알킬이고,

[0160] - R_x 는 수소, 할로젠, 히드록실, 알콕시 또는 저급 알킬이고,

[0161] - R_x 는 수소 또는 저급 알킬임)의 스피로 잔기를 형성한다.

[0162] 달리 나타내지 않는 한, 상기 화학식으로 제공된 화합물은 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물, 입체이성질체, 결정성 형태 또는 다형체를 모두 포함하는 것으로 한다.

[0163] 바람직한 실시양태에서, 잔기 A는 C_{1-4} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_6 모노시클릭 아릴기, 치환 또는 비치환된 6원 모노시클릭 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 9원 또는 10원 바이시클릭 아릴기, 치환 또는 비치환된 바이페닐, 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아미노, 또는 9원 또는 10원 바이시클릭 헤테로시클릴기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] 잔기 A가 치환 또는 비치환된 알킬기인 경우, 제1 바람직한 실시양태에서 잔기 A는 저급 알킬기이다.

[0165] 잔기 A가 치환 또는 비치환된 알콕시기인 경우, 제1 바람직한 실시양태에서 잔기 A는 저급 알콕시기이다.

[0166] 잔기 A가 치환 또는 비치환된 시클로알킬기인 경우, 제1 바람직한 실시양태에서 잔기 A는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 모노시클릭 시클로알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아다만틸기이다.

[0167] 바람직한 실시양태에서, 잔기 A는 치환 또는 비치환된 아릴기, 바람직하게는 페닐 또는 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 잔기 A의 바람직한 치환기는 할로젠, 알킬, 페닐, 시클로알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 알콕시, 히드록실, 임의로 치환된 아미노, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알

킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도 및 헤테로시클릴이다. 보다 바람직하게는, 잔기 A의 치환기는 할로젠, 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 알카노일, -C(O)-NH알킬, -C(O)-N(알킬)₂, -C(O)-NH페닐, 시클로알킬, 시아노, 옥소, 트리플루오로메틸, 비치환 또는 치환된 저급 알콕시, 비치환 또는 치환된 페닐, 비치환 또는 치환된 페녹시, 아릴옥시, 히드록실, 비치환 또는 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴, 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴로일, 카르바모일, 임의로 치환된 아미노로부터 선택된다.

[0168] 잔기 A가 치환 또는 비치환된 아릴기인 경우, 제1 바람직한 실시양태에서 잔기 A는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 또는 치환 또는 비치환된 바이페닐이다.

[0169] 잔기 A의 다른 치환기는 서로 독립적으로 수소; 임의로 치환된 알킬; 히드록실 (또는 보호된 히드록실); 할로 (할로젠), 예를 들어 Cl, F, Br; 옥소, 즉, =O; 임의로 치환된 아미노; 알콕시; 시클로알킬; 카르복시; 헤테로 시클로옥시; 알콕시카르보닐, 예컨대 비치환된 저급 알콕시카르보닐; 머캅토; 니트로; 시아노; 술포모일; 알카 노일옥시; 아로일옥시; 아릴티오; 아릴옥시; 알킬티오; 포르밀; 카르바모일; 아르알킬; 또는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로, 트리플루오로메틸, 아실, 알카노 일, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 헤테로시클릴로 임의로 치환된 아릴 등으로부터 선택된다.

[0170] 잔기 A가 모노시클릭 헤테로시클릴인 경우, 제1 바람직한 실시양태에서 잔기 A는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴이다.

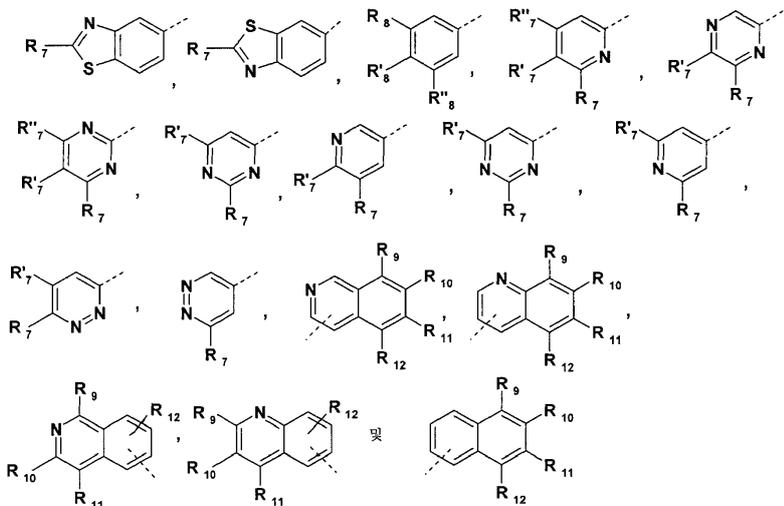
[0171] 잔기 A가 모노시클릭 헤테로아릴인 경우, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 티아 졸, 피리딘, 피리딘 N-옥시드, 피리다진, 피리미딘, 트리아진 또는 피라진 잔기이다.

[0172] 잔기 A가 6원 모노시클릭 헤테로아릴인 경우, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피리딘 N-옥시드 또는 피라진 잔기이다.

[0173] 잔기 A가 바이시클릭 헤테로시클릴인 경우, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 9원 또는 10원 바이시클릭 헤테로 시클릴이고, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 벤즈이미다졸, 벤조피롤, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 옥사졸로피리 딘, 티아졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 신놀린, 퀴 나졸린, 쿠마린, 퀴녹살린 또는 프탈라진 잔기로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 바이시클릭 헤테로시클릴 기는 치환 또는 비치환된 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조티아졸, 옥사졸로피리딘, 티아졸 로피리딘 또는 이미다졸로피리딘 기로부터 선택된다.

[0174] 추가의 바람직한 실시양태에서, 잔기 A는 치환 또는 비치환된 페닐이다.

[0175] 바람직한 실시양태에서, 잔기 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치 환 또는 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴기이다:



[0176]

[0177] 식 중,

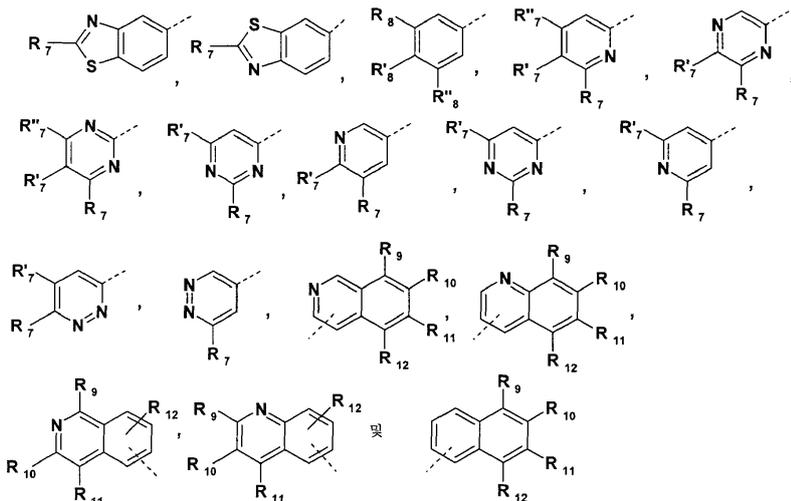
[0178] R₇, R'₇ 및 R''₇은 수소; 임의로 치환된 알킬; 히드록실 (또는 보호된 히드록실); 할로 (할로젠), 예를 들어 Cl,

F, Br; 옥소, 즉, =O; 임의로 치환된 아미노; 알콕시; 시클로알킬; 카르복시; 헤테로시클로옥시; 알콕시카르보닐, 예컨대 비치환된 저급 알콕시카르보닐; 머캡토; 니트로; 시아노; 술포모일; 알카노일옥시; 아로일옥시; 아릴티오; 임의로 치환된 아릴옥시; 알킬티오; 포르밀; 카르바모일; 임의로 치환된 아르알킬; 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 아릴 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 치환기 R₇, R'₇ 및 R''₇ 중 오직 1개 또는 2개는 수소가 아니고,

[0179] R₈, R'₈ 및 R''₈은 수소, 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 알카노일, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 임의로 치환된 헤테로시클릴 등으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 바람직하게는 5원 모노시클릭 헤테로아릴이며, 바람직하게는 치환기 R₈, R'₈ 및 R''₈ 중 오직 1개 또는 2개는 수소가 아니고,

[0180] R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 수소, 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 알카노일, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 임의로 치환된 헤테로시클릴 등으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 바람직하게는 5원 모노시클릭 헤테로아릴이다.

[0181] 바람직한 실시양태에서, 잔기 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴기이다:



[0182]

[0183] 식 중,

[0184] R₇, R'₇ 및 R''₇은 수소, 할로, 임의로 치환된 저급 알킬, 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 치환기 R₇, R'₇ 및 R''₇ 중 오직 1개 또는 2개는 수소가 아니고,

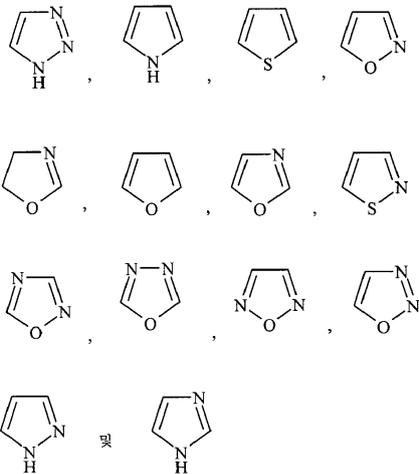
[0185] R₈, R'₈ 및 R''₈은 수소, 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로, 히드록시, 임의로 치환된 알콕시, 아실, 알카노일, 임의로 치환된 페닐옥시, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 페닐, 시아노, 카르바모일로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 치환기 R₈, R'₈ 및 R''₈ 중 오직 1개 또는 2개는 수소가 아니고,

[0186] R₉, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 수소, 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 알카노일, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 임의로 치환된 헤테로시클릴 등으로부터 독립적으로 선택되고, 예를 들어 바람직하게는 5원 모노시클릭 헤테로아릴이다.

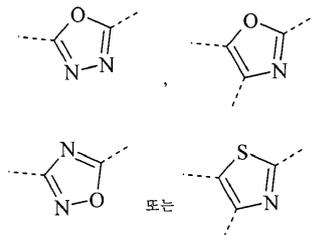
[0187] 본 발명의 또다른 측면에서, Q는 N, S 또는 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 3가 5원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이다.

[0188] 본 발명의 또다른 측면에서, 잔기 Q는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 테트라졸, 이소티아졸릴, 푸릴 또는 티에닐로부터 선택되는 2가 또는 3가 5원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

[0189] 또다른 실시양태에서, 잔기 Q는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0190]

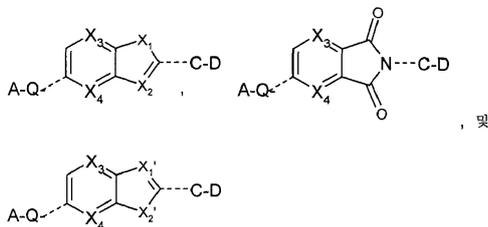


[0191] 또다른 측면에서, Q는 이다.

[0192] 본 발명에 따라, 잔기 B는 치환 또는 비치환된 바이시클릭 9원 헤테로아릴기이다. 상기 설명된 바와 같이, 용어 "2가"는 2개 이상의 추가 잔기에 부착된 잔기를 나타낸다.

[0193] 잔기 B는 부착되어 있는 잔기 A-Q 및 -C-D 이외에, 임의로 헤테로시클릴기에 대해 상기 본원에 기재된 바와 같은 추가 치환기를 1개 내지 4개, 바람직하게는 0개, 1개 또는 2개 가질 수 있다. 바람직한 치환기는 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 알콕시, 히드록실 및 임의로 치환된 아미노를 포함한다.

[0194] 잔기 B는 하기 배향을 가질 수 있다.



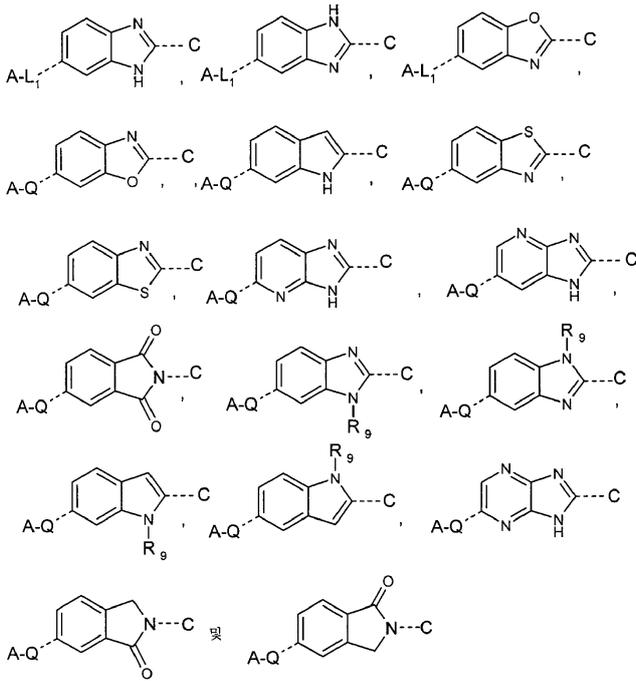
[0195]

[0196] 잔기 B는

[0197] X_1 및 X_2' 가 O, NH, NR_9 또는 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_9 가 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 저급 알콕시알킬, 저급 히드록시알킬로부터 선택되고,

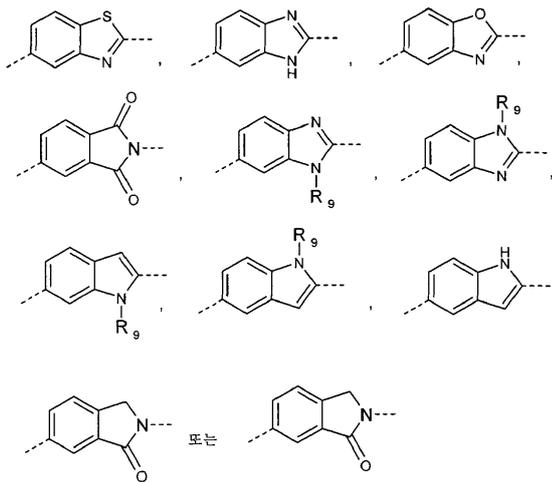
[0198] X_1' , X_2 , X_3 및 X_4 가 N 또는 CH로부터 독립적으로 선택되는,

[0199] 본원에 기재된 바와 같은 치환 또는 비치환된 바이시클릭 9원 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택될 수



[0209] 이다.

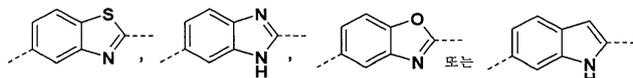
[0210] 바람직한 실시양태에서, 잔기 B는



[0211]

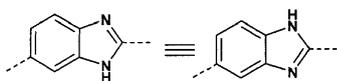
[0212]로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 바이시클릭 헤테로아릴기이며, 여기서 가장 바람직하게는 상기 기재된 바와 같이 5원 고리가 잔기 C에 연결된다.

[0213] 다른 바람직한 실시양태에서, 잔기 B는



[0214]로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 바이시클릭 헤테로아릴기이며, 여기서 가장 바람직하게는 상기 기재된 바와 같이 5원 고리가 잔기 C에 연결된다.

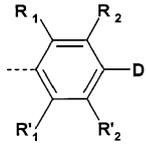
[0215] 본 명세서에서, 하기 2개의 잔기 B는 동등한 것으로 간주되어야 한다.



[0216]

[0217] 바람직하게는, 잔기 B는 본원에 기재된 바와 같은 치환 또는 비치환된 바이시클릭 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의로 1개 내지 4개의 치환기는 헤테로시클릭 헤테로아릴기에 대해 상기 본원에 기재된 치환기로부터 선택되고, 바람직하게는 할로젠, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아미노로부터 선택된다. 치환된 저급 알킬은, 예를 들어 히드록실로 치환된다.

[0218] 바람직한 실시양태에서, 잔기 C는 다음과 같다:



[0219]

[0220] 식 중,

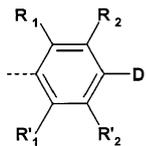
[0221] - R₁은 수소, 시아노, 저급 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0222] - R'₁, R₂ 및 R'₂는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0223] - R'₁ 및 R'₂는 함께 합하여 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노시클릭 아릴, 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원의 모노시클릭 시클로알킬기를 형성하거나, 또는

[0224] - R₁ 및 R₂는 함께 합하여 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노시클릭 아릴, 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노시클릭 시클로알킬기를 형성한다.

[0225] 바람직한 실시양태에서, 잔기 C는 다음과 같다:



[0226]

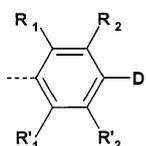
[0227] 식 중,

[0228] - R₁은 수소, 시아노, 저급 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0229] - R'₁, R₂ 및 R'₂는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0230] - R'₁ 및 R'₂는 함께 합하여 치환 또는 비치환된 6원 아릴을 형성한다.

[0231] 바람직한 실시양태에서, 잔기 C는 다음과 같다:



[0232]

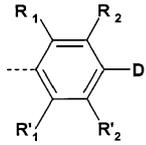
[0233] 식 중,

[0234] - R₁은 할로젠, 시아노, 저급 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0235] - R'₁은 수소, 할로젠, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노 및 NO₂로부터 선택되고,

[0236] - R₂ 및 R'₂는 수소이다.

[0237] 또다른 바람직한 실시양태에서, 잔기 C는 다음과 같다:



[0238]

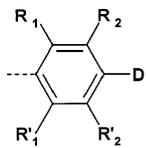
[0239] 식 중,

[0240] - R₁은 할로젠, 트리플루오로메틸 및 저급 알킬로부터 선택되고,

[0241] - R'₁은 수소, 니트로, 할로젠, 트리플루오로메틸 및 저급 알킬로부터 선택되고,

[0242] - R₂ 및 R'₂는 수소이다.

[0243] 또다른 바람직한 실시양태에서, 잔기 C는 다음과 같다:



[0244]

[0245] 식 중,

[0246] - R₁은 할로젠, 트리플루오로메틸 및 저급 알킬로부터 선택되고,

[0247] - R'₁은 니트로, 할로젠, 트리플루오로메틸 및 저급 알킬로부터 선택되고,

[0248] - R₂ 및 R'₂는 수소이다.

[0249] 바람직한 실시양태에서, 잔기 D는 수소, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, 카르바모일, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E" 및 -NR₆-L₂-E'로부터 선택되고,

[0250] 여기서,

[0251] - L₂는 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m'-이고,

[0252] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰, -SO₂-OH, 술폰아미드, 술폰카르바모일, 술폰아미드, 술폰아미도, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E는 술폰아미드 또는 술폰아미도가 아니고,

[0253] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 치환 또는 비치환된 아릴, 술폰카르바모일, 술폰, 술폰아미드, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰아미드, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, n' + m' + p'가 0인 경우, E'는 술폰아미드, 술폰아미도, 포스폰산, 포스포네이트 또는 술폰아미드가 아니고,

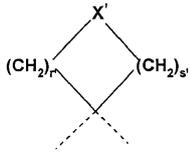
[0254] - E"는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르바모일, 술폰, 술폰아미드, 술폰아미도, -SO₂-OH, 술폰카르바모일, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,

[0255] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,

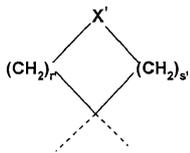
[0256] - m' + n' + p'는 0 내지 12, 바람직하게는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0257] - R₅ 및 R₅'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이거나, 또는 R₅ 및 R₅'는

함께 합하여 하기 화학식:



- [0258]
- [0259] (식 중,
- [0260] - X'는 NR_x , O, S 또는 $\text{CR}_x\text{R}_x'$ 이고,
- [0261] - r' 및 s'는 서로 독립적으로 0 내지 3의 정수이고,
- [0262] - R_x 는 수소 또는 저급 알킬이고,
- [0263] - R_x' 는 수소, 할로젠, 히드록실, 알콕시 또는 저급 알킬이고,
- [0264] - R_x'' 는 수소 또는 저급 알킬임)의 스피로 잔기를 형성한다.
- [0265] 추가의 바람직한 실시양태에서, 잔기 D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, $-\text{O}-\text{L}_2-$ E, $-\text{L}_2-\text{E}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_2-\text{E}$ 및 $-\text{NR}_6-\text{L}_2-\text{E}'$ 로부터 선택되고,
- [0266] 여기서,
- [0267] - L_2 는 $-(\text{CH}_2)_{n'}-(\text{CR}_5\text{R}_5')_p-(\text{CH}_2)_m-$ 이고,
- [0268] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술포닐, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0269] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술포닐, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0270] - E''는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 술포닐옥시, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0271] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,
- [0272] - m' + n' + p'는 0 내지 12이거나, 또는 0, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고,
- [0273] - R_5 및 R_5' 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_5 및 R_5' 는 함께 합하여 하기 화학식:



- [0274]
- [0275] (식 중,
- [0276] - X'는 NR_x , O, S 또는 $\text{CR}_x\text{R}_x'$ 이고,
- [0277] - r' 및 s'는 서로 독립적으로 0 내지 3의 정수이고,
- [0278] - R_x 는 수소 또는 저급 알킬이고,

- [0279] - R_x'는 수소, 할로젠, 히드록실, 알콕시 또는 저급 알킬이고,
- [0280] - R_x"는 수소 또는 저급 알킬임)의 스피로 잔기를 형성한다.
- [0281] 추가의 바람직한 실시양태에서, 잔기 D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, -O-L₂-E, -L₂-E", -C(O)-O-L₂-E 및 -NR₆-L₂-E'로부터 선택되고,
- [0282] 여기서,
- [0283] - L₂는 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m'-이고,
- [0284] - E는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0285] - E'는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0286] - E"는 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 술폰일옥시, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0287] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,
- [0288] - m' + n' + p'는 0 내지 12이거나, 또는 0, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고,
- [0289] - R₅ 및 R₅'는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 저급 알콕시 또는 저급 알킬이고,
- [0290] - R₆은 수소 또는 저급 알킬이다.
- [0291] 제2 추가의 바람직한 실시양태에서, 잔기 D는 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 알카노일아미노, 카르복시, 카르바모일, -L₂-(치환 또는 비치환된 저급 알킬), -L₂-알콕시카르보닐, -L₂-아실, -L₂-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 -O-L₂-E로부터 선택되고,
- [0292] 여기서,
- [0293] - L₂는 -(CH₂)_n'-(CR₅R₅')_p'-(CH₂)_m'-이고,
- [0294] - E는 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 아실, 치환 또는 비치환된 저급 알콕시카르보닐, 포스폰산, 포스포네이트, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술폰일, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고,
- [0295] - m', n' 및 p'는 서로 독립적으로 0 내지 4의 정수이고,
- [0296] - m' + n' + p'는 0 내지 12이거나, 또는 0, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고,
- [0297] - R₅ 및 R₅'는 서로 독립적으로 수소이다.
- [0298] 바람직하게는, 2가 잔기 -L₂-는 다음 배향을 갖는다:

$$\begin{array}{c} \text{---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---} \\ \text{(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---E, ---S---(CH}_2\text{)}_n\text{---(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---E', ---C(O)---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---} \\ \text{(CH}_2\text{)}_m\text{---E'', ---(CH}_2\text{)}_n\text{---(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---E''', ---NR}_6\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---E''''} \end{array}$$
- [0300] 또다른 측면에서, 2가 잔기 -L₂-는 다음 배향을 갖는다:

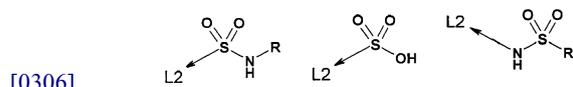
$$\begin{array}{c} \text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---} \\ \text{(CR}_5\text{R}_5\text{)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---E''} \end{array}$$
- [0301]

[0302] (식 중, n'은 1이고, p'는 1이며, m'은 0이고; R₅ 및 R₅'는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄알킬임; 예를 들어, -CH₂-CH₂-E", -CH₂-C(H)(CH₃)-E" 또는 -CH₂-C(CH₃)₂-E").

[0303] E가 술폰산기 또는 그의 유도체인 경우, 바람직하게는 -S(O)₂-OH기, -S(O)₂-NHR¹⁰기 또는 -S(O)₂-R¹⁰기 (여기서, R¹⁰은 수소, C₁-C₈알킬기, 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기, 또는 카르복실산 에스테르기로부터 선택됨)로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, E는 -S(O)₂-OH기 또는 -S(O)₂-R¹⁰기로부터 선택된다. 바람직하게는, 페닐기 R¹⁰은 할로겐 또는 저급 알킬 (예를 들어, 4-Me-페닐-)로 치환 또는 비치환된다.

[0304] 상기 술폰산기 또는 그의 유도체는 그의 황 원자 또는 그의 질소 원자를 통해 잔기 L₂에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 이는 그의 황 원자를 통해 잔기 L₂에 부착된다.

[0305] 바람직한 실시양태의 화학식을 또한 하기에 나타낸다:

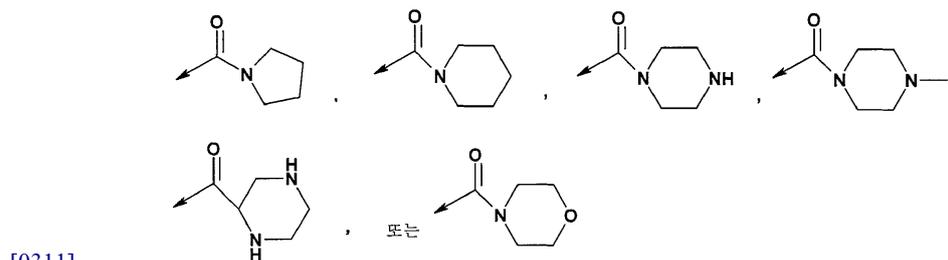


[0307] (식 중, R은 상기 정의된 R¹⁰과 동일한 의미를 가짐).

[0308] E가 아실인 경우, 바람직하게는 상기 본원에 정의된 바와 같이 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴로일 또는 알카노일이다. 바람직한 치환기는 옥소기, 히드록실기, 치환 또는 비치환된 저급 알킬기, 치환 또는 비치환된 저급 알콕시기, 트리플루오로메틸, 할로겐, 니트로, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 카르복시 및/또는 티올기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기이다.

[0309] E가 "헤테로시클릴로일", 즉, 헤테로시클릴-C(O)-인 경우, 바람직하게는 카르보닐 잔기 "-C(O)-"는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 5원 또는 6원 헤테로시클릴기, 또는 바이시클릭 9원 또는 10원 헤테로시클릴기에 아미노 고리원을 통해 연결된다. "헤테로시클릴로일기"는 헤테로시클릴 고리에 대해 본원에 정의된 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있다. 바람직한 치환기는 옥소기, 히드록실기, 치환 또는 비치환된 저급 알킬기, 치환 또는 비치환된 저급 알콕시기, 트리플루오로메틸, 할로겐, 니트로, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 카르복시 및/또는 티올기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기이다.

[0310] 일 실시양태에서, "헤테로시클릴로일기"는 완전히 포화된 헤테로시클릴을 함유한다. 치환 또는 비치환될 수 있는 바람직한 헤테로시클릴로일 기의 예는 다음과 같다.



[0312] E가 알카노일인 경우, 알킬 잔기는 바람직하게는 치환 또는 비치환된 저급 알킬이다. 바람직한 치환기, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기는 -CF₃, 할로겐, 히드록실, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 카르복시 및/또는 티올기로부터 선택된다.

[0313] E가 카르바모일인 경우, 알킬 잔기는 바람직하게는 치환 또는 비치환된 저급 알킬이고, 아릴 잔기는 바람직하게는 치환 또는 비치환된 페닐이고, 헤테로시클릴 잔기는 바람직하게는 치환 또는 비치환된 6원 또는 5원 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 9원 또는 10원 헤테로시클릴이다.

[0314] 바람직한 카르바모일은 -C(O)-NRaRb (여기서, Ra 및 Rb는 수소, 및 치환 또는 비치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택됨)이다.

- [0325] 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F , 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의 동위원소, 예컨대 ^{32}P , 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다.
- [0326] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉, ^2H 를 이용한 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.
- [0327] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업계에 공지된 통상의 기술에 의해서, 또는 수반된 실시예 및 제조 부분에 기재된 바와 유사한 방법에 의해서 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0328] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화합물, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0329] 본 발명은 또한 치료 유효량의 상기 기재된 화합물을 투여하여 DGAT1 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0330] 바람직한 실시양태에서, 의약 제조에 사용된 화합물은 본원에 정의된 것들 중 하나이며, 특히 본원에 명확하게 기재된 화합물이다.
- [0331] 바람직한 DGAT, 특히 DGAT1 관련 장애 중 하기의 것을 언급할 수 있다:
- [0332] 대사 장애, 예컨대 비만증, 당뇨병, 신경성 거식증, 폭식증, 악액질, 증후군 X, 인슐린 내성, 저혈당증, 고혈당증, 고요산혈증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 이상지혈증, 복합성 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증, 췌장염 및 비-알코올성 지방간 질환; 심혈관 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 급성 심부전증, 울혈성 심부전증, 관상동맥 질환, 심근증, 심근경색증, 협심증, 고혈압, 저혈압, 뇌졸중, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 대동맥 질환, 재협착 및 혈관 협착; 신생물성 질환, 예컨대 고형 종양, 피부암, 흑색종, 림프종 및 내피암, 예를 들어 유방암, 폐암, 결장직장암, 위암, 위장관의 다른 암 (예를 들어, 식도암 및 췌장암), 전립선암, 신장암, 간암, 방광암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암 및 난소암; 피부과적 상태, 예컨대 여드름.
- [0333] 바람직하게는, DGAT1 관련 장애는 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증이다.
- [0334] 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 식욕저하제로서 사용하는 방법을 제공한다.
- [0335] 본 발명의 화합물은 치환기의 특성에 따라 하나 이상의 입체형성 중심을 보유한다. 생성된 부분입체이성질체, 광학이성질체 (즉, 거울상이성질체) 및 기하이성질체, 및 이들의 혼합물은 본 발명에 포함된다.
- [0336] 상기 화합물을 제조하기 위한 본원에 기재된 방법은 불활성 분위기하에, 바람직하게는 질소 분위기하에 수행될 수 있다.
- [0337] 본원에 기재된 방식으로 본 발명의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에 존재하는 관능기, 예컨대 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기는 제조 유기 화학에서 일반적인 통상의 보호기에 의해 임의로 보호된다. 보호된 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기는 온화한 조건하에 분자 골격 구조를 파괴하거나 다른 원치않는 부반응을 일으키지 않으면서 유리 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기로 전환될 수 있다.
- [0338] 보호기를 도입하는 목적은 목적하는 화학적 변형을 수행하는 데 이용된 조건하에 반응 성분과의 원치않는 반응으로부터 관능기를 보호하기 위한 것이다. 특정 반응에 대한 보호기의 필요성 및 선택은 당업계에 공지되어 있으며, 보호될 관능기 (히드록실기, 아미노기 등)의 특성, 치환기가 그의 일부인 분자의 구조 및 안정성, 및 반응 조건에 따라 달라진다.
- [0339] 이러한 조건을 충족시키는 널리 공지된 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는, 예를 들어 문헌 [McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973)] 및 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999)]에 기재되어 있다.
- [0340] 상술한 반응은 저온, 실온 또는 승온, 바람직하게는 사용되는 용매의 비점 또는 이에 가까운 온도에서, 및 대기압 또는 초대기압에서 각각 희석제 (바람직하게는, 예컨대 시약에 대해 불활성이며 그의 용매임), 촉매, 촉합제 또는 상기 다른 작용제 및/또는 불활성 분위기의 존재 또는 부재하에 표준 방법에 따라 수행된다. 바람직한 용

때, 촉매 및 반응 조건은 첨부된 실시예에서 설명된다.

- [0341] 본 발명은 추가로, 그의 임의의 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물을 출발 물질로 사용하여 나머지 단계를 수행하거나, 또는 출발 물질을 반응 조건하에서 동일계내 형성하거나, 또는 반응 성분을 그의 염 또는 광학적으로 순수한 거울상체(antipode) 형태로 사용하는, 본 방법의 임의의 변형을 포함한다.
- [0342] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 통상적으로 그 자체로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.
- [0343] 본 발명은 또한 임의의 신규한 출발 물질, 중간체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0344] 출발 물질 및 방법의 선택에 따라, 신규 화합물은 가능한 이성질체들 중 하나 또는 이들의 혼합물 형태, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학이성질체 (거울상체), 라세미체 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있다. 상술한 가능한 이성질체 또는 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0345] 이성질체의 임의의 생성 혼합물은 구성 성분의 이화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0346] 마지막으로, 본 발명의 화합물은 그의 유리 형태 또는 염 형태, 바람직하게는 그의 제약상 허용가능한 염 형태, 또는 그의 전구약물 유도체로서 수득된다.
- [0347] 산성 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 제약상 허용가능한 염기와의 염으로 전환될 수 있다. 이러한 염으로는 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기와의 암모늄 염, 예를 들어 트리메틸아민 염, 디에틸아민 염, 트리스(히드록시메틸)메틸아민 염, 디시클로헥실아민 염 및 N-메틸-D-글루카민 염; 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신의 염 등을 들 수 있다. 염은 유리하게는 에테르성 또는 알코올성 용매, 예컨대 저급 알칸올의 존재하에 통상적인 방법을 이용하여 형성될 수 있다. 염은 알코올성 용매의 용액으로부터 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르를 사용하여 침전시킬 수 있다. 생성된 염은 산으로의 처리에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다. 상기 염 또는 다른 염은 또한 수득한 화합물의 정제에 사용될 수 있다.
- [0348] 본 발명의 화합물은 일반적으로 산 부가염, 특히 제약상 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 이들은, 예를 들어 무기산, 예컨대 황산, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로겐화수소산; 또는 유기 카르복실산, 예컨대 할로겐으로 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알칸카르복실산, 예를 들어 아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화된 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 숙신산, 말레산 또는 푸마르산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산; 또는 유기 술폰산, 예컨대 (C₁-C₄)-알킬술폰산, 예를 들어 메탄술폰산; 또는 (예를 들어, 할로겐으로) 치환 또는 비치환된 아릴술폰산을 사용하여 형성된다.
- [0349] 임의의 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 투여 후에 몇몇 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 생체내에서 모 화합물을 방출하는 상기 화합물의 유도체이며, 예를 들어 전구약물은 생리학적 pH가 되거나 또는 효소 작용을 통해 모 화합물로 전환된다. 예시적인 전구약물 유도체는, 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르, 및 티올, 알코올 또는 페놀의 S-아실 및 O-아실 유도체 (여기서, 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 가짐)이다. 생리학적 조건하에서 가용매분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용가능한 에스테르 유도체, 예를 들어 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω-(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α-(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 및 당업계에서 통상 사용되는 기타 등등이 바람직하다.
- [0350] 유리 화합물, 전구약물 유도체 및 그의 염 형태의 화합물 사이의 밀접한 관련성 측면에서, 이와 관련하여 화합물이 언급된 모든 경우에 전구약물 유도체 및 상응하는 염도 또한 포함되되, 단, 이는 상황하에 가능하거나 적절해야 한다.
- [0351] 그의 염을 비롯한 화합물은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.
- [0352] 상기 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 DGAT, 특히 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태의 치료를 위해

사용될 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증의 치료에 치료적으로 사용될 수 있다.

- [0353] 또다른 측면에서, 본 발명은, DGAT, 특히 DGAT1과 관련된 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 본 발명의 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 지질 대사 및 세포 증식과 관련된 질환 및 상태, 및 이들의 합병증은 본 주제의 화합물 및 조성물로 치료될 수 있다. 일 군의 실시양태에서, DGAT, 특히 DGAT1 기능 억제제로 치료될 수 있는, 인간 및 다른 종의 질환 및 상태 (만성 질환 포함)로는 대사 장애, 예컨대 비만증, 당뇨병, 신경성 거식증, 폭식증, 악액질, 증후군 X, 인슐린 내성, 저혈당증, 고혈당증, 고요산혈증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 이상지혈증, 복합성 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증, 췌장염 및 비알코올성 지방간 질환; 심혈관 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 급성 심부전증, 울혈성 심부전증, 관상동맥 질환, 심근증, 심근경색증, 협심증, 고혈압, 저혈압, 뇌졸중, 허혈, 허혈성 재관류 손상, 대동맥 질환, 재협착 및 혈관 협착; 신생물성 질환, 예컨대 고형 종양, 피부암, 흑색종, 림프종 및 내피암, 예를 들어, 유방암, 폐암, 결장직장암, 위암, 위장관의 다른 암 (예를 들어, 식도암 및 췌장암), 전립선암, 신장암, 간암, 방광암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암 및 난소암; 피부과적 상태, 예컨대 여드름을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0354] 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 식욕저하제로서 사용하는 방법을 제공한다.
- [0355] 본 발명은 또한 치료 유효량의 본 발명의 약리학상 활성인 화합물을 단독으로 또는 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0356] 본 발명에 따른 제약 조성물은 DGAT, 특히 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태의 치료를 위해 인간을 비롯한 포유동물에게 경장 투여, 예컨대 경구 또는 직장 투여; 경피 투여 및 비경구 투여하기에 적합한 것이다. 이러한 상태로는 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증을 들 수 있다.
- [0357] 따라서, 본 발명의 약리학상 활성인 화합물은, 그의 유효량을 경장 또는 비경구 적용에 적합한 부형제 또는 담체와 함께 또는 이와 혼합하여 포함하는 제약 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 활성 성분을
- [0358] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0359] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에는 또한
- [0360] c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요한 경우
- [0361] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0362] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0363] 와 함께 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이 바람직하다.
- [0364] 주사용 조성물은 바람직하게는 수성 등장성 액체 또는 현탁액체이며, 좌제는 유리하게는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다.
- [0365] 상기 조성물은 멸균되고/거나 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 프로모터, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 활성 성분을 약 0.1 내지 75%, 바람직하게는 약 1 내지 50% 함유한다.
- [0366] 경피 적용에 적합한 제형은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유리한 담체로는 수용자의 피부 통과를 돕는 흡수성의 약리학상 허용가능한 용매를 들 수 있다. 특징적으로, 경피 장치는 배킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 연장된 기간에 걸쳐 제어 및 예정된 속도로 수용자의 피부에 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 피부에 장치를 고정시키는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.
- [0367] 따라서, 본 발명은 DGAT, 특히 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태, 바람직하게는 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증의 치료를 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다.
- [0368] 제약 조성물은 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 예를 들어 각각 당업계에 보고된 바와 같은 효과적인 투여량의 또다른 치료제와 조합하여 함유할 수 있다. 이러한 치료제로는

- [0369] a) 항당뇨제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 숄포닐우레아, 예를 들어 글리피지드, 글리부리드 및 아마틸; 인슐린 분비성 숄포닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들어 나테글리니드 및 레파글리니드; 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제, 예컨대 토르세트라립, GSK3 (글리코겐 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 동시수송자 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코겐 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘-4 및 GLP-1 모방체; 및 DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 빌다글립틴;
- [0370] b) 지질강하제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들어 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; 스퀴알렌 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린;
- [0371] c) 항비만제, 예컨대 오를리스타트 또는 리모나반트;
- [0372] d) 항고혈압제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 디테키렌, 잔키렌, 테를라키렌, 알리스키렌, RO 66-1132 및 RO-66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠프, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 신타제 억제제; 및
- [0373] e) 퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체의 효능제, 예컨대 페노피브레이트, 피오글리타존, 로시글리타존, 테사글리타자르, BMS-298585, L-796449, 특허 출원 WO 2004/103995에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 35의 화합물 또는 청구항 제21항에 구체적으로 열거된 화합물, 또는 특허 출원 WO 03/043985에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 7의 화합물 또는 청구항 제19항에 구체적으로 열거된 화합물, 특히 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술포닐}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산 또는 그의 염
- [0374] 을 들 수 있다.
- [0375] 각각의 경우에, 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에서, 최종 생성물, 제약 제제 및 청구항의 대상 물질은 상기 공개문헌 및 특허 출원에 대한 참조로 본 출원에 포함된다.
- [0376] 다른 특정한 항당뇨성 화합물은 본원에 참조로 포함된 문헌 [Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633]의 도 1 내지 7에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분과 동시에, 이전에 또는 이후에 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로 또는 동일한 제약 제형으로 함께 투여될 수 있다.
- [0377] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 식별되는 치료제의 구조는 표준 개론서 ["The Merck Index"]의 최신 개정판, 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허 (예를 들어, IMS 세계 간행물)로부터 얻을 수 있다. 이들의 상응하는 내용이 참조로 포함된다.
- [0378] 따라서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 치료 유효량의 또다른 치료제, 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 항당뇨제, 지질강하제, 항비만제 또는 항고혈압제, 가장 바람직하게는 항당뇨제 또는 지질강하제로부터 선택되는 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0379] 본 발명은 추가로 의약으로서 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0380] 본 발명은 추가로 DGAT 활성화, 바람직하게는 DGAT1 활성화에 의해 매개된 상태, 바람직하게는 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증의 치료용 의약 제조를 위한 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물 또는 조합물의 용도에 관한 것이다.

- [0381] 따라서, 본 발명은 또한, 의약으로서 사용하기 위한, 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물; DGAT 활성, 바람직하게는 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태의 예방용 및/또는 치료용 제약 조성물의 제조를 위한, 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물의 용도; 및 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 이에 대해 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, DGAT 활성, 바람직하게는 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태에서 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0382] 본 발명은 추가로, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, DGAT 활성, 바람직하게는 DGAT1 활성에 의해 매개된 상태의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.
- [0383] 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 대한 단위 투여량은 약 1 mg 내지 1000 mg, 유리하게는 약 5 mg 내지 500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 활성 화합물의 치료 유효 투여량은 온혈 동물 (포유동물)의 중, 체중, 연령 및 개별 상태, 투여 형태, 및 관련 화합물에 따라 달라진다.
- [0384] 이에 따라, 본 발명은 또한, 적어도 또다른 치료제, 바람직하게는 항당뇨제, 지질강하제, 항비만제 및 항고혈압제로부터 선택되는 치료제, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 1종 이상의 제약 조성물과 동시에 또는 순차적으로 사용될, 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 임의의 방법에서 사용하기 위한 치료 조합물, 예를 들어 키트, 키트 부품을 제공한다. 키트는 그의 투여 지침서를 포함할 수 있다.
- [0385] 유사하게, 본 발명은 (i) 본 발명의 제약 조성물; 및 (ii) 항당뇨제, 지질강하제, 항비만제 및 항고혈압제로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물을 성분 (i) 대 (ii)의 2개의 별개의 단위 형태로 포함하는 부분들의 키트를 제공한다.
- [0386] 마찬가지로, 본 발명은 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 치료 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 예를 들어 상기에 나타난 바와 같은 항당뇨제, 지질강하제, 항비만제 또는 항고혈압제인 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법을 제공한다.
- [0387] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여된다.
- [0388] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 DGAT, 특히 DGAT1 활성의 조절에 반응하는 질환을 치료하는 데 사용된다.
- [0389] 바람직하게는, DGAT, 특히 DGAT1 활성과 관련된 상태는 손상된 글루코스 내성, 제2형 당뇨병 및 비만증으로부터 선택된다.
- [0390] 마지막으로, 본 발명은 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물을 치료 유효량의 항당뇨제, 지질강하제, 항비만제 또는 항고혈압제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- [0391] 최종적으로, 본 발명은 청구항에서 정의되고 상기 기재된 바와 같은 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물의 형태로 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- [0392] 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 사용된 용어 "치료"는 관련 업계의 당업자에게 공지된 바와 같은 모든 다양한 형태 또는 방식의 치료를 포함하며, 특히 예방적, 치유적, 진행의 지연 및 완화적 치료를 포함한다.
- [0393] 상기에서 언급된 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이, 또는 이들의 단리된 기관, 조직 및 표본을 사용하는 시험관내 및 생체내 시험에서 입증될 수 있다. 상기 화합물은 용액, 예를 들어 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있으며, 예를 들어 현탁액 또는 수용액으로서 경장, 비경구, 유리하게는 정맥내로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-2} 몰 농도 내지 10^{-9} 몰 농도 범위 내일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 mg/kg 내지 1000 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 100 mg/kg 범위 내일 수 있다.
- [0394] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 방법 또는 당업계에 널리 기재된 방법에 의해 평가할 수 있다.
- [0395] 이 분석에서 사용되는 효소 제제는 인간 (His)₆DGAT1을 과발현하는 Sf9 세포로부터의 막 제제이다. 모든 단계 동안 샘플을 4 °C로 냉각시켰다. 인간 (His)₆DGAT1을 발현하는 Sf9 세포를 실온에서 해동시키고, 50 mM HEPES, 1x 완전 프로테아제 억제제 (pH 7.5) 중에서 10:1 비 (세포 1 g 당 완충액 mL)로 재현탁시켰다. 재현탁된 펠릿을 20 mm 발전기가 장착된 브린크만(Brinkman) PT 10/35 균질화기를 이용하여 1분 동안 균질화시켰다. 세포를 10,000 내지 15,000 psi에서 아베스틴 에멀시플렉스(Avestin Emulsiflex) (4 °C로 냉각)를 이용하여 용균시켰

다. 용균물을 4 °C에서 1시간 동안 100,000 x g에서 원심분리하였다. 상등액을 제거하고, 펠렛을 50 mM HEPES, 1x 완전 프로테아제 억제제 (pH 7.5) 중에서 상등액의 1/6 부피로 재현탁시켰다. 재현탁된 펠렛을 모으고, 글라스-콜(Glas-Col) 모터 구동 테플론 막자 (세팅 70)의 10 스트로크로 균질화시켰다. 막 제제의 단백질 농도를 1% SDS를 사용하는 BCA 단백질 분석을 이용하여 정량화하였다. 막 제제를 분취하고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, -80 °C에서 저장하였다.

[0396] 50 mL의 경우, 0.2 M HEPES 스투크 완충액 25 mL, 1 M MgCl₂ 0.5 mL (5 mM 최종 농도) 및 밀리-큐(milli-Q) H₂O 24.5 mL를 55 mL 위톤 포터-엘베헨(Wheaton Potter-Elvehjem) 균질화기에 첨가한다. 효소 제제 (0.1 mL)를 완충액에 첨가하고, 혼합물을 글라스-콜 변속 균질화기 시스템 (세팅 70)을 이용하여 얼음 상에서 5 스트로크로 균질화시킨다.

[0397] 50 mL의 경우, 10 mM 디올레인 0.5 mL를 50 mL 팔콘(Falcon) 스크류 캡 원추형 원심분리 튜브 내 EtOH 9.5 mL에 첨가한다. 10 mM 아세트산나트륨 (pH 4.5) 5 mL를 첨가한 후, 10 mM 올레오일-CoA 0.5 mL를 첨가한다. 마지막으로, 나머지 10 mM 아세트산나트륨 (pH 4.5) 4.5 mL를 첨가한 후, 밀리-큐 H₂O 30 mL를 첨가한다. 상기 용액을 손으로 부드럽게 교반하여 혼합되도록 해야 한다. EtOH 및 아세트산나트륨의 최종 농도는 각각 20% 및 2 mM이다.

[0398] 건조 화합물을 10 mM의 최종 농도로 적절한 부피의 DMSO 중에 용해시킨다. 10-포인트 3-배 투여량 반응을 이용하여 화합물 효능을 평가한다. 모든 희석은 그라이너(Greiner) 384-웰 마이크로플레이트 내 DMSO 중에서 수행한다.

[0399] 1. DMSO 중 화합물 2 μl를 적절한 웰에 첨가한다. DMSO 2 μl를 100% 활성 및 100% 억제 대조군에 첨가한다.

[0400] 2. 효소 믹스 25 μl를 모든 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다.

[0401] 3. 20% 아세트산 켄칭물 10 μl를 100% 억제 대조군 웰에 첨가한다. 트로엠펠너(Troemner) 다중-튜브 볼텍서 (vortexer) (10초간 세팅 7)를 사용하여 플레이트를 볼텍싱한다.

[0402] 4. 기질 믹스 25 μl를 모든 웰에 첨가한다. 트로엠펠너 다중-튜브 볼텍서 (10초간 세팅 7)를 사용하여 플레이트를 볼텍싱한다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한다.

[0403] 5. 20% 아세트산 켄칭물 10 μl를 모든 웰에 첨가한다. 트로엠펠너 다중-튜브 볼텍서 (10초간 세팅 7)를 사용하여 플레이트를 볼텍싱한다.

[0404] 6. 1-부탄올 w/글리세릴 트리팔미톨레이트 내부 표준물질 50 μl를 모든 웰에 첨가한다.

[0405] 7. 플레이트를 열-밀봉기(thermo-sealer)를 사용하는 초-관통성(super pierce) 강 플레이트 밀봉기로 밀봉한다.

[0406] 8. 트로엠펠너 다중-튜브 볼텍서 (5분간 세팅 10)를 사용하여 플레이트를 볼텍싱한다.

[0407] 9. 플레이트를 베크만(Beckman) GS-6R 탁상형 원심분리기를 이용하여 5분 동안 162 x g (GH-3.8 회전자의 경우 1000 rpm)에서 원심분리한다.

[0408] 워터스(Waters) 1525 μ LC 및 쿼트로 마이크로(Quattro Micro) API MS를 사용하여 샘플을 LC/MS/MS 분석하였다. 지시된 경우, 트리팔미톨레이트를 기기 편차 제어를 위한 내부 표준물질로서 사용하였다.

[0409] 곡선 적합화(curve fitting) 전에 하기 등식을 이용하여 데이터를 억제%로 전환시킨다:

$$\text{억제 \%} = \frac{(\text{반응 화합물} - \text{반응 100\% 억제 대조군})}{(\text{반응 100\% 활성 대조군} - \text{반응 100\% 억제 대조군})} \times 100$$

[0410]

[0411] 상기 기재된 방법을 이용하여, 본 발명의 화합물은 0.001 uM 내지 100 uM 범위의 IC₅₀ 값을 갖는 억제 활성을 보유하는 것으로 밝혀졌다.

[0412] 하기 표 1은 인간 DGAT1에 대한 대표적인 화합물의 억제 활성 (IC₅₀ 값)을 나타낸다.

표 1

실시예	IC ₅₀ (μM)
1-38, 1-43, 1-59, 1-62	0.054, 0.080, 0.009, 0.015
1-29, 1-51,	0.4, 0.31
1-15, 1-25	2.3, 4.7
1-24, 1-34	10 초과

[0413]

[0414] DGAT2 수용체에 대한 활성은 국제 특허 출원 W003/053363에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다.

[0415] 제조 방법:

[0416] 하기 일반적인 제조 및 합성 방법의 기재에서;

[0417] * Ar은 D-C- (여기서, D 및 C는 상기 본원에 정의된 바와 같음)를 나타낼 수 있다.

[0418] * ArCHO는 D-C-CHO (여기서, D 및 C는 상기 본원에 정의된 바와 같음)를 나타낼 수 있다.

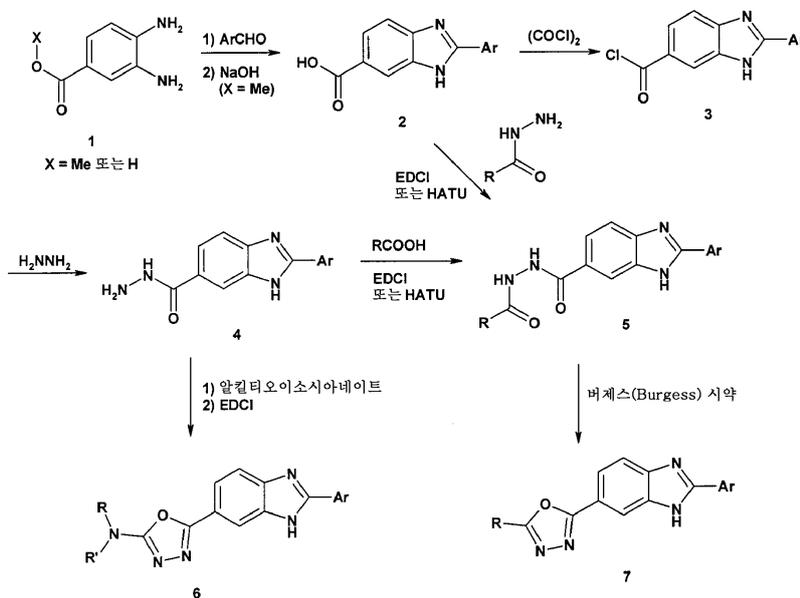
[0419] * RNH₂는 H₂N-(CH₂)_n-(CR₄R₄')_p-(CH₂)_m-A 또는 A-(CH₂)_n-(CR₄R₄')_p-(CH₂)_m-NH₂ (여기서, A, R₄, R₄', p, n 및 m은 상기 본원에 정의된 L1에 대한 것과 동일한 정의를 가짐)를 나타낼 수 있다.

[0420] * RCOC1은 Cl-C(O)-(CH₂)_n-(CR₄R₄')_p-(CH₂)_m-A 또는 A-(CH₂)_n-(CR₄R₄')_p-(CH₂)_m-C(O)-Cl (여기서, A, R₄, R₄', p, n 및 m은 상기 본원에 정의된 L1에 대한 것과 동일한 정의를 가짐)을 나타낼 수 있다.

[0421] * Y는 A-L1-을 나타낼 수 있다.

[0422] * R, R'은 상기 본원에 정의된 바와 같은 A를 나타낼 수 있다.

[0423] <반응식 1>

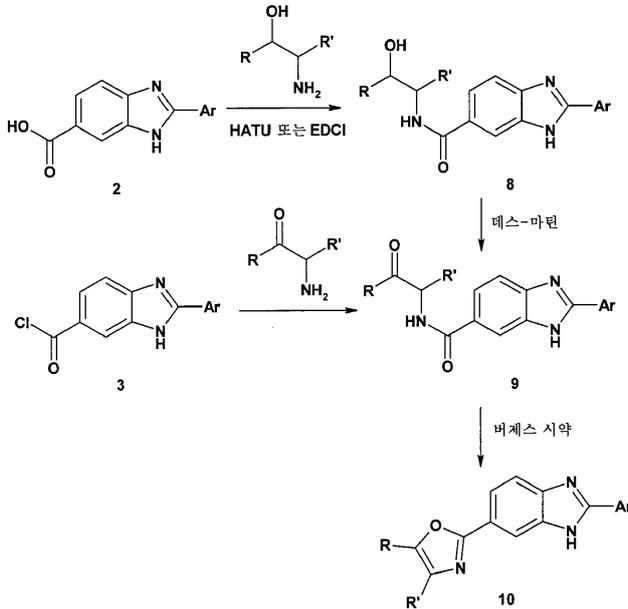


[0424]

[0425] 3,4-디아미노-벤조산 또는 그의 메틸 에스테르와 치환된 벤즈알데히드의 산화적 축합환화로 벤즈이미다졸 중심을 제공한다. 이 반응은 촉매, 예컨대 옥손, FeCl₃, Sc(OTf)₃/Cu(OTf)₂ 또는 Yb(OTf)₃/Cu(OTf)₂의 존재하에 산화 매질, 예컨대 DMSO 또는 니트로벤젠, 바람직하게는 DMSO 중에서 공기에 개방시킨 채 수행한다. 상기 에스테르의 비누화 후, 생성된 카르복실산을 옥살릴 클로라이드의 작용에 의해 산 클로라이드로 전환시키고, TEA, DIPEA, 피리딘 또는 Na₂CO₃ (이들로 한정되지 않음)과 같은 염기의 존재하에 히드라진을 사용해 아마이드화하여 화합물 4를 수득한다. 화합물 4를, EDCI 또는 HATU (이들로 한정되지 않음)와 같은 커플링 시약에 의한 다양한

알킬 또는 방향족 카르복실산과의 아미드화 반응에 의해 화합물 5로 전환시킨다. 별법으로, 화합물 5는 유사한 방식으로 다양한 아실 히드라지드와의 아미드화 반응에 의해 화합물 3으로부터 수득된다. 화합물 5를 축합환화에 의해 전환시켜 화합물 7을 형성한다. 또한, 화합물 4를 티오우레아로 변환시키고, EDCI를 사용하여 고리화하여 화합물 6을 수득한다.

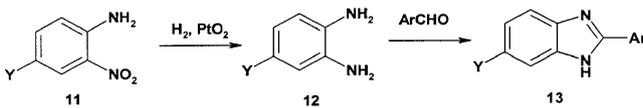
[0426] <반응식 2>



[0427]

[0428] 유사한 방식으로, 화합물 2를 HATU 또는 EDCI (이들로 한정되지 않음)와 같은 커플링 시약의 존재하에 다양한 1,2-아미노알코올과의 아미드화 반응에 의해 화합물 8로 전환시킨다. 화합물 8의 히드록실기의 산화로 화합물 9를 수득하고, 이를 축합환화하여 화합물 10을 제공한다. 별법으로, 화합물 9를 다양한 아미노케톤과의 아미드화 반응에 의해 화합물 3으로부터 수득한다.

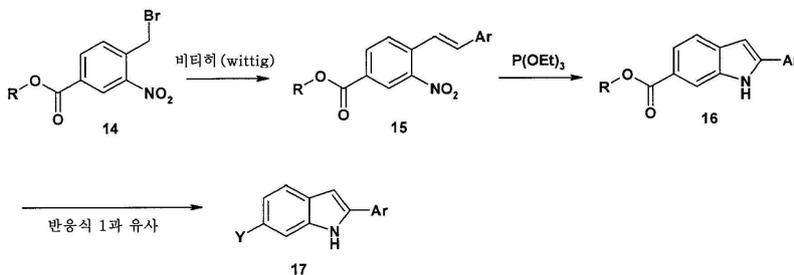
[0429] <반응식 3>



[0430]

[0431] 합성의 또다른 형태에서, 축합환화에 의한 벤즈이미다졸 형성은 고리 상에 미리-치환된 최종 5-치환기를 사용하여 이후 단계에서 수행될 수 있다. 시판되는 4-아미노-3-니트로벤조산을 반응식 2와 유사하게 화합물 11로 전환시킨다.

[0432] <반응식 4>



[0433]

[0434] 비티히 올레핀화 및 P(OEt)₃를 사용한 환원성 고리화와 같은 변환, 및 이어서 반응식 1에 기재된 절차에 의해 화합물 14를 화합물 17로 전환시킨다.

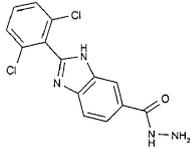
[0435] HPLC 방법 10: 4.6 mm x 5 cm 이네르실(Inersil) C8-3 역상, 3.0 μm 입도, 50 °C에서 4 mL/분의 유속으로 2분의 기간에 걸쳐 10-90% MeCN/물 (5 mM 암모늄 포르메이트)의 구배로 가동함, DAD-UV 검출, 220-600 nm.

[0436] 중간체의 합성

[0437] 다음 중간체를 실시예의 제조에서 사용한다.

[0438] 중간체 1.

[0439] 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드



[0440] A. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르.

[0442] DMSO (10 mL) 중 FeCl₃ (1.46 g, 9.02 mmol)의 용액을 DMSO (90 mL) 중 2,6-디클로로-벤즈알데히드 (5.27 g, 30.1 mmol) 및 3,4-디아미노-벤조산 메틸 에스테르 (5.00 g, 30.1 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 반응물을 공기에 개방시킨 채 17시간 동안 교반하였다. 추가 FeCl₃ (0.73 g, 4.51 mmol)을 첨가하였다. 추가 24시간 동안 교반하였다. EtOAc (600 mL)로 희석하고, 물 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로 처리하여 목적 생성물을 밝은 황갈색 고체로 수득하였다.

[0443] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.71 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=8.53, 1.58 Hz, 1 H) 8.37 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 320.9.

[0444] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.

[0445] 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (1.00 g, 3.11 mmol)를 MeOH (6 mL) 및 1 N NaOH (6 mL)에 용해시키고, 24시간 동안 교반하였다. 추가 1 N NaOH (6 mL)를 첨가하고, 추가 30시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축시켰다. 1 N HCl (12 mL)을 적가하여 0 °C에서 농축물을 중화시켰다. 생성된 침전물을 수집하고, 물 및 이어서 Et₂O로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 건조시켜 목적하는 산을 황갈색 고체로 수득하였다.

[0446] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.70 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 12.83 (br. s., 1 H) 13.23 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 306.9.

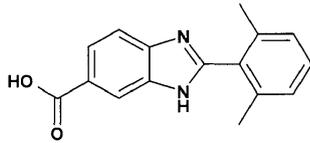
[0447] C. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드.

[0448] 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (2.50 g, 8.14 mmol)을 DCM (35 mL)에 현탁시키고, N₂하에 0 °C로 냉각시켰다. DMF (0.2 mL)를 첨가하였다. 옥살릴 클로라이드 (0.75 mL, 8.55 mmol)를 적가하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, TEA (2.38 mL, 17.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에 0 °C에서 히드라진 (2.56 mL, 81.4 mmol), DCM (40 mL) 및 THF (10 mL)로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 17시간 후, 반응물을 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 생성된 고체를 수집하였다. 상기 고체를 EtOAc (800 mL)에 용해시키고, 물 (50 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, Et₂O로 세척하여 목적하는 히드라지드를 황갈색 고체로 수득하였다.

[0449] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.52 (br. s., 2 H) 7.58 - 7.66 (m + 호변 이성질체, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.70 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.80 (호변 이성질체, d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.04 (호변 이성질체, br. s., 1 H) 8.21 (호변 이성질체, br. s., 1 H) 9.78 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 13.08 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 320.9.

[0450] 중간체 2.

[0451] 2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.



[0452]

[0453] A. 2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르.

[0454] 10.0 g (60.2 mmol)의 메틸-3,4-디아미노벤조에이트, 10.5320 (60.2 mmol)의 2,6-디클로로벤즈알데히드 및 100 mL의 DMSO의 용액에 1.9642 g (9.64 mmol)의 FeCl₃을 5분에 걸쳐 나누어서 첨가하였다. 암갈색 용액을 공기에 개방시킨 채 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출한 후, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 고체가 침전될 때까지 용매의 대부분을 진공하에 제거하였다. 고체를 여과 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.15 (s, 6 H) 3.93 (s, 3 H) 7.26 (d, J=7.45 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.34 Hz, 0.5 H) 7.80 - 7.83 (m, 0.5 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.16 (d, J=1.14 Hz, 0.4 H) 8.33 (s, 0.5 H) 13.00 (d, J=15.28 Hz, 1 H). MS (m/z) 281.1 M (+1), t_R = 1.30, 방법 10

[0455]

[0456] B. 2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.

[0457] 50 mL의 MeOH 중 7.23 g (25.8 mmol)의 2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르의 황갈색 용액에 80 mL의 NaOH (1 N)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 적색/갈색 용액을 건조시키고, 잔류물에 50 mL의 물을 첨가하고, pH 4가 되게 하였다. 고체를 여과 제거하여 거의 정량적 수율의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.

1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 2.03 (s, 6 H) 7.14 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.27 (t, J=7.64 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.67 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.78 (dd, J=15.09, 8.40 Hz, 1 H) 8.03 (s, 0.5 H) 8.20 (s, 0.5 H) 12.64 (br. s., 1 H) 12.85 (d, J=16.29 Hz, 1 H). MS (m/z) 267.1 M (+1), t_R = 0.87, 방법 10

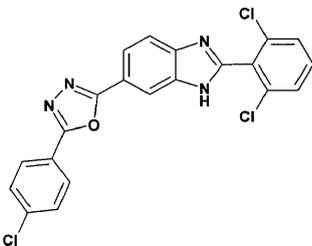
[0458]

[0459] 실시예

[0460] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압하에서, 바람직하게는 약 50 mmHg 내지 100 mmHg에서 수행되었다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석법, 융점 (m.p.) 및 분광학적 특성 (예를 들어, MS, IR 및 NMR)에 의해 확인되었다. 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것이다.

[0461] 실시예 1-1

[0462] 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0463]

[0464] A. 4-클로로-벤조산 N'-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드.

[0465] 1.00 g (3.26 mmol)의 2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산, .5554 g (3.26 mmol)의 4-클로로-벤조산 히드라지드 및 18 mL의 DMF의 황색 용액에 .7501 g (3.91 mmol)의 EDCI 및 .5280 g (3.91 mmol)의 HOBt를 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집

하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.59 - 7.72 (m, 5 H) 7.81 - 7.89 (m, 1.5 H) 7.93 - 7.99 (m, 2.5 H) 8.17 (s, 0.5 H) 8.34 (s, 0.5 H) 10.51 - 10.66 (m, 2H) 13.23 (d, J=28.67 Hz, 1 H). MS (m/z) 460.9 M (+1), t_R = 1.18 (브로드), 방법 10

[0466]

B. 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.

[0467]

20 mL 마이크로웨이브 바이알에 .500 g (1.09 mmol)의 4-클로로-벤조산 N'-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드, 13 mL의 THF 및 .5187 g (2.18 mmol)의 버세스 시약을 첨가하였다. 현탁액을 150 °C의 마이크로웨이브에 20분 동안 두었다. 조 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (ACN/DCM, 1:9에서 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0468]

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 4.5 H) 7.78 - 7.81 (m, 0.6 H) 7.94 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 8.02 - 8.10 (m, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.33 (d, J=1.01 Hz, 0.4 H) 8.49 - 8.52 (m, 0.6 H) 13.36 (d, J=10.36 Hz, 1 H). MS (m/z) 442.9 M (+1), t_R = 1.49, 방법 10

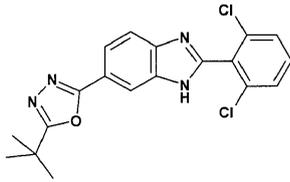
[0469]

실시예 1-2

[0470]

6-(5-tert-부틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.

[0471]



[0472]

피발산 히드라지드를 사용하여 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0473]

1H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.73 (m, 2 H) 7.77 (d, J=8.59 Hz, 0.5 H) 7.90 (s, 1 H) 7.95 (dd, J=8.46, 1.39 Hz, 0.5 H) 8.18 (s, 0.5 H) 8.34 (s, 0.5 H) 13.28 (d, J=6.57 Hz, 1 H). MS (m/z) 387.1 M (+1), t_R = 1.36, 방법 10

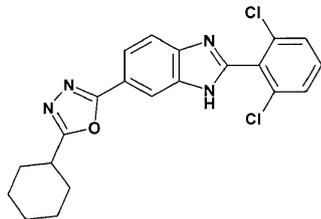
[0474]

실시예 1-3

[0475]

6-(5-시클로헥실-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.

[0476]



[0477]

실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0478]

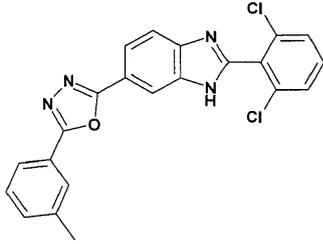
1H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ ppm 1.18 - 1.28 (m, 1 H) 1.31 - 1.41 (m, 2 H) 1.51 - 1.64 (m, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 1 H) 8.16 (d, J=56.46 Hz, 1 H) 13.24 (s, 1 H). MS (m/z) 413.1M (+1), t_R = 1.50, 방법 10

[0479]

[0480] 실시예 1-4

[0481] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-m-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0482]

[0483] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM, 0.5:9.5에서 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

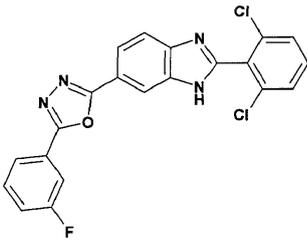
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.54 (t, J=7.64 Hz, 1 H) 7.64 - 7.69 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.82 (br.s., 0.5 H) 7.97 - 8.04 (m, 2 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.35 (br. s., 0.3 H) 8.52 (br. s., 0.5 H) 13.36 (br. s., 1 H). MS (m/z) 421.1 M (+1), t_R = 1.47, 방법 10

[0484]

[0485] 실시예 1-5

[0486] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0487]

[0488] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

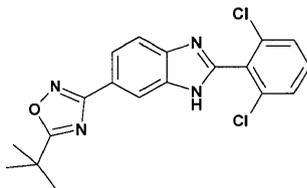
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 7.73 - 7.79 (m, 1 H) .86 - 7.92 (m, 1 H) 7.93 - 7.98 (m, 2.8 H) 8.05 (br. s., 0.5 H) 8.17 (br. s., 0.3 H) 8.23 - 8.30 (m, 2 H) 8.32 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.60 (br. s., 0.4 H) 8.78 (br. s., 0.5 H) 13.60 (br. s., 1 H). MS (m/z) 425.0 M (+1), t_R = 1.46, 방법 10

[0489]

[0490] 실시예 1-6

[0491] 6-(5-tert-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0492]

[0493] A. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보니트릴.

[0494] 20 mL 첨광 바이알에 .500 g (2.86 mmol)의 2,6-디클로로-벤즈알데히드, .3804 g (2.86 mmol)의 3,4-디아미노-벤조니트릴 및 6 mL의 DMSO를 첨가하였다. 갈색 용액에 .1995 g (1.23 mmol)의 FeCl₃을 첨가하였다. 공기에 개방시킨 채 실온에서 18시간 동안 교반하였다. EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 건조시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0495] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.62 - 7.72 (m, 4 H) 7.79 (br. s., 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 13.48 (br. s., 1 H). MS (m/z) 288.1 M (+1), t_R = 1.18, 방법 10

[0496] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-N-히드록시-3H-벤조이미다졸-5-카르복사미딘.

[0497] 25 mL rbf에 .100 g (.347 mmol)의 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐트릴, 2 mL의 EtOH, .0482 g (.694 mmol)의 히드록실 아민 HCl 및 .048 mL (.694 mmol)의 Et₃N을 첨가하였다. 환류하에 80 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 진공하에 감소시키고, 조 물질을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

MS (m/z)

[0498] 321.1 M (+1), t_R = 0.93, 방법 10

[0499] C. 6-(5-tert-부틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.

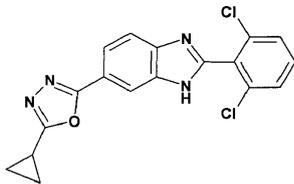
[0500] 25 mL rbf에 .111 g (.347 mmol)의 2-(2,6-디클로로-페닐)-N-히드록시-3H-벤조이미다졸-5-카르복사미딘, 2.5 mL의 피발산 무수물 (용매)을 첨가하였다. 100 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 1 N KOH 및 염수로 세척하였다. MgSO₄로 건조시키고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 조 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 5:5) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H

[0501] NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 2.5 H) 7.84 - 7.98 (m, 1.5 H) 8.18 (br. s., 0.5 H) 8.32 (br. s., 0.5 H) 13.20 (br. s., 1 H). MS (m/z) 387.1 M (+1), t_R = 1.55, 방법 10

[0502] 실시예 1-7

[0503] 6-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0504]

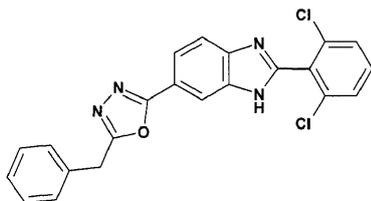
[0505] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 10:0)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz,

[0506] DMSO-d6) δ ppm 1.14 - 1.23 (m, 4 H) 2.30 - 2.37 (m, 1 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 2.5 H) 7.85 - 7.94 (m, 1.4 H) 8.13 (s, 0.4 H) 8.29 (s, 0.5 H) 13.30 (s, 1 H). MS (m/z) 371.0 M (+1), t_R = 1.24, 방법 10

[0507] 실시예 1-8

[0508] 6-(5-벤질-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0509]

[0510] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 10:0)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ ppm 4.40 (s, 2 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 4 H) 7.64 - 7.69 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 2 H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.85 - 7.93 (m, 1.5 H) 8.13 (s, 0.5 H) 8.28 (s, 0.4 H) 13.32 (br. s., 1 H). MS (m/z) 421.1 M (+1), t_R = 1.38, 방법 10

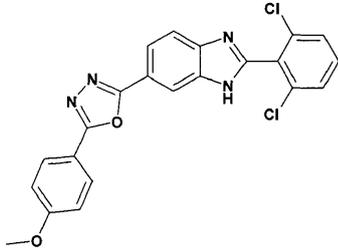
[0511]

[0512]

실시예 1-9

[0513]

2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0514]

[0515]

실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 7.25 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 7.86 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.99 (d, J=7.07 Hz, 0.4 H) 8.06 - 8.15 (m, 1 H) 8.18 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 8.37 (br. s., 0.4 H) 8.54 (br. s., 0.5 H) 13.40 (br. s., 1 H). MS (m/z) 437.1 M (+1), t_R = 1.45, 방법 10

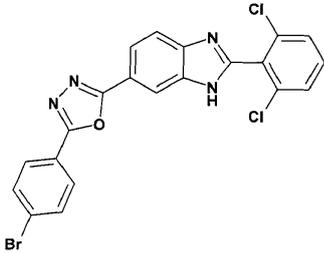
[0516]

[0517]

실시예 1-10

[0518]

6-[5-(4-브로모-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0519]

[0520]

실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7.5:2.5)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 7.86 (d, J=8.21 Hz, 0.5 H) 7.93 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=6.82 Hz, 0.4 H) 8.08 - 8.16 (m, 1 H) 8.19 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.40 (br. s., 0.4 H) 8.57 (br. s., 0.5 H) 13.42 (br. s., 1 H). MS (m/z) 486.9 M (+1), t_R = 1.57, 방법 10

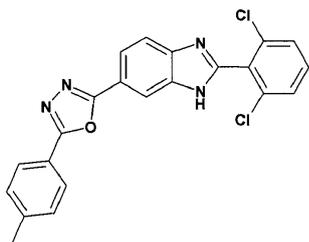
[0521]

[0522]

실시예 1-11

[0523]

2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-p-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0524]

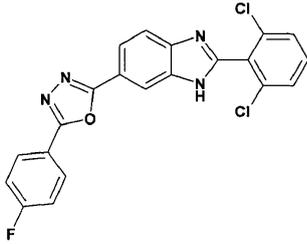
[0525] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 6.61 (d, J=7.96 Hz, 2 H) 6.77 - 6.83 (m, 1 H) 6.84 - 6.88 (m, 2 H) 6.94 (d, J=8.34 Hz, 0.5 H) 7.08 (d, J=8.46 Hz, 0.4 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.46 (s, 0.4 H) 7.64 (s, 0.5 H) 12.49 (d, J=7.33 Hz, 1 H). MS (m/z) 421.1 M (+1), t_R = 1.52, 방법 10

[0526]

[0527] 실시예 1-12

[0528] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(4-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0529]

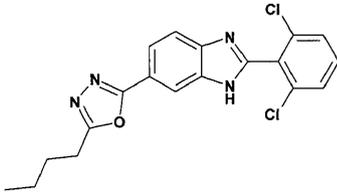
[0530] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 2 H) 7.74 (d, J=8.46 Hz, 0.6 H) 7.88 (d, J=8.59 Hz, .5 H) 7.96 - 8.04 (m, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 2 H) 8.27 (d, J=0.88 Hz, 0.4 H) 8.45 (s, 0.6 H) 13.30 (d, J=11.24 Hz, 1 H). MS (m/z) 424.9 M (+1), t_R = 1.47, 방법 10

[0531]

[0532] 실시예 1-13

[0533] 6-(5-부틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0534]

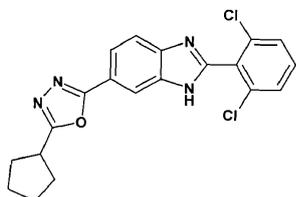
[0535] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.01 (t, J=7.39 Hz, 3 H) 1.44 - 1.53 (m, 2 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H) 3.02 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.75 - 7.79 (m, 2 H) 7.83 (d, J=8.46 Hz, 0.6 H) 7.93 - 8.02 (m, 1.4 H) 8.21 (s, 0.4 H) 8.35 (s, 0.5 H) 13.38 (s, 1 H). MS (m/z) 387.3 M (+1), t_R = 1.43, 방법 10

[0536]

[0537] 실시예 1-14

[0538] 6-(5-시클로펜틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-(2,6-디클로로-페닐)-1H-벤조이미다졸.



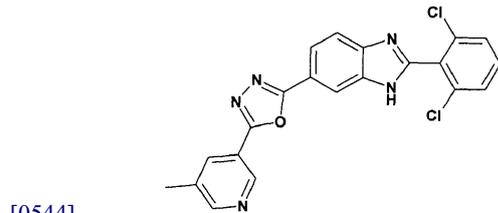
[0539]

[0540] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0541] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.84 (m, 4 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2.5 H) 7.88 - 7.97 (m, 1.5 H) 8.17 (s, 0.4 H) 8.31 (s, 0.6 H) 13.32 (br. s., 1 H). MS (m/z) 399.1 M (+1), t_R = 1.43, 방법 10

[0542] 실시예 1-15

[0543] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(5-메틸-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0545] A. 5-메틸-니코틴산 N'-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라이드.

[0546] .200 g (.623 mmol)의 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라이드 (중간체 1), .0854 g (.623 mmol)의 5-메틸 니코틴산 및 5 mL의 DMF의 황색 용액에 .1453 g (.747 mmol)의 EDCI 및 .1010 g (.747 mmol)의 HOBT를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 5 mL의 물, EtOAc를 첨가하고, 고체를 여과 제거하여 .1680 g의 표제 화합물을 수득하였다. 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0547] MS (m/z) 440.0 M (+1), t_R = 1.00, 방법 10

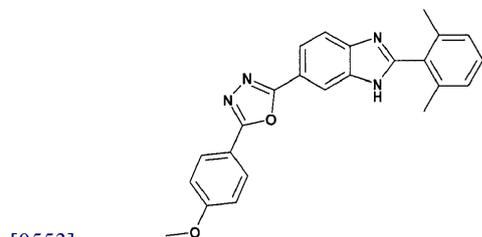
[0548] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(5-메틸-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.

[0549] 실시예 1-1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hep, 1:9에서 10:0)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0550] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.87 (m, 2 H) 7.94 (d, J =8.46 Hz, 0.6 H) 8.08 (d, J =8.46 Hz, 0.4 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1.4 H) 8.68 (s, 0.6 H) 8.81 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 13.50 (d, J =11.37 Hz, 1 H). MS (m/z) 422.1 M (+1), t_R = 1.31, 방법 10

[0551] 실시예 1-16

[0552] 2-(2,6-디메틸-페닐)-6-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



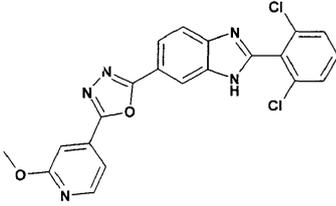
[0554] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 .2225 g (.537 mmol)의 4-메톡시-벤조산 N'-[2-(2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라이드, 4 mL의 THF 및 .2558 g (1.07 mmol)의 버세스 시약을 첨가하였다. 현탁액을 150 °C의 마이크로웨이브에 15분 동안 두었다. 조 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/DCM, 1:9에서 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.28 (s, 6 H) 4.02 (s, 3 H) 7.35 (dd, *J*=15.73, 8.27 Hz, 4 H) 7.50 (t, *J*=7.64 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=8.34 Hz, 0.5 H) 8.04 (d, *J*=8.46 Hz, 0.5 H) 8.15 (dd, *J*=12.19, 8.65 Hz, 1 H) 8.24 - 8.29 (m, 2 H) 8.38 (s, 0.4 H) 8.60 (s, 0.5 H) 13.15 (d, *J*=14.27 Hz, 1 H). MS (m/z) 397.2 M (+1), *t*_R = 1.48, 방법 10

[0555]

[0556] 실시예 1-17

[0557] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-4-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0558]

[0559] A. 2-메톡시-이소니코틴산 N'-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드 (4b).

[0560] 실시예 1-15의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0561] MS (m/z) 456.0 M (+1), *t*_R = 1.06, 방법 10

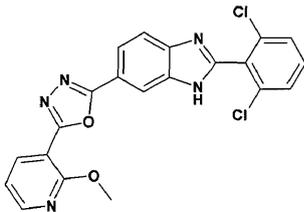
[0562] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-4-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸 (3b).

[0563] 실시예 1-1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 산성 HPLC (ACN/H₂O, 3:7에서 10:0) (물 중 .1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0564] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.15 (s, 3 H) 7.73 (s, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 4 H) 8.06 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 8.29 (dd, *J*=8.53, 1.58 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H). MS (m/z) 438.0 M (+1), *t*_R = 1.39, 방법 10

[0565] 실시예 1-18

[0566] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0567]

[0568] A. 2-메톡시-니코틴산 N'-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드 (4c).

[0569] 실시예 1-15의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0570] MS (m/z) 456.0 M (+1), *t*_R = 1.05, 방법 10

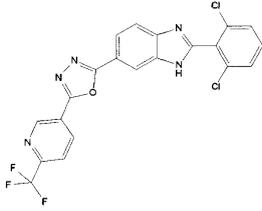
[0571] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸 (3c).

[0572] 실시예 1-1과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 산성 HPLC (ACN/H₂O, 3:7에서 10:0) (물 중 .1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0573] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1H 4.20 (s, 3 H) 7.40 (dd, *J*=7.52, 4.99 Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 8.17 (dd, *J*=8.53, 1.58 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.61 (ddd, *J*=8.94, 7.11, 1.89 Hz, 2 H). MS (m/z) 438.0 M (+1), *t*_R = 1.32, 방법 10

[0574] 실시예 1-19

[0575] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-[5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸.



[0576]

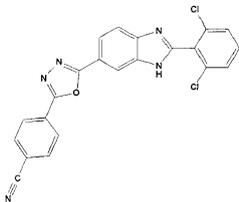
[0577] 6-트리플루오로메틸-니코티노일 클로라이드 (119 μ L, 0.817 mmol)를 THF (10 mL) 및 EDIPA (149 μ L, 0.856 mmol) 중 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라이드 (250 mg, 0.778 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 DMF (3 mL)에 용해시키고, 버체스 시약 (555 mg, 2.33 mmol)으로 충전된 마이크로웨이브 바이알로 옮겼다. 반응물을 마이크로파 조사에 의해 15분 동안 150 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (15-40% ACN/DCM)로 정제하고, 생성된 무색 막을 MeOH/DCM으로 처리하여 표제 화합물 (214 mg)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.83 (호변 이성질체, d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.97 (호변 이성질체, d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.12 (dd, $J=14.15, 8.72$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.41 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.60 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.85 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 9.54 (s, 1 H) 13.41 (d, $J=14.15$ Hz, 1 H);
LCMS $t_R=1.53$ 분, MS (m/z) 476.7.

[0578]

[0579] 실시예 1-20

[0580] 4-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-벤조니트릴.



[0581]

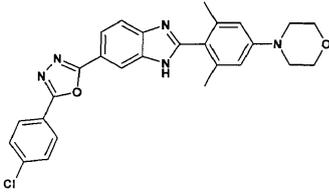
[0582] 4-시아노-벤조산 (120 mg, 0.817 mmol), 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라이드 (250 mg, 0.778 mmol), HATU (445 mg, 1.17 mmol), EDIPA (204 μ L, 1.17 mmol) 및 DMF (5 mL)를 합하고, 25시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 농축물을 DMF (3 mL)에 용해시키고, 버체스 시약 (555 mg, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로파 조사에 의해 20분 동안 150 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 크로마토그래피 (10-40% ACN/DCM)로 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 물에 현탁시키고, 6시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, Et_2O 로 세척하였다. 상기 고체를 진공하에 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2일 동안 건조시켜 표제 화합물 (138 mg)을 백색 고체로 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 2 H) 7.79 - 7.85 (호변 이성질체, 1 H) 7.96 (호변 이성질체, d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.06 - 8.15 (m, 3 H) 8.35 - 8.40 (m + 호변 이성질체, 2 H) 8.52 - 8.60 (m, 1 H) 13.39 (d, $J=12.76$ Hz, 1 H); LCMS $t_R=1.35$ 분, MS (m/z) 432.0.

[0583]

[0584] 실시예 1-21

[0585] 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸



[0586]

[0587] A. 2-(4-히드록시-2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르

[0588] 3.65 g의 메틸 3,4-디아미노벤조에이트 및 3.3 g의 2,6-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드를 실온에서 25 mL의 DMSO에서 교반하였다. 5 mL의 DMSO 중 170 mg의 FeCl₃의 용액을 피펫으로 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 5일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 물 및 헵탄으로 세척하고, 흡인 깔때기에서 공기 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS

[0589] 체류 T = 1.01 분. (M+H)⁺ = 297.01, 방법 10.

[0590] B. 2-(2,6-디메틸-4-트리플루오로메탄술포닐옥시-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르

[0591] 2.9 g의 2-(4-히드록시-2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르를 질소 분위기하에 실온에서 20 mL의 무수 DMF에서 교반하였다. 1.9 mL의 디소프로필 에틸 아민 및 3.8 g의 PhNTf₂로 처리하고, 반응물을 동일한 온도에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 흡인 깔때기에서 공기 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0592] LCMS 체류 T = 1.50 분. MS (m/z) = 429.0. 방법 10.

[0593] C. 2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르

[0594] 6 mL의 톨루엔 중 2.4 g의 2-(2,6-디메틸-4-트리플루오로메탄술포닐옥시-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르의 교반 용액에 4 mL의 모르폴린, 280 mg의 Pd₂(dba)₃, 400 mg의 P(바이페닐)t-Bu₂ 및 2.0 g의 K₃PO₄를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 헵탄으로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS

[0595] 체류 T = 1.14 분, m/z = 366.2, 방법 10.

[0596] D. 2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산

[0597] 20 mL의 THF 중 1.83 g의 조질의 2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르의 교반 용액에 20 mL의 물 및 400 mg의 LiOH를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 100 mL의 물로 희석하고, 6 N HCl로 중화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0598] LCMS 체류 T = 0.75 분. m/z = 352.1. 방법 10.

[0599] E. 4-클로로-벤조산 N'-[2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라이드

[0600] 10 mL의 DMF 중 조질의 2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산의 교반 용액에 900 mg의 4-클로로벤조산 히드라이드, 1.1 g의 EDCI 및 700 mg의 HOBt를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS 체류 T =

[0601] 1.19 분, m/z = 504.1, 방법 10.

[0602] F. 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸

[0603] 252 mg의 4-클로로-벤조산 N'-[2-(2,6-디메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드를 마이크로웨이브 튜브에 두고, 4 mL의 THF에 용해시켰다. 300 mg의 (메톡시카르보닐술폴라모일)트리에틸암모늄 히드록시드 (버세스 시약)를 첨가하고, 상기 튜브를 밀봉하고, 150 °C에서 30분 동안 마이크로파 조사하였다. 이어서, 반응물을 물 및 헵탄으로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 컬럼 크로마토그래피 (헵탄:에틸 아세테이트 = 1:1에서 1:2)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

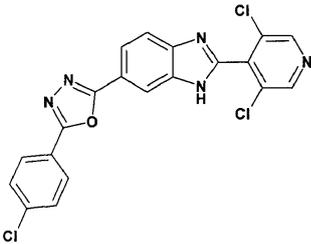
LCMS 체류 T = 1.44

분, m/z = 486.1, 방법 10. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.29 (br. s., 6 H) 3.36 (br. s., 5 H) 3.99 (br. s., 4 H) 6.95 (br. s., 2 H) 7.81 (s, 2 H) 7.95 (br. s., 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.32 (br. s., 2 H) 8.56 (br. s., 1 H).

[0604]

[0605] 실시예 1-22

[0606] 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸.



[0607]

[0608] A. 2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르.

[0609] 중간체 2의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

1H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 7.76 (br. s., 1 H) 7.92 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H) 8.90 (s, 2 H) 13.44 (s, 1 H). MS (m/z) 322.0 M (+1), t_R = 1.08, 방법 10

[0610]

[0611] B. 2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.

[0612] 중간체 2의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

1H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73 (br. s., 1 H) 7.91 (d, J=6.95 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.90 (s, 2 H) 12.87 (br. s., 1 H) 13.41 (br. s., 1 H). MS (m/z) 308.0 M (+1), t_R = 0.77, 방법 10.

[0613]

[0614] C. 4-클로로-벤조산 N'-[2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-히드라지드.

[0615] 실시예 1-1의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 조 물질을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

MS (m/z) 461.9 M (+1), t_R = 1.10 (브로드),

[0616] 방법 10

[0617] D. 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸.

[0618] 실시예 1-1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 최종 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (ACN/DCM, 1:9에서 6:4) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

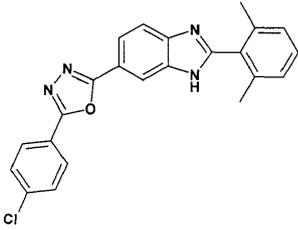
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 7.91 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 8.17 - 8.23 (m, 2 H) 8.49 (br. s., 1 H) 8.92 (s, 2 H) 13.50 (br. s., 1 H). MS (m/z) 443.9 M (+1), t_R = 1.42, 방법 10

[0619]

[0620] 실시예 1-23

[0621] 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디메틸-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0622]

[0623] 실시예 1-16과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

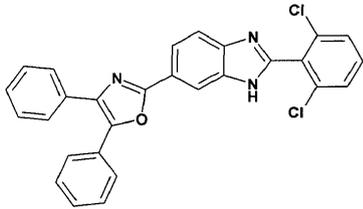
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.12 (s, 6 H) 7.22 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 2.5 H) 7.89 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.19 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 8.25 (s, 0.5 H) 8.47 (s, 0.5 H) 13.01 (d, J=16.04 Hz, 1 H). MS (m/z) 401.1 M (+1), t_R = 1.44, 방법 10

[0624]

[0625] 실시예 1-24

[0626] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(4,5-디페닐-옥사졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0627]

[0628] A. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 ((1R,2S)-2-히드록시-1,2-디페닐-에틸)-아미드.

[0629] 20 mL 셉광 바이알에 .200 g (.651 mmol)의 중간체 1, .0825 g (.716 mmol)의 2-아미노 시클로헥산올, 5 mL의 DMF, .1815 mL (1.30 mmol)의 Et₃N 및 .4952 g (1.3 mmol)의 HATU를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반 하였다. EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 실시예 1-24의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 다음 반응에서 바로 사용하였다.

MS (m/z) 502.1 M

[0630] (+1), t_R = 1.34, 방법 10

[0631] B. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 ((R)-2-옥소-1,2-디페닐-에틸)-아미드.

[0632] 실시예 1-24의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 조 물질을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0633] MS (m/z) 500.1 M (+1), t_R = 1.46, 방법 10

[0634] C. 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(4,5-디페닐-옥사졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.

[0635] 갈색 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/DCM, 1:9에서 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다는 점을 제외하고는, 실시예 1-24와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

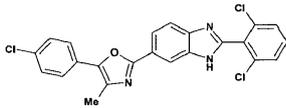
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42 - 7.56 (m, 6.5 H) 7.64 - 7.80 (m, 8 H) 7.91 (d, J=8.59 Hz, 0.6 H) 8.04 - 8.12 (m, 1 H) 8.29 (d, J=0.88 Hz, 0.5 H) 8.46 (d, J=0.76 Hz, 0.5 H) 13.27 (s, 1 H). MS (m/z) 482.1 M (+1), t_R = 1.79, 방법 10

[0636]

[0637] 실시예 1-25

[0638] 6-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸



[0639]

[0640] A. 2-브로모-1-(4-클로로페닐)-프로판-1-온

[0641] 디클로로메탄 (35 mL) 중 p-클로로프로피오페논 (2.0 g, 11.9 mmol)의 교반 용액을 1방울의 48% HBr 및 1방울의 브롬으로 처리하였다. 색이 바랄 때, 브롬 (608 μL, 1.90 gm, 11.9 mmol)을 적가하였다. 색이 완전히 바랜 지 15분 후까지 용액을 교반하고, 이어서 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0642] B. N,N-디포르밀-2-아미노-1-(4-클로로페닐)-프로피오페논

[0643] DMF (10 mL) 중 단계 A로부터의 2-브로모-1-(4-클로로페닐)-프로판-1-온 및 나트륨 디포르밀 아마이드 (1.24 gm, 13.0 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 1회 및 염수로 5회 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 20-50% 헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 이용해 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0644] C. 1-(4-클로로페닐)-2-아미노프로피오페논 히드로클로라이드

[0645] 40 mL의 19:1 에탄올/진한 HCl 중 N,N-디포르밀-2-아미노-1-(4-클로로페닐)-프로피오페논 (2.36 g, 9.85 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0646] D. 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-옥소에틸]-아미드

[0647] THF (25 mL) 중 1-(4-클로로페닐)-2-아미노프로피오페논 히드로클로라이드 (365 mg, 1.66 mmol), 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드 (600 mg, 1.66 mmol) (실시예 1-27, 단계 E) 및 트리에틸아민 (924 μL, 671 mg, 6.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트에 붓고, 물 및 염수로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 50-90% 헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 이용해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS: m/z 473.9

(M+1); ¹H-NMR (아세톤-d₆): δ 8.57 (m, 브로드, 1H), 8.37 (m, 3H), 8.11 (m, 브로드, 1H), 7.83 (m, 5H), 5.92 (오중항, J = 7.2 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0648]

[0649] E. 6-[5-(4-클로로페닐)-4-메틸옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸

[0650] THF (10 mL) 중 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-옥소에틸]-아미드 (480 mg, 1.02 mmol) 및 벵체스 시약 (848 mg, 4.06 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 장치 내 150 °C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물 및 염수로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류 오일을 아세토니트릴로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

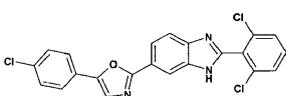
¹H-NMR

(DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 브로드, 0.5H), 8.22 (s, 브로드, 0.5H), 8.0 (m, 1H), 7.72 (m, 8H), 2.47 (s, 3H). MS: m/z 455.9 (M+1); 고 해상도 MS (M+H): 이론치: 454.0281, 측정치: 454.0279.

[0651]

[0652] 실시예 1-26

[0653] 6-[5-(4-클로로페닐)-옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸



[0654]

[0655] A. N,N-디포르밀-2-아미노-1-(4-클로로페닐)-아세트페논

[0656] DMF (5 mL) 중 2-브로모-1-(4-클로로페닐)-아세트페논 (500 mg, 2.14 mmol) 및 나트륨 디포르밀 아마이드 (244 mg, 2.57 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 1회 및

염수로 5회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 20-60% 헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 이용해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0657]

B. 1-아미노-2-(4-클로로페닐)-아세트페논 히드로클로라이드

[0658]

20 mL의 19:1 에탄올/진한 HCl 중 N,N-디포르밀-2-아미노-1-(4-클로로페닐)-아세트페논 (490 mg, 2.14 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0659]

C. 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르

[0660]

DMF (20 mL) + 물 (2 mL) 중 3,4-디아미노벤조산 메틸 에스테르 (3.32 g, 20 mmol) 및 2,6-디클로로벤즈알데히드 (3.5 g, 20 mmol)의 용액에 옥손 (2.46 g, 4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

[0661]

D. 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산

[0662]

40 mL의 MeOH/THF (1:1) 중 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (5.8 g)의 용액에 1 N NaOH (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, pH 3이 될 때까지 1 N HCl을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0663]

E. 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드

[0664]

측매량의 DMF를 함유한 티오닐 클로라이드 (10 mL) 중 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (5 g)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 염화메틸렌을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 염화메틸렌으로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 희백색 고체로 수득하였다.

[0665]

F. 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로페닐)-2-옥소-에틸]-아미드

[0666]

THF (20 mL) 중 1-아미노-2-(4-클로로페닐)-아세트페논 히드로클로라이드 (320 mg, 1.55 mmol), 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드 (562 mg, 1.55 mmol) 및 트리에틸아민 (866 mL, 629 mg, 6.21 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물 및 염수로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 50-90% 헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 이용해 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

MS: m/z 460.0 (M+1).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13.21 (s, 0.45H), 13.15 (s, 0.55H), 8.93(m, 1H), 8.32 (s, 0.55H), 8.14 (s, 0.45H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.66 (m, 5H), 4.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

[0667]

[0668]

G. 6-[5-(4-클로로페닐)-옥사졸-2-일]-2-(2,6-디클로로페닐)-1H-벤조이미다졸

[0669]

THF (10 mL) 중 2-(2,6-디클로로페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로페닐)-2-옥소-에틸]-아미드 (310 mg, 0.68 mmol) 및 벤티스 시약 (644 mg, 2.70 mmol)의 혼합물을 150 °C의 마이크로웨이브 장치에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물 및 염수로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 40-75% 헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 이용한 크로마토그래피, 이어서 디클로로메탄/아세톤 (0-20% 구배)을 이용한 제2 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.69 (m, 브로드, 1H), 8.34 (d,

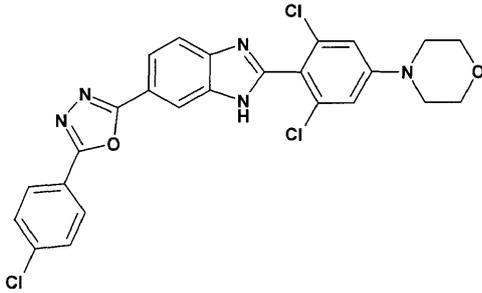
J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2, Hz 2H), 8.04 (s, 브로드, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H). MS: m/z 441.9 (M+1); 고 해상도 MS (M+H): 이론치 440.0124, 측정치 440.0126.

[0670]

[0671]

실시예 1-27

[0672] 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸.



[0673]

[0674] A. 4-클로로-벤조산 N'-(4-아미노-3-니트로-벤조일)-히드라지드

[0675] DMF (100 mL) 중 4-클로로-벤조산 히드라지드 (5.0 g, 29 mmol) 및 4-아미노-3-니트로-벤조산 (5.3 g, 29 mmol)에 HOBT (3.9 g, 29 mmol) 및 EDCI (5.5 g, 29 mmol), 이어서 트리에틸아민 (12.1 mL, 87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ

ppm 7.08 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.61 (m, 2 H) 7.82 - 7.97 (m, 5 H) 8.66 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
10.52 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H); (M+H)⁺ = 335.0

[0676]

[0677] B. 2,6-디클로로-4-모르폴린-4-일-벤즈알데히드.

[0678] sec-BuLi (시클로헥산 중 1.4 M, 5.44 mL)을 N₂하에 -78 °C에서 건조 THF (20 mL) 중 4-(3,5-디클로로-페닐)-모르폴린 (문헌 [Tetrahedron (2001), 57(36), 7657-7664], 1.60 g, 6.93 mmol)의 용액에 적가하였다. 30분 동안 교반하였다. DMF (2.68 mL, 34.7 mmol)를 냉각 용액에 서서히 첨가하였다. TLC 결과 출발 물질이 사라진 후, 반응물을 0 °C로 가온시켰다. H₂O (15 mL)를 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 고체를 Et₂O로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. 여과물을 증발시켜 또다른 수확의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ ppm 3.46 - 3.54 (m, 4 H) 3.85 - 3.93

(m, 4 H) 7.06 (s, 2 H) 10.44(s, 1 H); MS (m/z) 260.0 (M+1).

[0679]

[0680] C. 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐아민.

[0681] 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 1.00 g (2.99 mmol)의 4-클로로-벤조산 N'-(4-아미노-3-니트로-벤조일)-히드라지드, 12 mL의 THF 및 1.9934 g (8.36 mmol)의 버세스 시약을 첨가하였다. 현탁액을 150 °C의 마이크로웨이브에 30분 동안 두었다. 오렌지색/황색 현탁액에 5 mL의 MeOH를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.31 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.12 - 8.19 (m, 2.7 H) 8.25 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.77 (d, J=2.02 Hz, 1 H). MS (m/z) 317.0 M (+1), t_R = 1.33, 방법 10

[0682]

[0683] D. 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민.

[0684] 25 mL rbf에 .4137 g (1.31 mmol)의 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐아민, 4 mL의 THF/EtOH (1:1)를 첨가하였다. 진공으로 3회 플러싱한 후, .1655 g의 PtO₂ (40 중량%)를 2 mL의 THF/EtOH (1:1) 중의 슬러리로 첨가하였다. H₂로 3회 플러싱하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 10 mL의 DCM 및 셀라이트를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 20 mL의 DCM으로 세정하였다. 여과물을 진공하에 감소시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.85 (br. s., 1.7 H) 5.31 (br. s., 1.7 H) 6.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.08, 1.89 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 2 H) 8.02 - 8.06 (m, 2 H). MS (m/z) 287.2 M (+1), t_R = 1.18, 방법 10

[0685]

[0686]

E. 6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-(2,6-디클로로-4-모르폴린-4-일-페닐)-1H-벤조이미다졸.

[0687]

50 mL rbf에 .2250 g (.785 mmol)의 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민, .2041 g (.785 mmol)의 2,6-디클로로-4-모르폴린-4-일-벤즈알데히드 및 5 mL의 DMSO를 첨가하였다. 상기 암갈색 용액에 .0190 g (.118 mmol)의 FeCl₃을 첨가하였다. 공기에 개방시킨 채 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 물질을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 농축물을 실리카겔 (ACN/DCM, 1:9에서 10:0) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0688]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.30 (d, J=5.05 Hz, 4 H) 3.71 - 3.77 (m, 4 H) 7.17 (s, 2 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.90 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 8.19 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 8.27 (br. s., 1 H) 8.47 (s, 1 H) 13.17 (d, J=8.97 Hz, 1 H). MS (m/z) 528.0 M (+1), t_R = 1.41, 방법 10

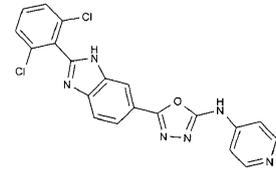
[0689]

실시예 1-28

[0690]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-4-일-아민.

[0691]



[0692]

4-아미노 피리딘 (30 mg, 0.312 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (56 mg, 0.312 mmol)을 DMF (0.3 mL)에서 합하고, 2일 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (77 mg, 0.240 mmol)를 첨가하고, DMF (1.5 mL)로 희석하였다. 반응물을 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. EDCI (92 mg, 0.480 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 역상 HPLC (20-50% ACN/H₂O + 5 mM NH₄O H)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

[0693]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.73 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.76 - 7.97 (m, 4 H) 8.05 - 8.27 (m, 1 H) 8.58 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 13.34 (br. s., 1 H); MS (m/z) 423.0 (M+1).

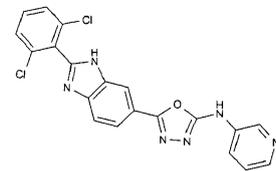
[0694]

실시예 1-29

[0695]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-3-일-아민.

[0696]



[0697]

3-아미노피리딘 (30 mg, 0.312 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (56 mg, 0.312 mmol)을 DMF (0.3 mL)에서 합하고, 2일 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (77 mg, 0.240 mmol)를 첨가하고, DMF (1.5 mL)로 희석하였다. 반응물을 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. EDCI (92 mg, 0.480 mmol)를 첨가하고, 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 역상 HPLC (25-65% ACN/H₂O + 5 mM NH₄O H)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.44 (dd, *J*=8.34, 4.80 Hz, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 2 H) 8.13 (ddd, *J*=8.40, 2.59, 1.39 Hz, 2 H) 8.25 (dd, *J*=4.80, 1.26 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 10.98 (s, 1 H) 13.30 (br. s., 1 H); MS (*m/z*) 423.1 (M+1).

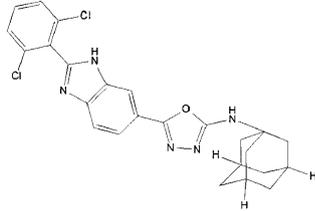
[0698]

실시예 1-30

[0699]

아다만탄-1-일-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.

[0700]



[0701]

2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (100 mg, 0.310 mmol) 및 1-이소티오시아네이토-아다만탄 (78 mg, 0.403 mmol)을 DMF (2 mL)에서 합하고, 1시간 동안 70 °C로 가열하였다. EDCI (119 mg, 0.620 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 역상 HPLC (35-65% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

[0702]

¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.74 - 1.82 (m, 6 H) 2.12 (s, 6 H) 2.15 (br. s., 3 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.76 (br. s., 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 1 H); MS (*m/z*) 480.1 (M+1).

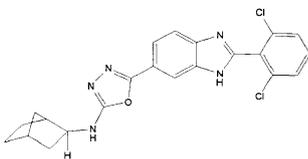
[0703]

실시예 1-31

[0704]

바이시클로[2.2.1]헵트-2-일-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.

[0705]



[0706]

디-이미다졸-1-일-메탄티온 (72 mg, 0.403 mmol)을 DMF (1 mL) 중 바이시클로[2.2.1]헵트-2-일아민 (48 μL, 0.403 mmol)의 용액에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (100 mg, 0.310 mmol) 및 DMF (1 mL)를 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 80 °C로 가열하였다. EDCI (119 mg, 0.620 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 비등하는 ACN에 현탁시켰다. 현탁액을 실온 및 이어서 4 °C로 냉각시켰다. 여과하여 백색 고체를 수집하였다. 고체를 1 N NaOH (3 mL)에 현탁시키고, 20분 동안 교반하였다. 여과하고, 고체를 1 N NaOH, 물 및 Et₂O로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

[0707]

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.17 - 1.35

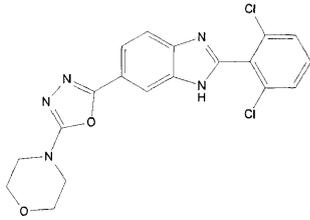
(m, 3 H) 1.42 - 1.49 (m, 1 H) 1.50 - 1.64 (m, 3 H) 1.87 (ddd, *J*=12.98, 8.05, 2.08 Hz, 1 H) 2.33 (br. s., 1 H) 2.40 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 3.54 (dd, *J*=7.77, 2.84 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.77 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.92 (dd, *J*=8.53, 1.20 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H); MS (*m/z*) 439.9 (M+1).

[0708]

실시예 1-32

[0709]

[0710] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-모르폴린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0711]

[0712] 툴루엔 중 포스겐의 20% 용액 (163 μ L, 0.310 mmol)을 0 $^{\circ}$ C에서 DCM (3 mL) 및 EDIPA (108 μ L, 0.620 mmol) 중 모르폴린 (27 μ L, 0.310 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 25분 동안 교반한 후, 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (50 mg, 0.155 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 빙조 내 얼음을 녹이면서, 반응물을 서서히 실온으로 가온시켰다. 반응물을 4일 동안 교반하였다. 반응물을 버세스 시약 (110 mg, 0.465 mmol)으로 충전된 마이크로웨이브 바이알로 옮기고, 혼합물을 마이크로웨이브 조사에 의해 15분 동안 150 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 황색 오일로 농축시키고, 역상 HPLC (20-45% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

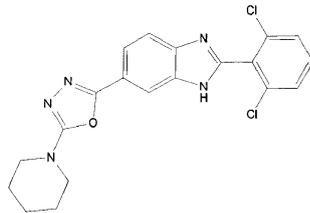
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.66 -

3.72 (m, 4 H) 3.90 - 3.96 (m, 4 H) 7.63 - 7.72 (m, 3 H) 7.87 (d, *J*=7.96 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=8.59, 1.26 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 1 H); MS (*m/z*) 416.1 (M+1).

[0713]

[0714] 실시예 1-33

[0715] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-피페리딘-1-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0716]

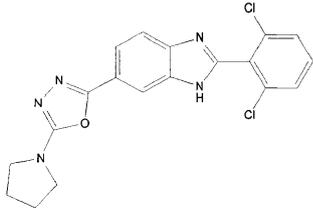
[0717] 툴루엔 중 포스겐의 20% 용액 (163 μ L, 0.310 mmol)을 N₂하에 0 $^{\circ}$ C에서 DCM (2 mL) 및 EDIPA (108 μ L, 0.620 mmol) 중 피페리딘 (31 μ L, 0.310 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 40분 동안 교반한 후, 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (50 mg, 0.155 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 빙조 내 얼음을 녹이면서, 반응물을 서서히 실온으로 가온시켰다. 반응물을 4일 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 황색 오일로 농축시켰다. 황색 오일을 THF (1.5 mL) 및 버세스 시약으로 충전된 마이크로웨이브 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사에 의해 15분 동안 150 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 농축물을 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 역상 HPLC (25-60% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.74 (br. s., 6 H) 3.57 - 3.64 (m, 4 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.78 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.94 (dd, *J*=8.53, 1.33 Hz, 1 H) 8.20 (br. s., 1 H); MS (*m/z*) 414.1 (M+1).

[0718]

[0719] 실시예 1-34

[0720] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-(5-피롤리딘-1-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸.



[0721]

[0722] 톨루엔 중 포스겐의 20% 용액 (163 μ L, 0.310 mmol)을 N_2 하에 0 $^{\circ}$ C에서 THF (2 mL) 및 EDIPA (216 μ L, 1.24 mmol) 중 피롤리딘 (51 μ L, 0.620 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 20분 동안 교반한 후, 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (100 mg, 0.310 mmol) 및 NMP (1 mL)를 첨가하였다. 2시간 후 빙조를 제거하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 1.5시간 동안 60 $^{\circ}$ C로 가열한 후, 농축시켰다. 농축물을 버세스 시약 (220 mg, 0.930 mmol)으로 충전된 마이크로웨이브 바이알에 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 조사에 의해 15분 동안 150 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 H_2O 사이에 분배하였다. 유기상을 농축시키고, 역상 HPLC (25-50% ACN/ H_2O + 5 mM NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

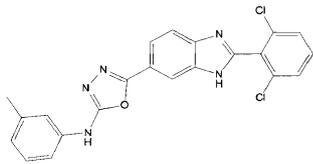
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm

2.05 - 2.14 (m, 4 H) 3.58 - 3.67 (m, 4 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.94 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H); MS m/z = 400.1 (M+1).

[0723]

[0724] 실시예 1-35

[0725] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-m-톨릴-아민.



[0726]

[0727] DMF (3 mL) 중 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol)의 용액에 m-톨릴 이소티오시아네이트 (69 μ L, 0.512 mmol)를 첨가하고, 3.5시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 톨루엔/EtOAc로부터 재결정화하였다. 고체를 1 N NaOH에 현탁시켰다. 고체를 수집하고, 물 및 Et_2O 로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

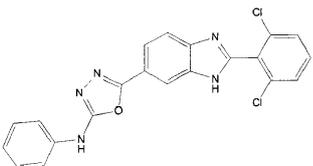
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 6.90 (d,

$J=7.58$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.77$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.82 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=8.53, 1.33$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H); MS m/z = 436.1 (M+1).

[0728]

[0729] 실시예 1-36

[0730] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐-아민.



[0731]

[0732] DMF (3 mL) 중 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol)의 용액에 페닐 이소티오시아네이트 (97 μ L, 0.512 mmol)를 첨가하고, 3.5시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 생성된 잔류물을 1 N NaOH (5 mL)에 현탁시켰다.

고체를 수집하고, 물로 세척하였다. 고체를 비등하는 톨루엔/EtOAc에 용해시켰다. 냉각시켰다. 고체를 수집하고, Et₂O로 세척하고, 진공-오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다:

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.03 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=7.96 Hz, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, 3 H) 7.71 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.73 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 7.77 (호변 이성질체 A, d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.83 (호변 이성질체 B, dd, J=8.46, 1.52 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.46, 1.52 Hz, 1 H) 8.05 (호변 이성질체 B, d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.17 (호변 이성질체 A, s, 1 H) 10.68 (s, 1 H) 13.30 (d, J=4.17 Hz, 1 H); MS (m/z) = 422.0 (M+1).

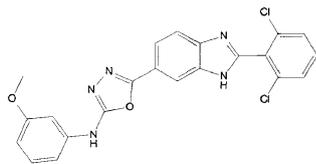
[0733]

실시예 1-37

[0734]

[0735]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(3-메톡시-페닐)-아민.



[0736]

[0737]

DMF (3 mL) 중 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol)의 용액에 3-메톡시 페닐 이소티오시아네이트 (69 uL, 0.512 mmol)를 첨가하고, 1.5시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 50분 동안 80 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 추출하고, 고체를 1 N NaOH에 현탁시켰다. 고체를 수집하고, 물 및 Et₂O로 세척하였다. 고체를 비등하는 톨루엔/EtOAc에 현탁시켰다. 현탁액을 4 °C로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 Et₂O로 세척하였다. 고체를 다시 1 N NaOH에 현탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 물 및 Et₂O로 세척하였다. 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다:

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 6.61 (dd, J=8.15, 1.83 Hz, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 (t, J=8.15 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=2.15 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=9.35, 6.69 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.84 (br. s., 2 H) 7.72 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 10.67 (br. s., 1 H) 13.29 (br. s., 1 H); MS m/z = 452.1 (M+1).

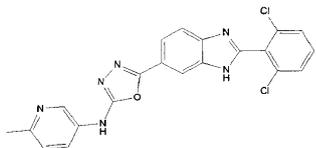
[0738]

[0739]

실시예 1-38

[0740]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(6-메틸-피리딘-3-일)-아민.



[0741]

[0742]

3-아미노-6-메틸-피리딘 (66 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 4시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 3일 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 45분 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL) 및 1 N NaOH (10 mL)로 추출하였다. 수성층을 합하고, 밤새 방치시켰다. 합한 수성층을 여과하고, 수집한 고체를 Et₂O로 세척하였다. 상기 고체를 비등하는 톨루엔/EtOAc에 현탁시켰다. 현탁액을 4 °C로 냉각시키고, 고체를 수집하였다. Et₂O로 세척하였다. 고체를 역상 HPLC (20-65% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.46

(s, 3 H) 7.33 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.73 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.86 (br. s., 2 H) 8.04 (dd, *J*=8.40, 2.46 Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.70 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 10.88 (br. s., 1 H); MS *m/z* = 437.0 (M+1).

[0743]

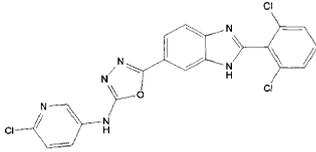
[0744]

실시예 1-39

[0745]

(6-클로로-피리딘-3-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.

[0746]



[0747]

3-아미노-6-클로로-피리딘 (78 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 4시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 3일 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 45분 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL) 및 1 N NaOH (10 mL)로 추출하였다. 수성층을 합하고, 밤새 방치시켰다. 유기상을 증발시켰다. 합한 수성층을 여과하고, 수집한 고체를 Et₂O로 세척하였다. 상기 고체를 유기상으로부터의 잔류물과 합하고, 상기 물질을 역상 HPLC (20-65% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.56 (d, *J*=8.72 Hz, 1

H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.86 (br. s., 2 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.16 (dd, *J*=8.78, 2.97 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=2.91 Hz, 1 H) 11.16 (s, 1 H) 13.31 (br. s., 1 H); MS *m/z* = 458.9 (M+1).

[0748]

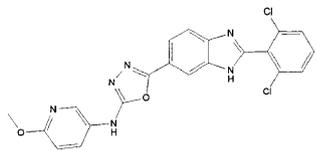
[0749]

실시예 1-40

[0750]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(6-메톡시-피리딘-3-일)-아민.

[0751]



[0752]

3-아미노-6-메톡시-피리딘 (64 μL, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 3시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 고온의 EtOAc/톨루엔으로 처리하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 포화 NaHCO₃에 현탁시키고, 격렬히 교반하였다. 상기 고체를 수집하고, 실리카겔 크로마토그래피 (10-100% EtOAc/HEP, 0-50% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.84 (s, 3 H) 6.89 (d,

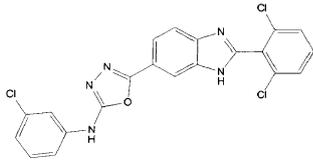
J=8.84 Hz, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.64 Hz, 1 H) 7.76 (호변 이성질체, d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.81 (호변 이성질체, dd, *J*=8.46, 1.26 Hz, 1 H) 7.85 - 7.92 (호변 이성질체의 혼합물, m, 1 H) 7.96 - 8.01 (m, 1 H) 8.03 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.16 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H) 13.28 (s, 1 H); MS *m/z* = 453.0 (M+1).

[0753]

[0754]

실시예 1-41

[0755] (3-클로로-페닐)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.



[0756]

[0757]

DMF (3 mL) 중 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol)의 용액에 3-클로로 페닐 이소티오시아네이트 (69 μ L, 0.512 mmol)를 첨가하고, 1.75시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (10 mL) 및 1 N NaOH (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 수성상을 합하고, 4 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 합하고, 이를 비등하는 톨루엔/EtOAc에 현탁시켰다. 현탁액을 4 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 Et_2O 로 세척하였다. 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.07 (ddd, $J=7.96, 2.02, 0.76$

Hz, 1 H) 7.40 (t, $J=8.15$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H)

7.72 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 3 H) 8.11 (br. s., 1 H) 10.99 (br. s., 1 H) 13.28

(br. s., 1 H); MS m/z = 457.9 (M+1).

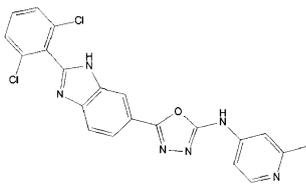
[0758]

[0759]

실시예 1-42

[0760]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(2-메틸-피리딘-4-일)-아민.



[0761]

[0762]

4-아미노-3-메틸-피리딘 (66 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 밤새 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 비등하는 톨루엔/EtOAc에 용해시키고, 4 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 수집하고, 역상 HPLC (20-45% ACN/ H_2O + 5 mM NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100 $^{\circ}$ C)

δ ppm 2.46 (s, 3 H) 7.36 (dd, $J=5.75, 2.14$ Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 3 H)

7.81 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.44, 1.47$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.27 (d, $J=5.69$ Hz,

1 H); MS m/z = 437.0 (M+1).

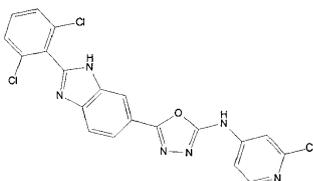
[0763]

[0764]

실시예 1-43

[0765]

(2-클로로-피리딘-4-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.



[0766]

[0767]

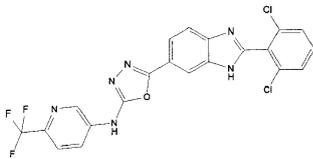
4-아미노-3-클로로-피리딘 (78 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 밤새 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드

(150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 역상 HPLC (25-40% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.51 (d, *J*=4.17 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.73 (dd, *J*=7.39, 1.96 Hz, 2 H) 7.75 - 7.87 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.07 (호변 이성질체, br. s., 1 H) 8.19 (호변 이성질체, br. s., 1 H) 8.29 (d, *J*=5.68 Hz, 1 H) 11.58 (br. s., 1 H) 13.32 (br. s., 1 H); MS *m/z* = 456.9 (M+1).

[0768] 실시예 1-44

[0770] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-아민.

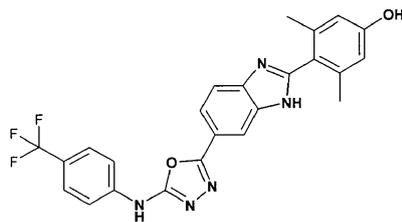


[0772] 3-아미노-6-트리플루오로메틸-피리딘 (98 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에 합하고, 밤새 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 6.5시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (3-6% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.73 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.78 (호변 이성질체, d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.82 - 7.87 (호변 이성질체, m, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.72 Hz, 1 H) 8.08 (호변 이성질체, d, *J*=0.88 Hz, 1 H) 8.21 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.38 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 11.51 (s, 1 H) 13.32 (d, *J*=2.91 Hz, 1 H); MS *m/z* = 490.9 (M+1).

[0774] 실시예 1-45

[0775] 3,5-디메틸-4-{6-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀.



[0776] A. 4-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민.

[0778] 30 mL 바이알에 0.5 g (3.01 mmol)의 3,4-디아미노벤즈히드라지드, 25 mL의 DCM 및 0.61 g (3.01 mmol)의 4-트리플루오로메틸-페닐 이소티오시아네이트를 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 핑크색 현탁액을 진공하에 농축시키고, 이를 다음 반응에서 바로 사용하였다. MS (*m/z*) 370.0 M (+1), *t_R* = 1.10, 방법 10. 20 mL 셉광 바이알에 1.03 g (2.61 mmol)의 조 물질, 10 mL의 DMF 및 0.55 g (2.87 mmol)의 EDCI를 첨가하였다. 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 고체를 여과 제거하였다. 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0779] MS (*m/z*) 336.0 M (+1), *t_R* = 1.24, 방법 10

[0780] B.

3,5-디메틸-4-{6-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀.

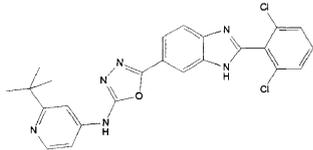
[0781] 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가하고, 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득하였다는 점을 제외하고는, 중간체 2의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.04 (s, 6 H) 6.59 (s, 2 H) 7.73 - 7.84 (m, 5 H) 8.05 (br. s., 1 H) 9.62 (s, 1 H) 11.15 (s, 1 H) 12.85 (br. s., 1 H). MS (m/z) 466.0
M (+1), t_R = 1.37, 방법 10

[0782]

[0783] 실시예 1-46

[0784] (2-tert-부틸-피리딘-4-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.



[0785]

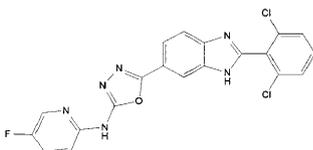
[0786] 4-아미노-3-tert-부틸-피리딘 (91 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 밤새 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 6.5시간 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (3-6 % MeOH/DCM), 및 이어서 역상 HPLC (20-60% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.33 (s, 9 H) 7.41 (dd, *J*=5.49, 1.33 Hz, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 4 H) 7.78 (호변 이성질체, d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.81 - 7.86 (호변 이성질체, m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 8.06 (호변 이성질체, d, *J*=0.88 Hz, 1 H) 8.19 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.41 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 11.13 (s, 1 H) 13.31 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H); MS m/z = 479.8 (M+1).

[0787]

[0788] 실시예 1-47

[0789] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(5-플루오로-피리딘-2-일)-아민.



[0790]

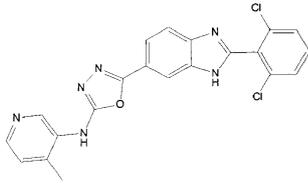
[0791] 2-아미노-5-플루오로-피리딘 (68 mg, 0.606 mmol)을 CHCl₃ (15 mL) 및 포화 NaHCO₃ (15 mL)의 2상 용액에 용해시켰다. 티오포스겐 (46 μL, 0.606 mmol)을 유기상에 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (146 mg, 0.455 mmol)를 첨가하고, 7시간 동안 교반하였다. 추가의 2-아미노-5-플루오로-피리딘 (68 mg, 0.606 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 수집한 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과물의 유기상을 농축시키고, 고체와 합하였다. DMF (3 mL) 및 EDCI (174 mg, 0.910 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 크로마토그래피 (3-6% MeOH/DCM), 및 이어서 역상 HPLC (20-60% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.74 - 7.94 (m, 3 H) 8.01 (dd, *J*=9.22, 3.66 Hz, 1 H) 8.05 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.19 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.35 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 11.37 (br. s., 1 H) 13.29 (s, 1 H); MS m/z = 441.7 (M+1).

[0792]

[0793] 실시예 1-48

[0794] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(4-메틸-피리딘-3-일)-아민.



[0795]

[0796] 3-아미노-4-메틸-피리딘 (66 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 7.5시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 3일 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (30-45% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다:

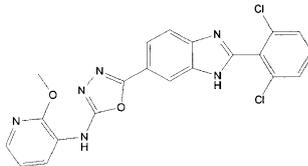
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H)

7.30 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.83 (br. s., 2 H) 7.98 - 8.19 (m, 1 H) 8.24 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.95 (br. s., 1 H) 13.28 (br. s., 1 H); MS *m/z* = 436.9 (M+1).

[0797]

[0798] 실시예 1-49

[0799] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(2-메톡시-피리딘-3-일)-아민.



[0800]

[0801] 2-메톡시-3-아미노-피리딘 (75 mg, 0.606 mmol) 및 디-이미다졸-1-일-메탄티온 (108 mg, 0.606 mmol)을 DMF (1.5 mL)에서 합하고, 7.5시간 동안 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.466 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 3일 동안 교반하였다. EDCI (179 mg, 0.932 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (35-50% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황갈색 고체로 수득하였다:

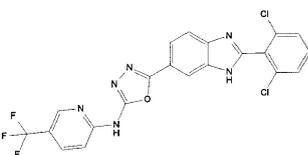
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 7.07

(dd, *J*=7.77, 4.99 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.72 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.74 - 7.92 (m, 3 H) 8.00 - 8.23 (m, 1 H) 8.42 (dd, *J*=7.83, 1.64 Hz, 1 H) 10.12 (br. s., 1 H) 13.30 (br. s., 1 H); MS *m/z* = 452.9 (M+1).

[0802]

[0803] 실시예 1-50

[0804] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-아민.



[0805]

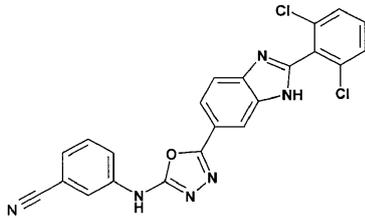
[0806] 2-아미노-5-트리플루오로메틸-피리딘 (164 mg, 1.01 mmol)을 CHCl₃ (25 mL) 및 포화 NaHCO₃ (25 mL)의 2상 용액에 용해시켰다. 티오포스겐 (78 uL, 1.01 mmol)을 유기상에 첨가하고, 반응물을 2.5시간 동안 격렬히 교반하였

다. 상들을 분리하고, 수성상을 CHCl_3 (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시키고, 농축물을 DMF (3 mL)에 용해시켰다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (250 mg, 0.778 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. EDCI (298 mg, 1.56 mmol)를 첨가하고, 4시간 동안 80 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 역상 HPLC (35-50% ACN/ H_2O + 5 mM NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물을 크림색 고체로 수득하였다:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 1 H) 8.04 - 8.30 (m, 3 H) 8.72 (br. s., 1 H) 11.87 (br. s., 1 H) 13.31 (br. s., 1 H); MS m/z = 491.8 (M+1).

실시예 1-51

3-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-벤조니트릴.



A. 3-[5-(3,4-디아미노-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노]-벤조니트릴.

실시예 1-45의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

MS

(m/z) 293.0 M (+1), t_R = 1.03, 방법 10

B. 3-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-벤조니트릴.

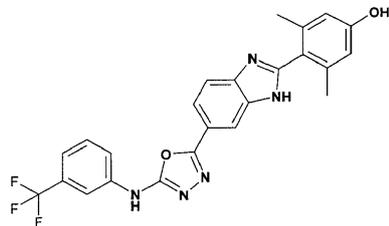
중간체 1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.61 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 7.81 - 7.85 (m, 2 H) 7.89 (d, $J=8.34$ Hz, 0.5 H) 7.94 - 8.05 (m, 2.5 H) 8.16 - 8.24 (m, 1.5 H) 8.31 (br. s., 0.5 H) 11.28 (br. s., 1 H) 13.43 (br. s., 1 H). MS (m/z) 446.9 M (+1), t_R = 1.28, 방법 10

실시예 1-52

3,5-디메틸-4-{6-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀.



A. 4-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민.

실시예 1-45의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

MS

(m/z) 336.0 M (+1), t_R = 1.24, 방법 10

B.

3,5-디메틸-4-{6-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페놀.

[0824] 중간체 1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

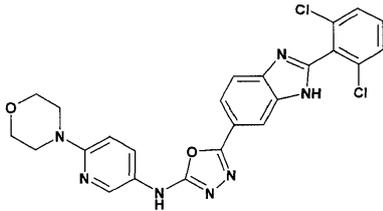
1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.98 (d, J=2.91 Hz, 6 H) 6.53 (s, 2 H) 7.31 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1.5 H) 7.67 - 7.72 (m, 0.5 H) 7.77 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.91 (s, 0.5 H) 8.05 (d, J=3.79 Hz, 1.5 H) 9.56 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 11.02 (s, 1 H) 12.74 (d, J=8.34 Hz, 1 H). MS (m/z) 465.7 M (+1), t_R = 1.35, 방법 10

[0825]

[0826] 실시예 1-53

[0827] {5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민.



[0828]

[0829] A. 4-[5-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민.

[0830] 실시예 1-45의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

MS

(m/z) 353.9 M (+1), t_R = 0.77, 방법 10

[0831]

[0832] B.

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민.

[0833] 중간체 1의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

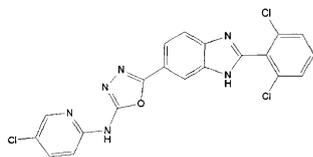
1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.67 - 3.74 (m, 4 H) 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 3 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 8.01 (br. s., 0.5 H) 8.13 (s, 0.5 H) 8.39 (d, J=2.65 Hz, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 13.26 (br. s., 1 H). MS (m/z) 507.7 M (+1), t_R = 1.12, 방법 10

[0834]

[0835] 실시예 1-54

[0836] (5-클로로-피리딘-2-일)-{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아민.



[0837]

[0838] 2-아미노-5-클로로-피리딘 (130 mg, 1.01 mmol)을 CHCl₃ (25 mL) 및 포화 NaHCO₃ (25 mL)의 2상 용액에 용해시켰다. 티오포스젠 (46 μL, 0.606 mmol)을 유기상에 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (250 mg, 0.778 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하였다. 수성상을 CHCl₃ (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시키고, 고체와 합하였다. 용매를 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. DMF (3 mL) 및 EDCI (307 mg, 1.60 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 80 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 DMSO (2 mL)에 용해시키고, 물 (50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 4 °C로 냉각시키고, 침전물을 수집하였다. 톨루엔/ACN/MeOH로부터 재결정화하여 표제 화합물을 크림색 고체로 수득하였다:

1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.72 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 2 H) 8.06 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.19 (호변 이성질체, s, 1 H) 8.39 (dd, J=2.21, 0.95 Hz, 1 H) 11.50 (br. s., 1 H) 13.30 (br. s., 1 H); MS m/z = 456.9 (M+1).

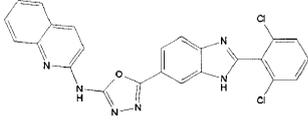
[0839]

[0840]

실시예 1-55

[0841]

{5-[2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-퀴놀린-2-일-아민.



[0842]

[0843]

2-아미노-퀴놀린 (88 mg, 0.607 mmol)을 CHCl₃ (15 mL) 및 포화 NaHCO₃ (15 mL)의 2상 용액에 용해시켰다. 티 오포스겐 (47 μL, 0.607 mmol)을 유기상에 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 2-(2,6-디클로로-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 히드라지드 (150 mg, 0.467 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 물을 여과하였다. 수성상을 CHCl₃ (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 농축시키고, 고체와 합하였다. 용 매를 증발시켰다. EDCI (96 mg, 0.500 mmol) 및 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 80 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (75 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에 서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 역상 HPLC (35-65% ACN/H₂O + 5 mM NH₄OH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다:

1H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.19 (br. s., 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.82 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 8.05 (dd, J=8.46, 1.52 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H); MS m/z = 473.0 (M+1).

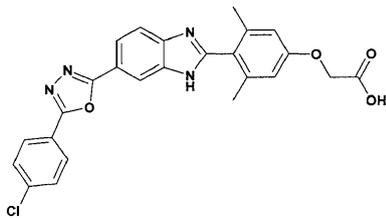
[0844]

[0845]

실시예 1-56

[0846]

(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산 (16a).



[0847]

[0848]

A. (4-{6-[N'-(4-클로로-벤조일)-히드라지노카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.

[0849]

.300 g (.847 mmol)의 2-(4-메톡시카르보닐메톡시-2,6-디메틸-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 및 6 mL의 DMF의 용액에 .1338 mL (.847 mmol)의 t-부틸아닐린, .1953 g (1.02 mmol)의 EDCI 및 .1374 g (1.02 mmol)의 HOBt를 첨가하였다. 갈색 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 EtOAc 및 물을 첨가하고, 고체를 여과 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0850]

MS (m/z) 507.1 M (+1), t_R = 1.13, 방법 10

[0851]

B. (4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.

[0852]

5 mL 마이크로웨이브 바이알에 .2010 g (.369 mmol)의 (4-{6-[N'-(4-클로로-벤조일)-히드라지노카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르, 5 mL의 THF 및 .1890 g (.793 mmol)의 버 체스 시약을 첨가하였다. 현탁액을 150 °C의 마이크로웨이브에 20분 동안 두었다. 갈색 용액을 농축시키고,

잔류물을 실리카겔 (ACN/DCM, 1:9에서 5:5)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.10 (s, 6 H) 3.72 (s, 4 H) 4.86 (s, 2 H) 6.81 (s, 2 H) 7.68 - 7.74 (m, 2.5 H) 7.87 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 2.5 H) 8.45 (s, 0.5 H) 12.93 (d, J=15.66 Hz, 1 H). MS (m/z) 489.1 M (+1), t_R = 1.40, 방법 10

[0853]

[0854] C. (4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페녹시)-아세트산.

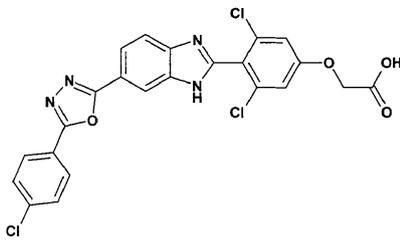
[0855] 중간체 2의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. LiOH를 대신 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.10 (s, 6 H) 4.72 (s, 2 H) 6.78 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.72 Hz, 2.5 H) 7.82 - 7.91 (m, 0.5 H) 8.00 (br. s., 1 H) 8.14 - 8.27 (m, 2.5 H) 8.45 (br. s., 0.5 H) 12.97 (d, J=17.68 Hz, 1.7 H). MS (m/z) 475.1 M (+1), t_R = 1.06, 방법 10

[0856]

[0857] 실시예 1-57

[0858] (3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페녹시)-아세트산.



[0859]

[0860] A. 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,6-디클로로-벤즈알데히드.

[0861] 0 °C에서 250 mL rbf에 10.0 g (61.3 mmol)의 3,5-디클로로페놀, 120 mL의 DMF를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 9.1887 g (135 mmol)의 이미다졸을 첨가하고, 암황색 용액을 0 °C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 10.1770 g (67.5 mmol)의 t-BDMS-Cl을 첨가하고, 1분 후 담황색이 투명해졌으며, 18시간에 걸쳐 교반하여 0 °C에서 실온이 되게 하였다. 0 °C가 되게 하고, 120 mL의 물을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 실리카겔 (EtOAc/Hep, 0:10에서 1:9) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0.00 (s, 6 H) 0.73 (s, 9 H) 6.70 (d, J=1.89 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.83 Hz, 1 H).

[0862]

[0863] B. 2,6-디클로로-4-히드록시-벤즈알데히드.

[0864] -78 °C에서 500 mL rbf에 80 mL의 THF, 15.5054 g (55.9 mmol)의 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,6-디클로로-벤즈알데히드를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 41.1423 mL (57.6 mmol)의 sec-부틸리튬을 25분에 걸쳐 적가하고, -78 °C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 거의 황색의 현탁액에 6.4682 mL (83.9 mmol)의 DMF를 첨가하였다. 황색 용액을 -78 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1 mL의 MeOH 및 60 mL의 1 N HCl을 첨가하고, 실온으로 18시간 동안 가운시켰다. 갈색 용액을 pH 4가 되게 하고, EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 고체를 유기층으로부터 제거하고, 여과하고, DCM으로 세정하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.93 (s, 2 H) 10.24 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H). MS (m/z) 191.0 M (+1), t_R = 1.07, 방법 10

[0865]

[0866] C. 3,5-디클로로-4-포르밀-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.

[0867] 1.0346 g (5.42 mmol)의 2,6-디클로로-4-히드록시-벤즈알데히드 및 4 mL의 DMSO의 용액에 .6176 mL (6.50 mmol)의 메틸-브로모-아세테이트를 첨가하였다. 이어서, .5315 g (.710 mmol)의 K₂CO₃ 및 .1235 g (.0710 mmol)의 Cs₂CO₃을 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 50 mL의 물을 첨가하고, 고체를 여과 제거하

고, 300 mL의 물로 세정하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 5.03 (s, 2 H)
7.27 (s, 2 H) 10.27 (s, 1 H). MS (m/z) 263.0 M (+1), t_R = 1.21, 방법 10

[0868]

D. 2-(2,6-디클로로-4-메톡시카르보닐메톡시-페닐)-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.

[0869]

10 mL의 DMSO 중 .7854 g (5.16 mmol)의 1,2-디아미노벤조산, 1.3580 (5.16 mmol)의 3,5-디클로로-4-포르밀-페
녹시)-아세트산 메틸 에스테르의 용액에 .1255 g (.774 mmol)의 FeCl₃을 나누어서 첨가하였다. 암갈색 용액을
실온에서 공기에 개방시킨 채 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출한 후, 물 및 염수로 세척하
고, 고체를 유기층 및 수성층 모두에서 여과 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0870]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.75 (s, 3 H) 5.06 (s, 2
H) 7.37 (s, 2 H) 7.54 - 7.96 (m, 2 H) 8.08 - 8.35 (m, 1 H) 12.79 (br. s., 1 H) 13.23 (d,
J=16.42 Hz, 1 H). MS (m/z) 395.0 M (+1), t_R = 0.81, 방법 10

[0871]

E. (3,5-디클로로-4-{6-[N'-(4-클로로-벤조일)-히드라지노카르보닐]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페녹시)-아세트산
메틸 에스테르.

[0872]

실시예 1-56의 단계 A와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0873]

MS (m/z) 549.0 M (+1), t_R = 1.12, 방법 10

[0874]

F. (3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페녹시)-아세트산
메틸 에스테르.

[0875]

실시예 1-56의 단계 B와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0876]

¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 5.04 (s, 2 H) 7.37 (s, 2 H) 7.72 (d,
J=8.59 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 7.92 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 8.00 - 8.09 (m, 1
H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.31 (s, 0.5 H) 8.49 (s, 0.5 H) 13.28 (d, J=11.12 Hz, 1 H). MS
(m/z) 531.0 M (+1), t_R = 1.43, 방법 10

[0877]

G. (3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페녹시)-아세트산.

[0878]

실시예 1-56의 단계 C와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0879]

¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.01 (s, 2 H) 7.43 (s, 2 H) 7.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H)
7.90 (br. s., 1 H) 8.04 (d, J=6.95 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=8.46 Hz, 2
H) 8.43 (br. s., 1 H) 8.61 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 13.45 (d, J=12.76 Hz, 1 H). MS (m/z) 516.9
M (+1), t_R = 1.08, 방법 10

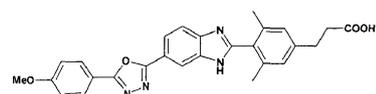
[0880]

실시예 1-58

[0881]

3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산

[0882]



[0883]

A. 4-메톡시-벤조산 N'-(4-아미노-3-니트로벤조일)-히드라지드

[0884]

DMF (50 mL) 중 4-아미노-3-니트로벤조산 (3.64 g, 20 mmol)의 용액에 HOBt (2.70 g, 20 mmol) 및 EDCI (3.83
g, 20 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 용액을 25 °C에서 10분 동안 교반한 후, 4-메톡시벤조산 히드라지드
(3.32 g, 20 mmol) 및 이어서 NEt₃ (8.35 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 용액을 25 °C에서 밤새 교반하고, 물을
첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척하였다. 황색 고체를 감압하에 건조시키고, 플래쉬
크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 331 (M+1).

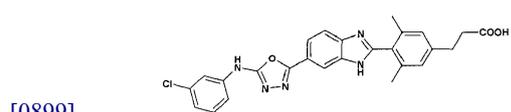
[0885]

- [0886] B. 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로페닐아민
- [0887] THF (15 mL) 중 4-메톡시벤조산 N'-(4-아미노-3-니트로벤조일)-히드라지드 (750 mg, 2.27 mmol) 및 버제스 시약 (1.62 g, 6.81 mmol)의 용액을 150 °C에서 20분 동안 마이크로파 조사하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1:3)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. MS: m/z 313 (M+1).
- [0888] C. 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민
- [0889] 80 mL의 EtOH/THF (1:1) 중 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로페닐아민 (1.0 g, 3.21 mmol)의 용액을 PtO₂ (100 mg) 상에서 2-4시간 동안 1 atm에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH 및 THF로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. MS: m/z 283 (M+1).
- [0890] D. (E)-3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-아크릴산 메틸 에스테르
- [0891] 10 mL의 DMF 및 1 mL의 물 중 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민 (564 mg, 2.0 mmol) 및 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (436 mg, 2.0 mmol) (실시예 1-60, 단계 C)의 용액에 옥손 (824 mg, 1.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 이어서 물을 첨가하면서 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 481 (M+1).
- [0892] E. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르
- [0893] 40 mL의 EtOH/THF (1:1) 중 (E)-3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (1.0 g)의 용액을 5% Pd/C (300 mg) 상에서 3시간 동안 1 atm에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH 및 THF로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 1:2)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 483 (M+1).
- [0894] F. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산
- [0895] MeOH (10 mL) 중 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르의 용액에 1 N NaOH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 1 N HCl을 사용하여 pH 3-4로 조심스럽게 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

MS: m/z 469.1 (M+1). ¹H-NMR (MeOD): δ 8.40 (s, 브로드, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 3H), 7.81 (s, 브로드, 1H), 7.16 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.15 (s, 6H).

- [0896]
- [0897] 실시예 1-59

[0898] 3-(4-{6-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산



- [0900] A. 2,2,2-트리플루오로-N-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-아세트아미드
- [0901] 질소 분위기하에 -78 °C에서 THF (200 mL) 중 N-(4-브로모-3,5-디메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (US 특허 6,391,865) (14.0 g, 47.3 mmol)의 용액에 메틸리튬/LiBr (Et₂O 중 1.5 M 용액 44.1 mL, 66.2 mmol)을 서서히 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, sec-BuLi (시클로헥산 중 1.4 M 용액 47.3 mL, 66.2 mmol)을 -78 °C에서 상기 반응 용액에 서서히 첨가하였다. 5분 후, 무수 DMF (25.5 mL, 331 mmol)를 서서히 첨가하고, 이어서 용액을 25 °C로 가온시켰다. 30분 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한

유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. MS: m/z 246 (M+1).

[0902] B. 4-아미노-2,6-디메틸벤즈알데히드

[0903] MeOH (30 mL) 및 1 N NaOH (30 mL) 중 상기 2,2,2-트리플루오로-N-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-아세트아미드의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액에 100 mL의 물을 첨가하고, 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 150 (M+1).

[0904] C. 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-아크릴산 메틸 에스테르

[0905] 0 °C에서 교반된 충분한 42% HBF₄ 중 4-아미노-2,6-디메틸벤즈알데히드 (1.0 g., 6.71 mmol)의 현탁액에 물 (5 mL) 중 NaNO₂ (463 mg, 6.71 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 0 °C에서 30분 후, MeOH (20 mL), 및 이어서 Pd(OAc)₂ (229 mg) 및 메틸 아크릴레이트 (1155 mg, 13.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 30분 동안 가열한 후, 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 여과물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 10:1에서 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 219 (M+1).

[0906] D. 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르

[0907] CH₂Cl₂ (20 mL) 중 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (900 mg, 4.1 mmol) 및 10% Pd/C (90 mg)의 혼합물을 밤새 1 atm에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc = 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 221 (M+1).

[0908] E. 4-아미노-3-니트로벤조산 히드라지드

[0909] THF (25 mL) 중 4-아미노-3-니트로벤조산 (1.64 g, 9 mmol)의 현탁액에 디이소프로필카르보다이미드 (1.13 g, 9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 생성된 황색 용액에 히드라진 (600 mg, 18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 오렌지색 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, THF로 2회 세척하여 표제 화합물을 수득하였다: MS: m/z 195.1 (M-1).

[0910] F. [5-(4-아미노-3-니트로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-(3-클로로페닐)-아민

[0911] DMF (8 mL) 중 4-아미노-3-니트로벤조산 히드라지드 (320 mg, 1.63 mmol)의 용액에 3-클로로이소티오시아네이트 (277 mg, 1.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EDCI (627 mg, 3.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 물에 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다. MS: m/z 330.1 (M-1).

[0912] G. 4-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민

[0913] MeOH (30 mL) 중 [5-(4-아미노-3-니트로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-(3-클로로페닐)-아민 (245 mg, 0.74 mmol) 및 PtO₂ (50 mg)의 현탁액을 4시간 동안 1 atm에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 이를 다음 반응에서 바로 사용하였다.

[0914] H. 3-(4-{6-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르

[0915] DMSO (2.5 mL) 중 4-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민 (210 mg, 0.7 mmol) 및 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (169 mg, 0.77 mmol) (단계 D로부터 제조)의 용액에 Yb(OTf)₃ (86 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 용리액으로서 10% MeOH/CH₂Cl₂를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다.

MS: m/z 502.0 (M+1). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 12.91 (m, 0.6H), 10.93 (s, 0.3 H), 10.48 (dd, 0.3H), 8.33 (s, 0.4H), 8.13 (s, 0.6H), 7.89 – 7.73 (M, 2.3H), 7.68 (d, 0.3 H), 7.59 (d, 0.4H), 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.08 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0916]

[0917]

I. 3-(4-{6-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산

[0918]

MeOH (10 mL) 중 3-(4-{6-[5-(3-클로로페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (190 mg, 0.38 mmol)의 용액에 1.0 N NaOH (1.14 mL, 1.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 세척하고, 1.0 N HCl (1.14 mL)을 수성상에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 검을 MeCN으로 처리하여 표제 화합물을 베이지색 고체로 수득하였다.

[0919]

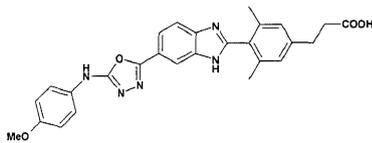
MS: m/z 488.1 (M+1). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 12.91 (s, 브로드, 0.6H), 12.12 (s, 브로드, 0.7H), 10.93 (s, 0.6 H), 8.17 – 7.95 (m, 1H), 7.90 – 7.65 (m, 3H), 7.53 (d, J = 9.47 Hz, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.10 (s, 6H).

[0920]

실시예 1-60

[0921]

3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산



[0922]

[0923]

A. 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로페닐아민

[0924]

단계 F에서 4-메톡시페닐이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 1-59, 단계 E, F 및 G와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0925]

B. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시-페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르

[0926]

EtOH (10 mL) 중 4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로페닐아민 (320 mg, 0.98 mmol) 및 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (215 mg, 0.98 mmol) (실시예 1-60, 단계 D로부터 제조)의 혼합물에 물 (4 mL) 중 나트륨 디티오나이트 (511 mg, 2.94 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 70 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 수산화암모늄을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 80%에서 100% EtOAc/헵탄의 구배를 이용해 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/z 498.1 (M+1).

[0927]

C. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산

[0928]

실시예 1-59, 단계 I와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z

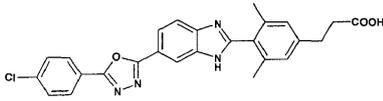
482.1 (M+1). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 13.00 (s, 브로드, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.09 (s, 6H).

[0929]

[0930]

실시예 1-61

[0931] 3-(4-(6-[5-(4-클로로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-3,5-디메틸페닐)-프로피온산



[0932]

[0933] 단계 A에서 4-클로로벤조산 히드라지드 및 단계 D에서 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (실시예 1-60, 단계 D)를 사용하여 실시예 1-58과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

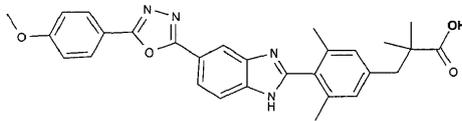
MS: m/z 473.7 (M+1), ¹H-NMR

(MeOD): δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.16 (s, 6H).

[0934]

[0935] 실시예 1-62

[0936] 3-(4-(5-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산



[0937]

[0938] A. 3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르

[0939] 톨루엔 (50 mL) 중 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (실시예 1-60에 기재된 바와 같이 제조됨, 2.2 g, 10 mmol) 및 에탄-1,2-디올 (1.86 g, 30 mmol)의 교반 용액에 p-TsOH · H₂O (38 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치를 이용하여 밤새 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 헵탄/EtOAc (5:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다.

[0940] N₂ 보호하에 -78 °C로 냉각된 THF (30 mL) 중 3-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-3,5-디메틸페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 (2.0 g, 7.55 mmol)의 용액에 LDA (THF 중 1.8 M 용액 16.8 mL, 30.2 mmol)를 서서히 첨가하였다. 30분 후, MeI (4.29 g, 30.2 mmol)를 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 용액을 -78 °C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 킨칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 헵탄/EtOAc (5:1)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-3,5-디메틸페닐)-2,2-디메틸프로피온산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다.

[0941] 아세톤 (20 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 3-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-3,5-디메틸페닐)-2,2-디메틸프로피온산 메틸 에스테르 (1.7 g, 5.8 mmol)의 교반 용액에 앰버리스트(Amberlyst)-15 (233 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 현탁액을 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헵탄/EtOAc (5:1)를 사용해 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-2,2-디메틸프로피온산 메틸 에스테르를 담황색 오일로 수득하였다.

[0942] 표제 화합물의 또다른 합성은 다음과 같다.

[0943] Zn-Cu 커플을 15분 동안 혼합물을 통해 질소 기체 버블링하면서 실온의 무수 톨루엔 및 디메틸아세트아미드 (12.5:1 v/v)에서 격렬히 교반하였다. 3-요오도-2,2-디메틸 프로피오네이트 메틸 에스테르 (1.35 당량)를 주사기로 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기하에 5시간 동안 110 °C (오일조 온도)에서 가열하였다. 70 °C로 냉각시키고, 1.0 당량의 4-포르밀-3,5-디메틸페닐 트리플루오로메탄술포네이트를 첨가한 후, 무수 톨루엔 중 Pd(PPh₃)₄ (3 mol%)의 용액을 후속 첨가하였다. LCMS 분석 결과 출발 트리플레이트의 소모가 완료된 것으로 나타날 때까지, 반응물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 분별 깔때기에 두고, 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물을

제공하였다.

[0944]

LCMS: 방법 10, 제류 시간= 1.41 분, (M+H)⁺ = 249.2

[0945]

B. 3-(4-{5-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르

[0946]

옥손 (420 mg, 0.683 mmol)을 DMF (8 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (250 mg, 1.00 mmol) 및 4-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민 (실시예 1-59에 기재된 바와 같이 제조됨, 300 mg, 1.06 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. m/z 511.3 (MH⁺).

[0947]

C. 3-(4-{5-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산

[0948]

MeOH (5 mL) 중 3-(4-{5-[5-(4-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (340 mg, 0.667 mmol) 및 수성 1 M NaOH (5 mL, 5 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 50 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 3 M HCl을 첨가하여 상기 혼합물을 pH 2~3으로 서서히 산성화시켰다. 생성물이 침전되었고, 이를 용액으로부터 분리하였다. 고체를 소량의 DMSO에 용해시키고, HPLC (염기성)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 8.55-8.45 (m, 1 H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.95-7.85 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.99 (s, 2 H), 2.26 (s, 6 H), 1.30 (s, 6 H). m/z 497.2 (MH⁺).

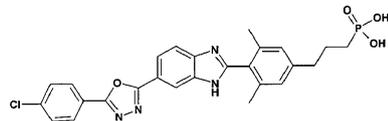
[0949]

실시예 1-63

[0950]

[3-(4-{6-[5-(4-클로로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로필]-포스폰산

[0951]



[0952]

A. [(E)-3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-알릴]-포스폰산 디에틸 에스테르

[0953]

0 °C에서 교반된 충분한 42% HBF₄ 중 4-아미노-2,6-디메틸벤즈알데히드 (3.0 g, 20.1 mmol) (실시예 1-60, 단계 B)의 현탁액에 물 (10 mL) 중 NaNO₂ (1.39 g, 20.1 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 0 °C에서 30분 후, MeOH (50 mL), 및 이어서 Pd(OAc)₂ (677 mg) 및 디에틸 알릴포스포네이트 (5.38 g, 30.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 30분 동안 가열하고, 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 여과물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헵탄/EtOAc (10:1에서 5:1, 이어서 100% EtOAc)의 구배를 이용해 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS: m/z 311 (M+1).

[0954]

B. [(E)-3-(4-{6-[5-(4-클로로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-알릴]-포스폰산 디에틸 에스테르

[0955]

단계 A에서 4-클로로벤조산 히드라이드 및 단계 D에서 [(E)-3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-알릴]-포스폰산 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 1-59 (단계 A-E)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0956]

C. [3-(4-{6-[5-(4-클로로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로필]-포스폰산

[0957]

CH₂Cl₂ (15 mL) 중 [(E)-3-(4-{6-[5-(4-클로로페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메

[0958]

틸페닐)-알릴]-포스폰산 디에틸 에스테르 (1.44 g, 2.5 mmol)의 용액에 트리메틸실릴브로마이드 (1.62 mL, 12.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 0.7% NH₄OH를 함유한 0-80% MeCN/물의 구배를 이용해 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS: m/z 523.1 (M+1).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 8.46 (s, 0.6H), 8.19 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.88 (s, 브로드, 0.4H), 7.72 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).

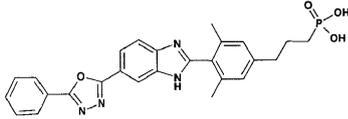
[0959]

[0960]

실시예 1-64

[0961]

(3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-프로필)-포스폰산



[0962]

[0963]

실시예 1-63의 수소화 및 가수분해 단계 (단계 B 및 C)의 부산물로서 표제 화합물을 단리하였다.

MS: m/z 489.1 (M+1). ¹H-NMR

(DMSO-d₆): δ ppm 13.06 (s, 브로드, 1H), 8.45 (s, 브로드, 0.6H), 8.28 – 8.15 (m, 2.4H), 8.01 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.94 – 7.62 (m, 4H), 7.05 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

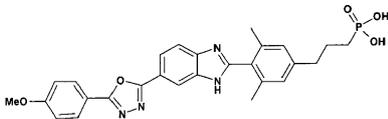
[0964]

[0965]

실시예 1-65

[0966]

[3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로필]-포스폰산



[0967]

[0968]

단계 D에서 [(E)-3-(4-포르밀-3,5-디메틸페닐)-알릴]-포스폰산 디에틸 에스테르 (실시예 1-63, 단계 A)를 사용하여 실시예 1-58과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z 519.1 (M+1). ¹H-NMR (MeOD): δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10.23 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

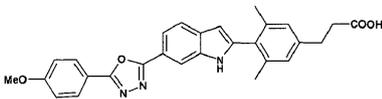
[0969]

[0970]

실시예 1-66

[0971]

3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸페닐)-프로피온산



[0972]

[0973]

A. 4-브로모메틸-3-니트로벤조산 벤질 에스테르

[0974]

디클로로메탄 (5 mL) 중 4-브로모메틸-3-니트로벤조산 (2.0 g, 7.69 mmol), 벤질 알코올 (796 μ L, 832 mg, 7.69 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (9.4 mg, 77 μ mol)의 용액에 DCC (1.59 g, 7.71 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 0-30% 구배를 이용해 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다.

[0975]

B. 벤질 4-((E)-2-[4-((E)-2-메톡시카르보닐비닐)-2,6-디메틸페닐]-비닐)-3-니트로벤조에이트

[0976]

DMF (10 mL) 중 4-브로모메틸-3-니트로벤조산 벤질 에스테르 (2.06 g, 5.88 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.54 g, 5.87 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 용액에 3-(4-포르밀-3,5-디메틸페

닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (1.28 g, 5.86 mmol) (실시예 1-60, 단계 C) 및 탄산칼륨 (1.63 g, 11.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 1회 및 염수로 5회 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 0-40% 구배를 이용해 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0977] C. 벤질 2-[4-((E)-2-메톡시카르보닐비닐)-2,6-디메틸페닐]-1H-인돌-6-카르복실레이트

[0978] 벤질 4-((E)-2-[4-((E)-2-메톡시카르보닐비닐)-2,6-디메틸페닐]-비닐)-3-니트로벤조에이트 (1.87 g, 3.97 mmol) 및 트리메틸 포스파이트 (5.0 mL, 5.26 g, 42 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 10-50% 구배를 이용해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0979] D. 2-[4-(2-메톡시카르보닐에틸)-2,6-디메틸페닐]-1H-인돌-6-카르복실산

[0980] 100 mL의 1:1 에틸 아세테이트/에탄올 중 벤질 2-[4-((E)-2-메톡시카르보닐비닐)-2,6-디메틸페닐]-1H-인돌-6-카르복실레이트 (950 mg, 2.16 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐 (95 mg)의 혼합물을 수소 별분하에 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에 제거하여 표제 화합물을 남겼다.

[0981] MS: m/z 352.2 (M+1); 체류 시간 = 1.35분 (방법 10).

[0982] E. 메틸 3-(4-{6-[N'-(4-메톡시벤조일)-히드라지노카르보닐]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피오네이트

[0983] THF (10 mL) 중 2-[4-(2-메톡시카르보닐에틸)-2,6-디메틸페닐]-1H-인돌-6-카르복실산 (200 mg, 570 μmol) 및 HOBt (85 mg, 630 μmol)의 혼합물에 EDCI (164 mg, 860 μmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, THF (5 mL) 중 4-메톡시벤조산 히드라지드 (104 mg, 630 μmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 물질을 헵탄/에틸 아세테이트의 50-90% 구배를 이용해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0984] F. 메틸 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피오네이트

[0985] THF (10 mL) 중 메틸 3-(4-{6-[N'-(4-메톡시벤조일)-히드라지노카르보닐]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피오네이트 (220 mg, 440 μmol) 및 버제스 시약 (210 mg, 880 μmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 장치 내 150 °C에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 30-70% 구배를 이용해 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0986] G. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피온산

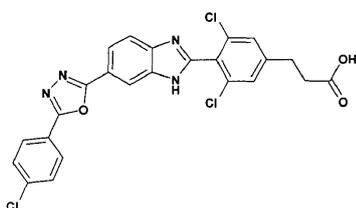
[0987] 5 mL의 2:1 물/메탄올 및 5 mL THF 중 메틸 3-(4-{6-[5-(4-메톡시페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-프로피오네이트 (35 mg, 73 μmol) 및 1 N NaOH (174 μL, 174 μmol)의 혼합물을 50 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물과 함께 교반하고, 174 μL의 1 N HCl로 중화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

H¹-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 12.17 (s, 브로드, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H). MS: m/z 468.2 (M+1); 체류 시간 = 1.33 분 (방법 10). 고 해상도 MS (M+H): 이론치 468.1923, 측정치 468.1918.

[0988]

[0989] 실시예 1-67

[0990] 3-(3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페닐)-프로피온산



[0991]

[0992] A. 3-(3,5-디클로로-4-포르밀-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르.

[0993] 3,5-디클로로-요오도-벤젠 (5 g, 18 mmol)을 tert-부틸 아크릴레이트 (6.5 mL, 2.5 eq), 테트라부틸 암모늄 클로라이드 수화물 (5.1 g, 1 eq), 아세트산칼륨 (5.4 g, 3 eq) 및 아세트산팔라듐(II) (약 200 mg, 30 mol%)을 함유한 DMF (50 mL) 중의 용액으로서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 감소시키고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 소형 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 상기 실리카겔 플러그를 10% 에틸 아세테이트/n-헵탄으로 세척하고, 증발시킨 후에 3-(3,5-디클로로-페닐)-아크릴산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 6.69 (d, J=16.04 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=16.04 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.77 Hz, 2 H). 에탄올 (100 mL) 중 3-(3,5-디클로로-페닐)-아크릴산 tert-부틸 에스테르 (4 g, 14 mmol)의 용액을 산화백금 (800 mg)으로 충전한 후, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 수소 별분을 부착하고, 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 과량의 수소를 제거한 후, 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하여 촉매를 제거하고, 생성된 용액을 증발시켜 3-(3,5-디클로로-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르를 오일로 수득하였다 (3.8 g; 단리된 수율 94%).

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 2.52 (s, 2 H) 2.85 (s, 2 H) 7.08 (s, 2 H) 7.18 (s, 1 H).

[0994]

[0995] -78 °C에서 THF (50 mL) 중 3-(3,5-디클로로-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (1 g, 3.6 mmol)의 용액에 s-부틸 리튬 (1.4 M 시클로헥산; 5.7 mL, 2.2 eq)을 적가하였다. 생성된 적색 균일 용액을 질소하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하고, 이 시간에 DMF (560 mL, 2 eq)를 첨가하였다. 30분 후, -78 °C에서 포화 염화암모늄 용액을 사용하여 반응물을 킨칭하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에 도달하게 하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시키고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 합한 에틸 아세테이트 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 실리카겔 컬럼 상에 적절히 로딩하였다. 크로마토그래피 (등용매 조성 20% 에틸 아세테이트/n-헵탄) 후에 600 mg의 표제 화합물을 단리하였다.

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.35 - 1.44 (m, 10 H) 2.55 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 2.90 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 7.23 (s, 2 H) 10.45 (s, 1 H).

[0996]

[0997] B. 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐아민.

[0998] 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 1.00 g (2.99 mmol)의 4-클로로-벤조산 N'-(4-아미노-3-니트로-벤조일)-히드라지드 (실시예 1-28의 A), 12 mL의 THF 및 1.9934 g (8.36 mmol)의 버세스 시약을 첨가하였다. 현탁액을 마이크로웨이브 내 150 °C에서 30분 동안 두었다. 오렌지색/황색 현탁액에 5 mL의 MeOH를 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.31 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.12 - 8.19 (m, 2.7 H) 8.25 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.77 (d, J=2.02 Hz, 1 H). MS (m/z) 317.0 M (+1), t_R = 1.33, 방법 10

[0999]

[1000] B. 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민.

[1001] 25 mL rbf에 .4137 g (1.31 mmol)의 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐아민, 4 mL의 THF/EtOH (1:1)를 첨가하였다. 진공으로 3회 플러싱한 후, .1655 g의 PtO₂ (40 중량%)를 2 mL의 THF/EtOH (1:1) 중의 슬러리로 첨가하였다. H₂로 3회 플러싱하였다. 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 10 mL의 DCM을 첨가하고, 셀라이트를 1시간 교반한 후, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 20 mL의 DCM으로 세정하였다. 진공하에 감소시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.85 (br. s., 1.7 H) 5.31 (br. s., 1.7 H) 6.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.08, 1.89 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 2 H) 8.02 - 8.06 (m, 2 H). MS (m/z) 287.2 M (+1), t_R = 1.18, 방법 10

[1002]

[1003] C. 3-(3,5-디클로로-4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르.

[1004] 20 mL 섭광 바이알에 .3783 g (1.32 mmol)의 4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤젠-1,2-디아민, .4000 g (.1.32 mmol)의 3-(3,5-디클로로-4-포르밀-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르 (단계 A) 및 6 mL의 DMSO를 첨가하였다. 상기 암갈색 용액에 .0321 g (.198 mmol)의 FeCl₃을 첨가하였다. 공기에 개방시킨 채 72 시간 동안 교반하였다. EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 실리카겔 (ACN/DCM, 1:9에서 4:6) 상에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.64 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 2.92 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.72 (d, 2 H) 7.78 (d, J=8.59 Hz, 0.5 H) 7.92 (d, J=8.46 Hz, 0.5 H) 8.00 - 8.09 (m, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.31 (s, 0.5 H) 8.50 (s, 0.5 H) 13.32 (d, J=11.24 Hz, 1 H). MS (m/z) 571.1 M (+1), t_R = 1.59, 방법 10

[1005] D. 3-(3,5-디클로로-4-(6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-페닐)-프로피온산.

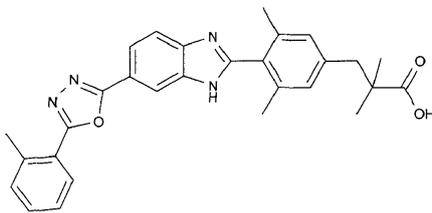
[1006] 100 mL rbf에 .090 g (.157 mmol)의 3-(3,5-디클로로-4-(6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르, 몇 방울의 아니솔 및 3 mL의 1,4-디옥산 중 4 M HCl을 첨가하였다. 자색 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 염기성 HPLC (ACN/.005 mM H₂O-NH₄OH, 2.5:7.5에서 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.78 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 3.07 (t,

J=7.33 Hz, 2 H) 7.75 (s, 2 H) 7.84 - 7.89 (m, 2 H) 7.99 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=8.46, 1.39 Hz, 1 H) 8.32 - 8.37 (m, 2 H) 8.56 (br. s., 1 H). MS (m/z) 515.0 M (+1), t_R = 1.19, 방법 10

[1007] 실시예 1-68

[1008] 3-(3,5-디메틸-4-[6-(5-o-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산



[1009] A. 2-[4-(2-메톡시카르보닐-2-메틸-프로필)-2,6-디메틸-페닐]-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산.

[1010] 7.6 g의 3,4-디아미노벤젠산을 실온에서 120 mL의 DMF에서 교반하였다. 이를 12.4 g의 3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (실시예 1-62의 중간체 A)로 처리한 후, 60 mL의 DMF 중 15 g의 옥손의 슬러리를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 60 mL의 물을 첨가하고, pH를 6으로 조정하였다. 추가 150 mL의 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 수집된 침전물을 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1011] B. 3-(3,5-디메틸-4-[6-(5-o-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르.

[1012] EDC (380 mg, 1.98 mmol) 및 HOBt (268 mg, 1.98 mmol)를 N₂하에 DMF (6 mL) 중 2-[4-(2-메톡시카르보닐-2-메틸-프로필)-2,6-디메틸-페닐]-3H-벤조이미다졸-5-카르복실산 (626 mg, 1.65 mmol) 및 2-메틸-벤조산 히드라이드 (248 mg, 1.65 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. LC/MS 결과 카르복실산이 사라진 후, 반응물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 물 (20 mL) 및 이어서 염수 (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DMF (6 mL)에 용해시키고, 버세스 시약 (1.18 g, 4.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 150 °C로 15분 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (25 mL)로 추출하였다. 유기상을 포화 NaHCO₃ (2 x 25 mL) 및 이어서 염수 (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (10-45% ACN/DCM)로 정제하여 표

제 화합물을 황색 오일로 수득하였다: (M+H)⁺ 495.3.

[1016] C. 3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-*o*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산.

[1017] 3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-*o*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (286 mg, 0.578 mmol)를 THF (2.9 mL)/MeOH (2.9 mL)에 용해하였다. 1 N NaOH (2.9 mL)를 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL) 중 NaOH (102 mg, 2.55 mmol)를 첨가하였다. LC/MS 결과 에스테르가 사라진 후, 반응물을 농축시켰다. 1 N HCl (5.4 mL)을 첨가하여 pH 1.5로 산성화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐 내 40 °C에서 건조시켰다. 고체를 DCM으로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다: (M+H)⁺ 481.0.

[1018] D. 3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-*o*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염.

[1019] 3-{3,5-디메틸-4-[6-(5-*o*-톨릴-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산 (162 mg, 0.337 mmol)을 EtOH (2 mL)에 현탁시키고, 1 N NaOH (337 uL)를 첨가하였다. EtOH (2 mL)를 첨가하고, 1.5시간 동안 50 °C로 가열하였다. 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 재현탁시키고, 용매를 증발시켰다. 고체를 진공 오븐 내 40 °C에서 건조시켜 표제 화합물을 황갈색 분말로 수득하였다.

1H NMR (400

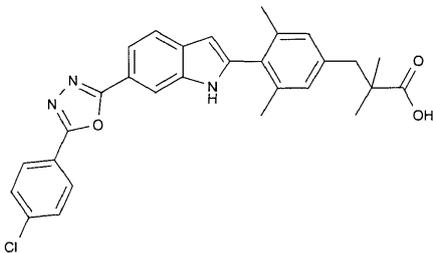
MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 2.15 (s, 6 H) 2.77 (s, 3 H) 2.86 (s, 2 H) 7.08 (s, 2 H) 7.40 - 7.55 (m, 3 H) 7.82 (br. s., 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.41 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 481.3.

[1020]

실시예 1-69

[1021]

[1022] 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산



[1023]

[1024] A. 2-(4-브로모메틸-3-니트로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸

[1025] 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 2.1 g (12.3 mmol)의 4-클로로벤조산 히드라지드, 3.20 g (12.3 mmol)의 4-브로모메틸-3-니트로 벤조산, 3.54 g (18.5 mmol)의 EDC 및 200 mL의 DCM을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반하였다. DCM의 2/3를 제거하고, 물을 첨가하고, 백색 고체를 여과 제거하고, Et₂O로 세척하여 3-니트로-4-브로모메틸-벤조산 N'-(4-클로로-벤조일)-히드라지드를 백색 고체로 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.99 (s, 1 H) 5.12 (s, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 2 H) 7.91 - 7.95 (m, 2 H) 7.96 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 1 H) 8.57 (dd, J=6.57, 1.77 Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H) 10.94 (dd, J=5.18, 0.88 Hz, 1 H). MS (m/z) 413.9 M (+1), t_R = 1.28, 방법 10.

[1026]

[1027] 500 mL 둥근-바닥 플라스크에 4.95 g (12.0 mmol)의 3-니트로-4-브로모메틸-벤조산 N'-(4-클로로-벤조일)-히드라지드, 6.09 g (36.0 mmol)의 DMC 및 100 mL의 DCE를 첨가하였다. 상기 담황색 용액에 6.70 mL (48.0 mmol)의 Et₃N을 5분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 암녹색 용액을 40 °C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 실리카 플러그 10-30% EtOAc/Hep 상에서 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

[1028] MS (m/z) 350.0 M (+1), 체류 시간 = 1.51, 방법 10.

[1029] B. 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐}-비닐)-3,5-디메틸-페닐]-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르.

[1030] 2-(4-브로모메틸-3-니트로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸 (894 mg, 2.27 mmol) 및 PPh₃ (656 mg, 2.50 mmol)을 DMF (13 mL)에서 합하고, N₂하에 4.5시간 동안 95 °C로 가열하였다. 3-(4-포르밀-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (실시예 1-62의 중간체 A, 675 mg, 2.72 mmol) 및 K₂CO₃ (627 mg, 4.54 mmol)을 첨가하고, 95 °C에서 6.5시간 동안 가열을 계속하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 반응물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (10-45% EtOAc/HEP)로 정제하여 황색 고체를 수득하였다: (M+H)⁺ 546.1.

[1031] C. 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르.

[1032] 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-2-니트로-페닐}-비닐)-3,5-디메틸-페닐]-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (245 mg, 0.449 mmol)를 트리에틸 포스파이트 (6 mL)에서 슬러리화하고, N₂하에 2시간 동안 160 °C로 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 크로마토그래피 (5-35% EtOAc/HEP)로 정제하여 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르를 황색 고체로 수득하였다: (M+H)⁺ 514.3.

[1033] D. 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산.

[1034] 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 메틸 에스테르 (262 mg, 0.510 mmol)를 MeOH (2.6 mL)/1 N NaOH (2.6 mL)에 현탁시키고, 3시간 동안 50 °C로 가열하였다. THF (2.6 mL)를 첨가하고, 15시간 동안 50 °C로 가열하였다. 물 (1 mL) 중 1 N NaOH (2.6 mL), THF (2.6 mL) 및 NaOH (225 mg, 5.63 mmol)를 첨가하였다. 에스테르가 LC/MS에 의해 관찰되지 않을 때까지 반응물을 50 °C에서 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰다. 1 N HCl을 사용하여 pH를 2로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 Et₂O로 세정하여 담황색 고체를 수득하였다: (M+H)⁺ 500.2.

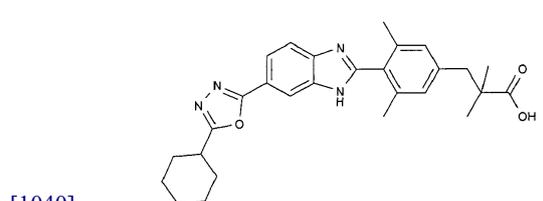
[1035] E. 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염.

[1036] 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산 (183 mg, 366 μmol)을 EtOH (2 mL)에 현탁시키고, 1 N NaOH (336 μL)를 서서히 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, N₂ 스트림하에 용매를 증발시켰다. 잔류물을 Et₂O/DCM에 재현탁시키고, N₂ 스트림하에 용매를 증발시켰다. 생성된 고체를 진공 오븐 내 40 °C에서 밤새 건조시켜 3-(4-{6-[5-(4-클로로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-인돌-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염을 황갈색 고체로 수득하였다:

[1037] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (s, 6 H) 2.08 (s, 6 H) 2.67 (s, 2 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.98 (s, 2 H) 7.64 - 7.87 (m, 4 H) 8.08 (s, 1 H) 8.13 - 8.24 (m, 2 H) 11.69 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 500.1.

[1038] 실시예 1-70

[1039] 3-{4-[6-(5-시클로헥실-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3,5-디메틸-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산



[1040] [1041] 표제 화합물의 제조는 실시예 1-68의 제조와 유사하였다. 시클로헥산카르복실산 히드라이드를 사용하였다. 3-

{4-[6-(5-시클로헥실-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-3,5-디메틸-페닐}-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염에 대한 스펙트럼 데이터:

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.11 (s, 6 H) 1.32 - 1.61 (m, 3 H) 1.66 - 1.83 (m, 3 H) 1.90 (dt, *J*=13.04, 3.33 Hz, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 7.08 (s, 2 H) 7.77 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.99 (dd, *J*=8.46, 1.52 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H); (M+H)⁺ 473.3.

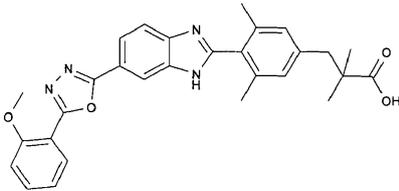
[1042]

실시예 1-71

[1043]

3-(4-{6-[5-(2-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산

[1044]



[1045]

표제 화합물의 제조는 실시예 1-68의 제조와 유사하였다. 2-메톡시벤조산 히드라지드를 사용하였다. 3-(4-{6-[5-(2-메톡시-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염에 대한 스펙트럼 데이터;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (s, 6 H) 2.07 (s, 6 H) 2.72 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 6.99 (s, 2 H) 7.17 (td, *J*=7.55, 0.95 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.63 (ddd, *J*=8.65, 7.26, 1.77 Hz, 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.89 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.99 (dd, *J*=7.70, 1.77 Hz, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 13.20 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 497.0.

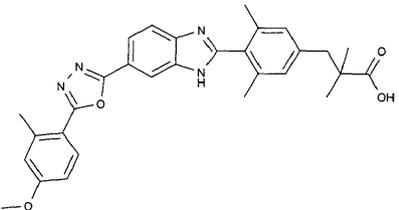
[1047]

실시예 1-72

[1048]

3-(4-{6-[5-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산

[1049]



[1050]

표제 화합물의 제조는 실시예 1-68의 제조와 유사하였다. 4-메톡시-2-메틸-벤조산 히드라지드를 사용하였다. 3-(4-{6-[5-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-1H-벤조이미다졸-2-일}-3,5-디메틸-페닐)-2,2-디메틸-프로피온산의 나트륨 염에 대한 스펙트럼 데이터;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (s, 6 H) 2.07 (s, 6 H) 2.71 (s, 5 H) 3.86 (s, 3 H) 6.95 - 7.08 (m, 4 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=8.72 Hz, 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 13.13 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 511.2.

[1052]

상기로부터, 본 발명의 특정 실시양태가 예시의 목적을 위해 본원에 기재되었지만, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않는 한 다양한 변형이 가능함을 알 것이다.

[1053]

따라서, 본 발명은 첨부된 청구항에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.

[1054]