



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0035402
(43) 공개일자 2024년03월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/06 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7044464
- (22) 출원일자(국제) 2022년07월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년12월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2022/051760
- (87) 국제공개번호 WO 2023/281271
국제공개일자 2023년01월12일
- (30) 우선권주장
2109946.0 2021년07월09일 영국(GB)
2202664.5 2022년02월25일 영국(GB)

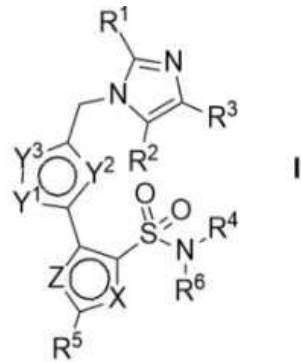
- (71) 출원인
바이코어 파마 아베
스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그 53
- (72) 발명자
피터슨, 나디아 나세르
스웨덴, 옉살라 에스이 75422, 엘취에이치 1403, 라비베겐 19
홀버그, 앤더스
스웨덴, 옉살라 에스이 753 12, 키르코가즈가탄 27
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 신규의 선택적 안지오텐신 II 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I의 제약학적 화합물이 제공되고:



여기서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, X 및 Z는 상세한 설명에 주어진 의미를 가지고, 이 화합물은 간질성 폐질환, 예컨대 특발성 폐섬유화증 및 유육종증을 포함한 자가면역 및/또는 섬유화성 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 9/04 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

C07D 413/06 (2013.01)

C07D 417/06 (2013.01)

(72) 발명자

라헤드, 마츠

스웨덴, 옘살라 에스이 752 39, 라비가탄 17

팩스, 토마스

스웨덴, 필른달 에스이-43183, 에이제트 바이오벤

처 허브, 에머리티 바이오

울슨, 벵트

스웨덴, 필른달 에스이-43183, 에이제트 바이오벤

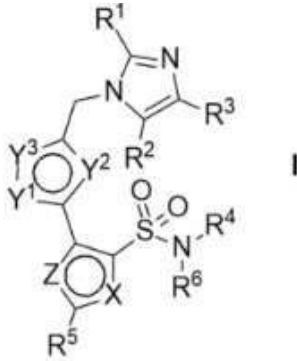
처 허브, 에머리티 바이오

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염:



여기서:

R¹은 H, 1개 이상의 할로젠 원자, CF₃ 또는 OR⁷으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

R² 및 R³는 독립적으로 H 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

Y¹은 -CH-, -CF-, -N-, -NH-, O 또는 S이고;

Y²는 -CH-, -CF-, -CH=CH-, -CF=CH-, -CH=CF-, -CF=CF-, -N-, -NH-, O 또는 S이고;

Y³는 -CH- 또는 -CF-이고,

단, Y¹ 및 Y²는 동일하지 않고;

R⁴는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬을 나타내며, 이들 각각의 알킬 부분은 1개 이상의 할로젠 원자 또는 -OH 기로 임의로 치환되고/거나 종결되거나, 또는

R⁴는 아릴, C₁₋₆ 알킬아릴, C₁₋₃ 알케닐아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알킬헤테로아릴, 또는 C₁₋₃ 알케닐헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠, CF₃, CF₃O-, -CN, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환되고;

R⁵는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬을 나타내며, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환되고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

X 및 Z는 독립적으로 CH=CH, CH, N, NH, O 또는 S를 나타내고,

단,

(a) X 및 Z는 동일하지 않고,

(b) X가 CH=CH를 나타낼 때, Z는 CH만을 나타낼 수 있고,

(c) Z가 CH=CH를 나타낼 때, X는 CH만을 나타낼 수 있음.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 tert-부틸 또는 2-히드록시프로판-2-일을 나타내는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 및 R^3 가 둘 모두 H를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 1개 이상의 할로젠 원자, CF_3 , -CN, Me 또는 메톡시로 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타내는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 이소부틸을 나타내는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 가 H를 나타내는 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 이 -CH-를 나타내고/거나, Y^2 가 -CH=CH-를 나타내고/거나, Y^3 가 -CH- 또는 -CF-를 나타내는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-트리플루오로메틸 피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-시아노피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-시아노피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메틸이속사졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸이속사졸-3-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(3-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

5-이소부틸-4'-((2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

4'-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

3-(4-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(3-플루오로-4-((2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(4-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(3-플루오로-4-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(4-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(4-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

5-이소부틸-3-(4-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

5-이소부틸-3-(4-((2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(4-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

3-(4-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약품으로 사용하기 위한 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 제약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하

여 포함하는 제약 제제.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환, 바이러스성 호흡기 감염 및/또는 그의 결과로서의 폐렴, 섬유화성 질환, 만성 신장 질환, 폐고혈압, 심부전 및/또는 심근경색의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 12

자가면역 질환, 바이러스성 호흡기 감염 및/또는 그의 결과로서의 폐렴, 섬유화성 질환, 만성 신장 질환, 폐고혈압, 심부전 및/또는 심근경색 치료용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 용도.

청구항 13

자가면역 질환, 바이러스성 호흡기 감염 및/또는 그의 결과로서의 폐렴, 섬유화성 질환, 만성 신장 질환, 폐고혈압, 심부전 및/또는 심근경색의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 질환이 간질성 폐질환인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 간질성 폐질환이 특발성 폐섬유화증 또는 유육종증인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 16

제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 류마티스 관절염 또는 전신 경화증인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 17

제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 만성 신장 질환이 당뇨병성 신장병인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 18

제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 폐고혈압이 폐동맥 고혈압인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 19

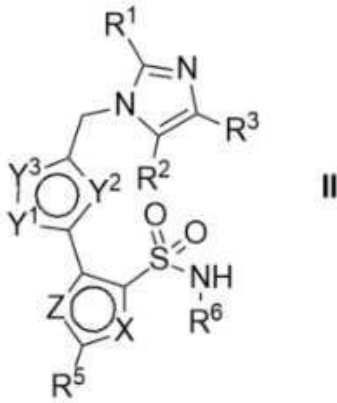
제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 심부전이 박출률 보존과 함께 발생하는 것인 화합물, 용도 또는 치료 방법.

청구항 20

제11항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 상기 바이러스성 호흡기 감염이 바이러스 유발 폐렴을 초래하는 것인 화합물, 용도, 또는 치료 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, 방법은 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물과의 반응을 포함하는 방법:



여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X, Z, Y^1 , Y^2 및 Y^3 는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고,



여기서 R^4 는 제1항, 제4항 또는 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, L은 적합한 이탈기를 나타냄.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 신규 제약학적으로 유용한 화합물, 특히 안지오텐신 II(Ang II) 효능제, 더 특히 Ang II 유형 2 수용체(이하 AT2 수용체)의 효능제, 및 특히 그 수용체에 선택적으로 결합하는 효능제인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 약제로서의 용도, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 그의 생성을 위한 합성 경로에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 프로테아제인 레닌은 그의 알려진 유일한 기질(안지오텐시노겐)을 절단하여 안지오텐신 I(Ang I)을 형성하고, 이것이 결국 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 기질 역할을 하여 Ang II를 형성한다. 내인성 호르몬 Ang II는 선형 옥타펩티드($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$)이며, 레닌 안지오텐신 시스템(RAS)의 활성 성분이다. 안지오텐신 II 유형 1(AT1) 수용체는 대부분의 장기에서 발현되며, Ang II의 병리학적 효과의 대부분을 담당하다고 믿는다.

[0005] 성인 개인을 대상으로 한 여러 연구는 Ang II 수용체 자극 후 반응 조절에서 AT2 수용체의 활성화가 AT1 수용체에 의해 매개되는 것과 반대되는 효과를 갖는다는 것을 입증하는 것으로 보인다. AT2 수용체는 또한 세포사멸 및 세포 증식 억제에 관여하는 것으로 나타났다(de Gasparo M et al., *Pharmacol. Rev.* (2000); **52**, 415-472). 더 최근에, AT2 수용체 효능제는 소화관 장애 예컨대 소화불량 및 과민성 대장 증후군, 뿐만 아니라 다발성 장기 부전의 치료 및/또는 예방에 잠재적 유용성을 갖는 것으로 나타났다(국제 특허 출원 WO 99/43339 참조). AT2 수용체의 효능제의 예상되는 약리학적 효과는 일반적으로 상기 de Gasparo M et al.의 문헌에 기재되어 있다.

[0006] 혈관 긴장도, 세포 성장, 염증 및 세포외 기질 합성에 대한 Ang II의 자극 효과는 주로 임의의 장기에서 AT1 수용체와 주로 커플링되는 반면, AT2 수용체의 기능은 손상된 조직에서 더 유력한 것으로 보이고, 수복 특성 및 AT1 수용체와 반대되는 특성을 발휘한다. 예를 들어, AT2 수용체는 근세포 비대 및 섬유화증의 감소와 관련하여 중요한 것으로 나타났다.

[0007] 간질성 폐질환(ILD)은 폐포 주변 조직이 상처를 입고/거나 두꺼워져서 호흡 과정을 억제하는 것이 특징인 간질에 영향을 미치는 폐질환의 그룹이다.

[0008] ILD는 대표적으로 기관지 및/또는 세기관지의 협착(폐쇄)이 특징인 폐쇄성 기도 질환(예를 들어 만성 폐쇄성 기

도 질환(COPD) 및 천식)과 다르다. ILD는 비정상적 치유 반응을 촉발하는 폐 부상으로 인해 야기될 수 있지만, 일부 경우에 이 질환들은 알려진 원인이 없다. ILD는 화학물질(규폐증, 석면증, 특정 약물), 감염(예를 들어 폐렴) 또는 다른 질환(예를 들어 류마티스 관절염, 전신 경화증, 근염 또는 전신 홍반성 루푸스)에 의해 촉발될 수 있다.

[0009] 가장 흔한 ILD는 특발성 폐섬유화증(IPF) 및 유육종증이며, 이들 둘 모두는 만성 염증 및 폐 기능 저하를 특징으로 한다.

[0010] 유육종증은 덩어리(육아종)를 형성하는 염증 세포의 집합을 특징으로 하는 원인불명의 질환으로, 종종 폐(뿐만 아니라 피부 및/또는 림프절, 하지만 임의의 장기가 영향을 받을 수 있음)에서 시작된다. 유육종증이 폐에 영향을 미치는 경우, 증상은 기침, 쌕쌕거림, 숨가쁨 및/또는 흉통을 포함한다.

[0011] 유육종증 치료는 환자-특이적이다. 대부분의 경우, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)로 대증 치료가 가능하지만, 폐 증상을 나타내는 것인 경우, 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손 또는 프레드니솔론), 항대사제 및/또는 단클론 항종양 괴사 인자 항체가 종종 사용된다.

[0012] IPF는 전 세계적으로 약 500만 명에게 영향을 미치는 원인불명 폐질환이다. 그것은 드문 경우에서 폐 이식을 제외하고는 근치적 치료 옵션을 갖지 않으며, 결과적으로 폐 기능의 만성적, 비가역적, 점진적 악화를 초래하고, 대부분의 경우 2 - 5년 이내에 사망에 이른다(생존기간 중앙값 2.5 내지 3.5년). IPF의 전반적인 예후는 좋지 않지만, 개별 환자의 진행 속도를 예측하는 것은 어렵다. IPF의 위험 요인은 연령, 남성 성별, 유전적 소인 및 흡연 이력을 포함한다. 연간 발생률은 100,000명당 5 - 16명이고, 유병률은 100,000명당 13 - 20명이며, 연령에 따라 극적으로 증가한다(King Jr TE *et al.*, *Lancet*(2011); **378**, 1949-1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.*(2012); **122**, 2756-2762). IPF는 폐에만 국한되고, 면역체계를 표적으로 하는 요법에 치료저항성이 있으며, 이는 그것을 전신 질환과 관련된 폐섬유화증과 구별시킨다.

[0013] IPF 환자는 보통 만성적이고 진행성인 운동성 호흡곤란 및 기침으로 인해 의학적 도움을 구한다. 폐 영상에서는 견인 기관지확장증, 두꺼워진 엽간 격막 및 흉막하 벌집모양을 전형적으로 드러낸다. 세 가지 소견이 모두 존재하고 전신 결합 조직 질환 또는 환경 노출의 증거가 없을 때, IPF 진단 가능성이 매우 높다. 명확한 진단은 보통 폐 생검에 의해 이루어지며 간질성 폐 질환에 경험이 있는 폐내과 전문의, 방사선 전문의 및 병리학자를 포함하는 다학문적 전문 팀을 요구한다.

[0014] IPF는 경증, 중등도 및 중증으로 정의되는 상이한 예후를 갖는 상이한 표현형을 보여준다. 경증 사례는 안정적 또는 느린 진행 경로를 따라서 환자가 의학적 조원을 구하는 데 때때로 수년이 걸린다. 가속 IPF는 훨씬 더 빠른 진행을 가져서 생존기간을 단축시키며, 보통 남성 흡연자인 환자 하위그룹에 영향을 미친다. IPF의 급성 악화는 질환이 급속히 나빠지는 것으로 정의되며, 이 하위집단의 환자는 매우 좋지 않은 결과를 가져서 단기적으로 높은 사망률을 가진다. IPF의 원인은 알려져 있지 않지만, 그것은 아마도 환경적 요인 및 유전적 요인의 상호작용으로 인해 발생하여 정상적인 복구보다는 섬유아세포에 의한 끊임없는 조직 리모델링을 초래하는 장애인 것으로 보이며; 발병기전은 염증보다는 주로 섬유화증에 의해 유발된다. 점점 증가하는 증거는 이 질환이 폐포 상피 세포 미세손상 및 세포사멸을 통해 개시되고, 인접한 상피 세포를 활성화하고, 종양과 유사한 방식으로 섬유아세포 및 근섬유아세포 집단의 확장을 담당하는 요인을 생성하는 줄기 또는 전구 세포를 유인한다는 것을 암시한다. 섬유아세포 병소는 폐 실질을 파괴하고 궁극적으로 폐 기능 상실을 초래하는 과도한 양의 세포외 기질을 분비한다.

[0015] 폐 기능(폐활량)의 연간 평균 감소율은 0.13 - 0.21 리터 범위 내이다. 증상은 진단보다 1 - 2년 정도 먼저 나타나고, 방사선학적 징후는 증상보다 먼저 나타날 수 있다(Ley B *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011); **183**, 431-440).

[0016] 전임상 모델 및 임상 시험에서 많은 치료 접근법 예컨대 항염증제, 면역조절제, 세포독성, 일반 항섬유화제, 항산화제, 항응고제, 항케모카인제, 항혈관신생 약물 뿐만 아니라 RAS 차단제, 엔도텔린 길항제 및 신티나필이 시험되었고, 이들은 모두 기본적으로 제한된 이익을 제공하거나 또는 이익을 전혀 제공하지 않는 것으로 나타났다(Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); **5**, 48-73).

[0017] IPF의 현재 치료는 산소 보충을 포함한다. 사용되는 약제는 피르페니돈 또는 닌테다닙을 포함하지만, 질환의 진행을 늦추는 데는 제한적인 성공만 거두었다. 또한, 이들 약물은 둘 모두 흔히 (주로 위장관) 부작용을 야기한다.

[0018] 앞서 언급한 모든 ILD(및 IPF) 약물 치료와 관련된 단점이 있으며, 더 안전하고/거나 더 효과적인 치료에 대한

실제 임상적 필요가 있다.

- [0019] 폐포 상피를 회복시키는 것이 IPF의 치료 효과로서 매우 바람직하므로, 줄기 세포 요법도 또한 시험되었다. 일부 전임상 연구는 폐 상피 세포 및 내피 세포로 분화할 수 있고, 이렇게 함으로써 폐 부상 및 섬유화증을 복구할 수 있는 다능성 줄기 세포의 사용에 대한 가능성을 보여주었다.
- [0020] 현재, 폐 이식이 IPF 환자의 생존율을 실질적으로 개선시키는 유일한 개입이다. 그러나, 합병증 예컨대 감염 및 이식 거부가 드물지 않다.
- [0021] 따라서 IPF에 대한 새로운 치료 전략의 개발이 중요하다. 따라서 미래의 근본적인 과제는 그 질환의 진행을 역전시키거나 또는 중단시킬 적절한 치료적 접근법을 개발하는 것이다.
- [0022] 미국 특허 출원 US 2004/0167176은 Ang II 수용체 효능제로서 유용한 트리시클릭 헤테로시클의 제조를 기재한다.
- [0023] CYP 450 억제제 감소된 선택적 AT2 수용체 효능제는 Mahalingam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2010); **18**, 4570-4590에 기재되어 있다.
- [0024] 인간 간 마이크로솜에서 안정성이 개선된 AT2 수용체 리간드의 합성을 위한 에스테르교환 방법은 Wannberg *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018); **28**, 519-522에 기재되어 있다.
- [0025] 특히, 국제 특허 출원 WO 2002/096883은 AT2 수용체 효능제로서 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 티오펜술폰아미드 및 유도체의 제조를 기재한다. 그 문헌(실시예 1)에 기재된 화합물 중에는 화합물 C21(*N*-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소부틸티오펜-2-술폰-아미드)이 있다. C21은 선택적 AT2 수용체 효능제로서 약 20개의 관련 유사체의 그룹에서 임상 개발을 위해 선택되었다. 그것은 현재 IPF를 포함한 AT2 수용체 관련 장애의 치료를 위한 임상 개발 단계에 있다(예를 들어 국제 특허 출원 WO 2016/139475 참조).
- [0026] C21은 또한 특히 뇌졸중, 척수 부상, 겸상 적혈구 질환, 근이영양증, 암 치료 관련 심장독성, 말초 신경병증 및 전신 경화증의 치료에 잠재적으로 유용한 것으로 권고된다(예를 들어 국제 특허 출원 WO 2004/046141, WO 2016/092329, WO 2016/107879, WO 2016/139475, WO 2017/221012, WO 2019/008393, 및 미국 특허 출원 US 2012/035232 참조).

발명의 내용

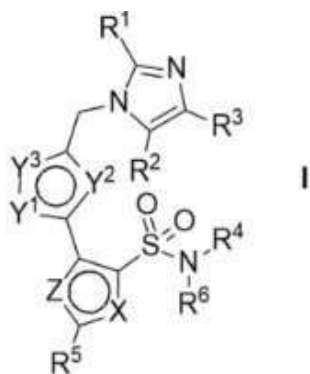
해결하려는 과제

- [0027] C21은 그것이 여러 시토크롬 P450 효소(CYP), 특히 CYP 2C9 및 CYP 3A4의 효력있는 억제제로서 잠재적으로 다른 약물의 대사에 영향을 미칠 뿐만 아니라 비활성 술폰아미드 대사산물로 빠르게 가수분해된다는 단점을 가진다는 것이 개발 과정에서 발견되었다. 따라서 대사적으로 안정하고/거나 CYP 효소의 억제를 덜 나타내는 효력있는 선택적 AT2 효능제를 개발하는 것이 근본적인 과제이다.

과제의 해결 수단

- [0028] 본원에서는 선택적 AT2 수용체 효능제일 뿐만 아니라 C21에 비해 더 효력있고/거나 대사 가수분해에 대해 상당히 개선된 안정성을 가지고/거나 CYP 효소의 억제를 덜 나타내는 이하에 정의되는 특정 화학 화합물을 제시한다.
- [0029] 발명의 설명

[0030] 본 발명의 제1 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0031]

[0032] 여기서:

[0033] R^1 은 H, 1개 이상의 할로젠 원자, CF_3 또는 OR^7 으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0034] R^2 및 R^3 는 독립적으로 H 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0035] Y^1 은 $-CH-$, $-CF-$, $-N-$, $-NH-$, O 또는 S이고;

[0036] Y^2 는 $-CH-$, $-CF-$, $-CH=CH-$, $-CF=CH-$, $-CH=CF-$, $-CF=CF-$, $-N-$, $-NH-$, O 또는 S이고;

[0037] Y^3 는 $-CH-$ 또는 $-CF-$ 이고,

[0038] 단, Y^1 및 Y^2 는 동일하지 않고;

[0039] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬을 나타내며, 이들 각각의 알킬 부분은 1개 이상의 할로젠 원자 또는 $-OH$ 기로 임의로 치환되고/거나 중결되거나, 또는

[0040] R^4 는 아릴, C_{1-6} 알킬아릴, C_{1-3} 알케닐아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬헤테로아릴, 또는 C_{1-3} 알케닐헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠, CF_3 , CF_3O- , $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고;

[0041] R^5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬을 나타내며, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환되고;

[0042] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0043] X 및 Z는 독립적으로 $CH=CH$, CH , N, NH, O 또는 S를 나타내고,

[0044] 단,

[0045] (a) X 및 Z는 동일하지 않고,

[0046] (b) X가 $CH=CH$ 를 나타낼 때, Z는 CH만을 나타낼 수 있고,

[0047] (c) Z가 $CH=CH$ 를 나타낼 때, X는 CH만을 나타낼 수 있고,

[0048] 이 화합물 및 염은 이하에서는 함께 "본 발명의 화합물"이라고 부른다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본 명세서를 해석할 목적으로, 다음 정의가 적용될 것이며, 적절한 경우 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함하며 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0050] 화합물은 Chemdoodle 8.1.0 프로그램에 의해 생성된 IUPAC 명명법에 따라 명명된다.

- [0051] 의심을 피하기 위해, 숙련자는 본원에서 본 발명의 특정 측면의 화합물(예컨대 앞서 정의한 화학식 I의 화합물을 언급하는 본 발명의 임의의 측면)에 대한 언급이 모든 구현에 및 그의 특정 특징에 대한 언급을 포함할 것이고, 이 구현에 및 특정 특징을 조합해서 취하여 본 발명의 추가 구현에 및 특징을 형성할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0052] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0053] 제약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태와 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기를 임의로 용매에서 또는 염이 불용성인 매질에서 반응시킨 후 표준 기술을 사용하여(예를 들어 진공에서, 동결건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매, 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한 관련 분야의 숙련된 자에게 알려진 기술을 사용하여 예컨대 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대 이온을 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 또 다른 반대 이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0054] 언급될 수 있는 특정 산 부가 염은 카르복실레이트 염 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 벤조에이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 말레에이트 등, 술포네이트 염 예컨대 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 등, 할라이드 염 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 등, 술페이트 및 포스페이트 염 예컨대 술페이트 또는 포스페이트 등을 포함한다.
- [0055] 언급될 수 있는 특정 염기 부가 염은 알칼리 금속(예컨대 Li, Na 및 K 염), 알칼리 토금속(예컨대 Mg 및 Ca 염), 또는 다른 금속(예컨대 Al 및 Zn 염), 및 아민 염기(예컨대 암모니아, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민)과 함께 형성된 염을 포함한다. 더 특히, 언급될 수 있는 염기 부가 염은 Mg, Ca, 및가장 특히, K 및 Na 염을 포함한다.
- [0056] 본 발명의 화합물은 고체로 존재할 수 있으며, 따라서 본 발명의 범위는 그의 모든 무정형, 결정질 및 부분 결정질 형태를 포함하고, 또한 오일로도 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 결정질 형태 및 부분 결정질 형태로 존재하는 경우, 이러한 형태는 용매화물을 포함할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0057] 본 발명의 화합물은 또한 용액(즉, 적합한 용매 중의 용액)으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 수용액으로 존재할 수 있으며, 이 경우 본 발명의 화합물은 수화물 형태로 존재할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있고, 달리 지시하지 않는 한, 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대해 E(*entgegen*) 및 Z(*zusammen*) 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 그러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0059] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다(특히 그의 단리를 허용할 만큼 충분한 안정성을 갖는 것).
- [0060] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학 및/또는 부분입체이성질(즉, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재함)을 나타낼 수 있다. 부분입체이성질체는 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체(즉, 거울상이성질체)는 통상적인 예를 들어 분별 결정화 또는 HPLC 기술을 사용하여 화합물의 라세미 또는 다른 혼합물을 분리함으로써 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 적절한 광학 활성 출발 물질로부터 라세미화 또는 에피머화를 야기하지 않는 조건 하에서(즉, '키랄 풀' 방법) 적절한 출발 물질을 나중에 적합한 단계에서 유도체화(즉, 예를 들어 호모키랄산을 사용한 동적 분할을 포함하는 분할 후, 통상적인 수단 예컨대 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체 유도체의 분리)에 의해 또는 적절한 키랄 시약 또는 키랄 촉매와의 반응에 의해 제거될 수 있는 '키랄 보조제'와 반응시킴으로써 얻을 수 있고, 이 방법들 및 공정들은 모두 숙련자에게 알려진 조건 하에서 수행될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0061] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로젠"은 본원에서 사용될 때 플루오린(F), 염소(Cl), 브로민(Br) 및 아이오딘(I)을 포함한다. 마찬가지로, 용어 "할로"는 혹시라도 본원에서 사용되면 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.
- [0062] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 정의된 C₁₋₆ 알킬 기(예를 들어 C₁₋₄ 알킬 기), C₂₋₄ 알킬 기 및 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋

₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아릴, C₁₋₃ 알케닐아릴, C₁₋₆ 알킬헥테로아릴 및 C₁₋₃ 알케닐헥테로아릴 기의 알킬 부분은 직쇄일 수 있거나, 또는 충분한 수(즉, 적절하다면 최소 2 또는 3개)의 탄소 원자가 있을 때는 분지쇄일 수 있고/거나 시클릭(예를 들어 C₃₋₆ 시클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 있을 때, 이러한 기는 또한 부분 시클릭(예를 들어 C₄₋₆ 부분 시클로알킬 기를 형성함)일 수도 있다. 예를 들어, 언급될 수 있는 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 마찬가지로, 언급될 수 있는 부분-시클릭 알킬 기(이것은 "부분-시클로알킬" 기라고도 부를 수 있음)는 시클로프로필 메틸을 포함한다. 충분한 수의 탄소 원자가 있을 때, 이러한 기는 또한 멀티시클릭(예를 들어 바이시클릭 또는 트리시클릭) 및/또는 스피로시클릭일 수 있다.

[0063] 알킬 기 및 알콕시 기는 충분한 수(즉, 최소 3개)의 탄소 원자가 있을 때 불포화될 수 있고, 따라서 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다.

[0064] 언급될 수 있는 특정 알킬 기는 직쇄(즉, 분지형 및/또는 시클릭이 아님) 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, C₁₋₆ 알킬 기 및 C₁₋₆ 알콕시 기의 알킬 부분은 *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸; 프로필, 예컨대 *n*-프로필, 2-메틸프로필 또는 이소프로필; 에틸; 및 메틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0065] 의심을 피하기 위해, C₁₋₆ 알킬 기 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아릴, C₁₋₃ 알케닐아릴, C₁₋₆ 알킬헥테로아릴 및 C₁₋₃ 알케닐헥테로아릴 기의 알킬 부분의 부착점은 이러한 기들의 알킬 부분을 통해서 이루어진다.

[0066] 의심을 피하기 위해, 알콕시 기는 그 기의 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 알콕시알킬 기는 그 기의 알킬 부분을 통해서 분자의 나머지 부분에 부착된다.

[0067] 달리 명시하지 않는 한, 알콕시는 0-알킬 기를 지칭하고, 여기서 용어 "알킬"은 위에 제공된 의미(들)을 가진다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 헥테로원자에 대한 언급은 관련 분야의 숙련자가 이해하는 바와 같은 보통의 의미를 가질 것이다. 언급될 수 있는 특정 헥테로원자는 인, 셀레늄, 규소, 붕소, 산소, 질소 및 황(예를 들어 산소, 질소 및 황, 예컨대 산소 및 질소)을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용될 수 있는 바와 같이, "헥테로아릴"(이것은 또한 헥테로방향족이라고도 부를 수 있음) 고리 또는 기에 대한 언급은 하나 이상의 헥테로원자(예컨대 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헥테로원자)를 함유하는 헥테로방향족 기를 지칭할 수 있다. 이러한 헥테로아릴 기는 1개, 2개 또는 3개의 고리를 포함할 수 있으며, 그 중 적어도 하나는 방향족이다(이 방향족 고리(들)는 1개 이상의 헥테로원자를 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다). 헥테로아릴/헥테로방향족 기의 치환체는 적절한 경우 헥테로원자를 포함하는 고리 시스템의 임의의 적합한 원자(예를 들어 적합한 N 원자)에 위치할 수 있다.

[0070] 헥테로아릴/헥테로방향족 기의 부착점은 (적절한 경우) 헥테로원자를 포함하는 고리 시스템의 임의의 원자를 통해서 이루어질 수 있다. 바이시클릭 헥테로아릴/헥테로방향족 기는 1개 이상의 추가 방향족 또는 비방향족 헥테로시클릭 고리에 융합된 벤젠 고리를 포함할 수 있으며, 이 경우 폴리시클릭 헥테로아릴/헥테로방향족 기의 부착점은 벤젠 고리 또는 헥테로아릴/헥테로방향족 또는 헥테로시클릭 고리를 포함하는 임의의 고리를 통해서 이루어질 수 있다.

[0071] 의심을 피하기 위해, 숙련자는 본 발명의 화합물의 일부를 형성할 수 있는 헥테로아릴 기가 관련 분야의 숙련자에게 알려진 바와 같이 화학적으로 얻을 수 있는 것임을 이해할 것이다. 다양한 헥테로아릴 기, 예컨대 피리딘, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 이미다조피리미디닐, 이미다조티아졸릴, 티에노티오펜, 트리아지닐, 피리미디닐, 푸로피리디닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 피라지닐, 피라조로피리미디닐, 인다졸릴, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤조이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴 및 푸리닐이 관련 분야의 숙련자에게 잘 알려질 것이다.

[0072] 의심을 피하기 위해, 헥테로아릴/헥테로방향족 기의 옥사이드(예를 들어 N-옥사이드)도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0073] 위에서 언급한 바와 같이, 헥테로아릴은 하나의 고리가 방향족인(다른 것은 방향족일 수도 있고 아닐 수도 있는) 폴리시클릭(예를 들어 바이시클릭) 기를 포함한다. 따라서, 언급될 수 있는 다른 헥테로아릴 기는 벤조

[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[d]이소티아졸, 3,4-디히드로벤즈[1,4]옥사지닐, 디히드로벤조티오펜닐, 인돌리닐, 5H, 6H, 7H-피콜로[1,2-b]피리미디닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 티오크로마닐 등 같은 기를 포함한다.

[0074] 본원에서 사용될 수 있는 바와 같이, 용어 "아릴"은 C_{6-14} (예를 들어 C_{6-10}) 방향족 기를 지칭할 수 있다. 이러한 기는 모노시클릭 또는 바이시클릭일 수 있고, 바이시클릭인 경우 전체적으로 또는 부분적으로 방향족일 수 있다. 언급될 수 있는 C_{6-10} 아릴 기는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 인다닐 등(예를 들어 페닐, 나프틸 등)을 포함한다.

[0075] 방향족 기는 방향족성을 허용하기 위해 적합한 수의 이중 결합을 포함하는 시클릭 기로 묘사될 수 있다.

[0076] 숙련자는 본 발명의 화합물의 일부를 형성할 수 있는 아릴 기가 관련 분야의 숙련자에게 알려진 바와 같이 화학적으로 얻을 수 있는 것임을 이해할 것이다.

[0077] 의심을 피하기 위해, 아릴 기 상의 치환체의 부착점은 고리 시스템의 임의의 적합한 탄소 원자를 통해서 이루어질 수 있다.

[0078] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 가지는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한 본 발명의 동위원소 표시된 화합물을 포함한다. 본원에 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범위 내에서 고려된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 중수소화된 화합물, 즉 1개 이상의 수소 원자가 수소 동위원소 중수소로 대체된 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0079] 본 발명의 화합물에서 2개 이상의 치환체의 정체가 동일할 수 있는 경우, 각각의 치환체의 실제 정체는 어떤 방식으로든 상호의존적이지 않다. 예를 들어, 2 개 이상의 할로 기가 존재하는 상황에서, 그 기들은 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다(예를 들어 2개의 클로로 기 또는 1개의 플루오로 및 1개의 클로로 기). 마찬가지로, 2개 이상의 알킬 기가 존재하는 경우, 문제의 기들은 탄소 원자 수 면에서 및/또는 그들이 선형인지 분지형인지 불포화인지 또는 그렇지 않은지의 면에서 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0080] 또한, 치환체 자체가 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다고 명시될 때(예를 들어 할로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환된 부틸), 이들 치환체는 가능한 경우 동일한 또는 상이한 원자 상에 위치할 수 있다. 이러한 임의적 치환체는 임의의 적합한 수로 존재할 수 있다(예를 들어 관련된 기는 1개 이상의 이러한 치환체, 예컨대 1개의 이러한 치환체로 치환될 수 있다).

[0081] 본원에서 기가 임의로 치환된다고 부르는 경우, 이러한 임의적 치환체가 존재하지 않을 수 있다(즉, 이러한 임의적 치환체에 대한 언급이 제거될 수 있음)는 것이 구체적으로 고려되고, 이 경우 임의로 치환된 기는 비치환된 것이라고 부를 수 있다.

[0082] 달리 명시하지 않는 한, 치환체(임의적이든 그렇지 않은)는 그들이 부착될 수 있는 기의 어느 지점에나 위치할 수 있다. 이와 관련하여, 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 (예를 들어) 알킬 및 알콕시 기는 또한 이러한 치환체에 의해 종결될 수 있다(이것은 예를 들어 알킬 또는 알콕시 사슬의 말단에 위치하는 것을 의미함).

[0083] 의심을 피하기 위해, 화학식 I의 화합물에서 2개 이상의 치환체의 정체가 동일할 수 있는 경우, 각각의 치환체의 실제 정체는 어떤 방식으로든 상호의존적이지 않다. 예를 들어, R^2 및 R^3 가 둘 모두 C_{1-6} 알킬인 상황에서, 문제의 C_{1-6} 알킬 기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0084] 숙련자는 본 발명의 주제인 본 발명의 화합물이 얻을 수 있는 것, 즉 안정한 형태로 제조될 수 있는 것을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은 예를 들어 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견딜 수 있을 만큼 충분히 견고한 화합물을 포함한다.

[0085] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

[0086] R^1 은 H 또는 1개 이상의 할로젠 원자, CF_3 또는 OR^7 으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기(예컨대 메틸, 에틸, 프로필(예를 들어 이소프로필, 시클로프로필) 또는 부틸(예를 들어 n-부틸 또는 tert-부틸))를 나타내고;

[0087] R^2 및 R^3 가 독립적으로 H 또는 최대 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 기(예컨대 메틸, 에틸, 프로필

(예를 들어 *n*-프로필) 또는 부틸(예를 들어 *n*-부틸))(예를 들어 $\text{CH}_2\text{CHClCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 또는 CH_2CF_3)을 나타내고;

- [0088] Y^1 은 -CH- 또는 -CF-를 나타내고;
- [0089] Y^2 는 -CH=CH-, -CF=CH- 또는 -CH=CF-를 나타내고;
- [0090] X 또는 Z 중 하나는 -CH=CH-를 나타내고, 다른 하나는 -CH-를 나타내거나, 또는 X 또는 Z 중 하나는 O 또는 S를 나타내고, 다른 하나는 -CH- 또는 N을 나타내고;
- [0091] R^4 는 C_{1-4} 알킬 기(예컨대 에틸, 프로필(예를 들어 *n*-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸(예를 들어 *tert*-부틸, 이소부틸 또는 *n*-부틸)), 아릴(예를 들어 페닐), 헤테로아릴, C_{1-3} 알킬아릴 또는 C_{1-3} 알킬헤테로아릴을 나타내고, 이들 각각은 1개 이상의 할로젠(예컨대 F, Cl 또는 Br), CF_3 , -CN, C_{1-6} 알킬(예를 들어 메틸) 및 C_{1-6} 알콕시(예를 들어 메톡시)로 임의로 치환되고;
- [0092] R^5 는 C_{1-4} 알킬 기(예컨대 메틸, 에틸, 프로필(예를 들어 *n*-프로필) 또는 부틸(예를 들어 이소부틸))을 나타내고;
- [0093] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 메틸, 에틸 또는 프로필(예를 들어 *n*-프로필)을 나타낸다.
- [0094] 본 발명의 더 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:
- [0095] R^1 은 H, CF_3 또는 OR^7 으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 *tert*-부틸을 나타내고;
- [0096] R^2 및 R^3 는 독립적으로 H 또는 메틸을 나타내고;
- [0097] Y^1 은 -CH-를 나타내고;
- [0098] Y^2 는 -CH=CH-를 나타내고;
- [0099] X는 -CH=CH-, O 또는 S를 나타내고;
- [0100] Z는 -CH- 또는 N을 나타내고;
- [0101] R^4 는 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리다진, 트리아진, 피라진, 및 더 바람직하게는 피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴을 나타내고, 이들 각각은 1개 이상의 F, Cl, Br, CF_3 , -CN, Me 또는 메톡시로 임의로 치환되고;
- [0102] R^5 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸 또는 이소부틸을 나타내고;
- [0103] R^6 는 H 또는 메틸을 나타내고;
- [0104] R^7 은 H를 나타낸다.
- [0105] 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:
- [0106] R^1 은 *tert*-부틸 또는 2-히드록시프로판-2-일을 나타내고;
- [0107] R^2 및 R^3 는 둘 모두 H를 나타내고;
- [0108] X는 -CH=CH-를 나타내고;
- [0109] Z는 -CH-를 나타내고;
- [0110] R^4 는 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리다진, 트리아진, 피라진 및 더 바람직하게는 피리미딘 군으로부터 선택되는 헤테로아릴을 나타내고, 이들 각각은 1개 이상의 F, Cl, Br, CF_3 , -CN, Me 또는 메톡시로 임의로 치환되며, 피리미딘-2-일, 5-클로로피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 5-브로모피리미딘-2-일, 5-트리플루오로메틸피

리미딘-2-일, 5-시아노피리미딘-2-일, 5-메톡시피리미딘-2-일, 5-메틸피리미딘-2-일, 4,5-디메틸옥사졸-2-일, 6-메톡시피리다진-3-일, 4-메톡시피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일, 5-메틸이속사졸-3-일, 4,5-디메틸이속사졸-3-일, 3-메톡시피라진-2-일, 4-메톡시피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시피리미딘-5-일, 4,5-디메틸옥사졸-2-일, 6-메톡시피리다진-3-일, 5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일; 티아졸-2-일을 포함하고;

[0111] R^5 는 이소부틸을 나타내고;

[0112] R^6 는 H를 나타낸다.

[0113] 본 발명의 다른 특허 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

[0114] R^1 은 tert-부틸을 나타내고;

[0115] Y^1 은 -CH-를 나타내고;

[0116] Y^2 는 -CH=CH-를 나타내고;

[0117] Y^3 는 -CH- 또는 -CF-를 나타내고;

[0118] X는 -CH=CH- 또는 S를 나타내고;

[0119] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

[0120] R^1 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필을 나타내고;

[0121] R^2 및 R^3 는 둘 모두 H를 나타내고;

[0122] Y^1 은 -CH-를 나타내고;

[0123] Y^2 는 -CH=CH-를 나타내고;

[0124] Y^3 는 -CF-를 나타내고;

[0125] X는 -CH=CH- 또는 S를 나타내고;

[0126] Z는 -CH-를 나타내고;

[0127] R^4 는 피리미딘-2-일을 나타내고;

[0128] R^5 는 이소부틸을 나타내고;

[0129] R^6 는 H를 나타낸다.

[0130] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

[0131] X가 S를 나타내고 Z가 -CH-를 나타내는 경우, R^1 은 메틸 또는 에틸을 나타내고;

[0132] X가 -CH=CH-를 나타내고 Z가 -CH-를 나타내는 경우, R^1 은 메틸 또는 이소프로필을 나타낸다.

[0133] 따라서, 언급될 수 있는 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

[0134] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

[0135] 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

[0136] 4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

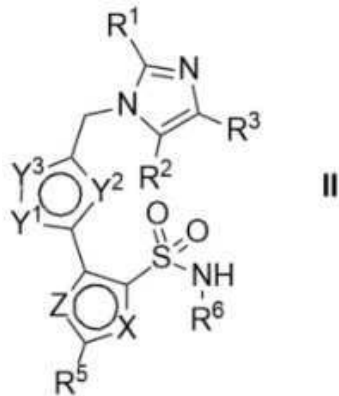
[0137] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰

아미드,

- [0138] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0139] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0140] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0141] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0142] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-시아노피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0143] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0144] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0145] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0146] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0147] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0148] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-시아노피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0149] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0150] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0151] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0152] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0153] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0154] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0155] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메틸이속사졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0156] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸이속사졸-3-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0157] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(3-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0158] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,

- [0159] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0160] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0161] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0162] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0163] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0164] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0165] 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0166] 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0167] 4'-((2-에틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0168] 4'-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0169] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0170] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0171] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0172] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0173] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0174] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0175] 5-이소부틸-4'-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0176] 4'-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0177] 5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0178] 4'-((2-에틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0179] 4'-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0180] 4'-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드,
- [0181] 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0182] 3-(3-플루오로-4-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,

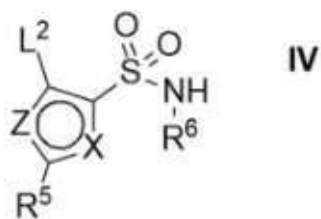
- [0183] 3-(4-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0184] 3-(3-플루오로-4-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0185] 3-(4-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0186] 3-(4-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0187] 5-이소부틸-3-(4-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0188] 5-이소부틸-3-(4-((2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0189] 3-(4-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드,
- [0190] 3-(4-((2-시클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드.
- [0191] IUPAC 명칭은 Chemdoodle 8.1.0 프로그램에서 생성되었다.
- [0192] 본 발명의 더 바람직한 화합물은 이하에 기재되는 실시예의 화합물을 포함한다.
- [0193] 화학식 I의 화합물은 관련 분야의 숙련자에게 잘 알려진 기술에 따라서, 예를 들어 이하에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0194] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염을 예를 들어 대략 실온 또는 그 초과(예를 들어 최대 90-140℃)에서 적합한 용매(예를 들어 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디옥산) 및/또는 적합한 염기(예를 들어 탄산칼륨, 트리에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘) 존재 하에서 임의로 아이오딘화구리(I) 및/또는 적합한 염기(예를 들어 *N,N'*-디메틸에틸렌 디아민, 피롤리디노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 또는 이들의 혼합물) 존재 하에, 마이크로파 조사 하에서 반응시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다:



- [0195]
- [0196] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X 및 Z 는 앞서 정의한 바와 같고,

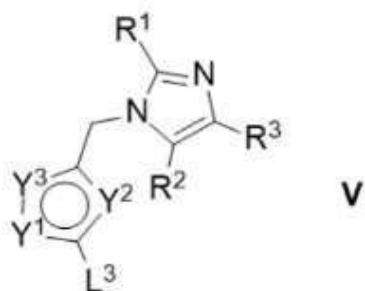


- [0197]
- [0198] 여기서 R^4 는 앞서 정의한 바와 같고, L^1 은 적합한 이탈기(예를 들어 할로 기 예컨대 클로로 또는 브로모)이다.
- [0199] 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 *N*-보호된 유도체와 하기 화학식 V의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0200]

[0201] 여기서 X, Z, R⁵ 및 R⁶는 앞서 정의한 바와 같고, L²는 적합한 교차 커플링 기를 나타내고,

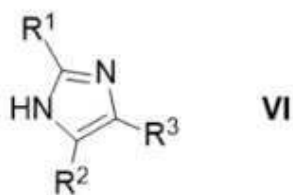


[0202]

[0203] 여기서 R¹, R², R³, Y¹, Y² 및 Y³는 앞서 정의한 바와 같고, L³는 적합한 교차 커플링 기를 나타낸다.

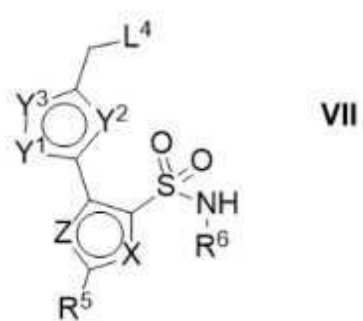
[0204] 상기 커플링 반응은 바람직하게는 스즈키 반응이고, 따라서 표준 스즈키 조건 하에서 수행될 수 있으며, 이는 L² 및 L³ 중 하나가 적합한 스즈키 교차 커플링 기(또는 '파트너'), 즉 보론산(-B(OH)₂) 또는 MIDA 보로네이트(예를 들어 5-메틸-3,7-디옥소-2,8-디옥사-5-아조니아-1-보라누이다바이시클로[3.3.0]옥탄-1-일) 및 할로 기, 예를 들어 아이오도 또는 브로모 중 어느 하나를 나타내고, 다른 하나는 다른 하나의 기를 나타낸다. 이 반응에는 예를 들어 적절한 커플링 촉매 시스템(예를 들어 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄, Pd(PPh₃)₄ 또는 Pd(OAc)₂/리간드와의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(여기서 리간드는 예를 들어 PPh₃, P(o-Tol)₃ 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있음)) 및 적합한 염기(예를 들어 수소화나트륨, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민), 뿐만 아니라 적합한 용매 시스템(예를 들어 톨루엔, 에탄올, *m*-부탄올, 디메톡시메탄, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디옥산 또는 이들의 혼합물)의 존재를 포함하는 표준 스즈키 조건이 적용될 수 있다. 이 반응은 실온 초과에서(예를 들어 사용되는 용매 시스템의 환류 온도에서) 수행될 수 있다. 이 반응은 마이크로파 조사 하에 실온 초과에서 수행될 수 있다. 화학식 IV의 화합물의 보호된 버전이 사용되는 경우, 이 반응 후에 예를 들어 이하에 기재된 바와 같이 표준 조건 하에서 SO₂NH-기의 탈보호가 수행될 수 있다. 또한 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응 후에 이렇게 형성된 중간체와 적합한 산의 반응이 수행되어 산 부가 염, 또는 더 바람직하게는 그의 N-보호된 버전을 형성할 수 있다. 적합한 산 부가 염은 푸마레이트, 트리플루오로아세트레이트 및 옥살레이트 염을 포함한다.

[0205] 화학식 II의 화합물은 대안적으로 하기 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 N-보호된 유도체를 예를 들어 대략 실온에서 또는 실온 미만에서 적합한 염기(예를 들어 피리딘) 및 적절한 유기 용매(예를 들어 톨루엔) 존재 하에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0206]

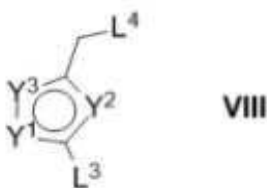
[0207] 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 는 앞서 정의한 바와 같고,



[0208]

[0209] 여기서 R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X 및 Z 는 앞서 정의한 바와 같고, L^4 는 적합한 이탈기(예컨대 특히 브로모)를 나타냄. 화학식 VII의 화합물의 보호된 버전이 사용되는 경우, 이 반응 후에 예를 들어 이하에 기재되는 바와 같이 표준 조건 하에서 SO_2NH -기의 탈보호가 수행될 수 있다. 추가로, 화학식 II의 화합물은 이러한 방식으로, 예를 들어 특히 영국 특허 출원 GB 2281298에 기재된 방법에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

[0210] 화학식 V의 화합물은 표준 기술, 예를 들어 앞서 정의한 바와 같은 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 VIII의 화합물을 예를 들어 적합한 염기(예를 들어 수소화나트륨) 및 적절한 용매(예를 들어 디메틸포름아미드) 존재 하에 실온에서 또는 실온 미만에서(예를 들어 0°C에서) 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0211]

[0212] 여기서 L^3 , L^4 , Y^1 , Y^2 및 Y^3 는 앞서 정의한 바와 같음.

[0213] 화학식 VII의 화합물은 관련 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 그것은 특히 미국 특허 번호 5,312,820, 영국 특허 출원 GB 2281298, 및/또는 국제 특허 출원 WO 02/096883에 기재된 방법에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

[0214] 화학식 IV의 화합물은 관련 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 그것은 특히 국제 특허 출원 WO 02/096883에 기재된 방법에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있다.

[0215] 화학식 III, IV, VI 및 VIII의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 알려져 있거나, 또는 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 쉽게 입수가능한 출발 물질로부터 본원에 기재된 공정과 유사하게 또는 표준 기술에 따라서 통상적인 합성 절차에 의해 얻을 수 있다.

[0216] 관련 분야의 숙련자는 위에서 및 이하에서 기재된 공정에서 중간체 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0217] 보호하는 것이 바람직한 작용기는 술폰아미도, 아미도, 아미노 및 알데히드를 포함한다. 술폰아미도, 아미도 및 아미노의 적합한 보호기는 *tert*-부틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐(Teoc) 또는 *tert*-부틸을 포함한다. 알데히드의 적합한 보호기는 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 및 디올, 예컨대 1,3-프로판디올, 또는 바람직하게는, 1,2-에탄디올(시클릭 아세탈을 형성함)을 포함한다. 작용기의 보호 및 탈 보호는 위에서 언급된 반응식의 반응 전 또는 후에 일어날 수 있다.

[0218] 보호기는 관련 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고 이하에 기재되는 기술에 따라 적용될 수 있고 제거될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 보호된 화합물/중간체는 표준 탈보호 기술을 사용하여 보호되지 않은 화합물로 화학적으로 전환될 수 있다. 관여된 화학의 유형은 보호기의 필요 및 유형 뿐만 아니라 합성을 달성하는 순서에 영향을 줄 것이다. 보호기의 사용은 "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1999)에 충분히 기재되어 있고, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다.

- [0219] **의학적 및 제약학적 용도**
- [0220] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 및 따라서 그를 포함하는 조성물 및 키트는 그것이 약리학적 활성을 가지고/거나 경구 또는 비경구 투여 후 체내에서 대사되어 약리학적 활성을 갖는 화합물을 형성하기 때문에 유용하다.
- [0221] 따라서, 본 발명의 추가 측면에 따르면, 제약품으로 사용하기 위한(또는 의약에 사용하기 위한) 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물이 제공된다.
- [0222] 특히, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체의 효능제이다. 따라서 본 발명의 화합물은 Ang II의 내인성 생성이 부족한 조건에서 및/또는 AT2 수용체 활성의 증가가 요망되거나 또는 요구되는 경우에 유용할 것으로 예상된다.
- [0223] 보다 특히, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체의 효능제이고, 특히 예를 들어 아래에 기재된 시험에서 입증될 수 있는 바와 같이 그 하위-수용체의 선택적(AT1 수용체에 비해) 효능제이다.
- [0224] AT2 수용체 효능제는 AT2 수용체를 완전히 활성화하는 것 및 부분적으로 활성화하는 것을 포함한다. 따라서 본 발명의 화합물은 AT2 수용체에 선택적으로 결합할 수 있고, AT2 수용체에서 효능제 활성을 나타낼 수 있다. AT2 수용체에 "선택적으로 결합"하는 화합물은 주어진 농도에서 관련 화합물의 친화도 비(AT2:AT1)가 적어도 50:1, 예컨대 적어도 100:1, 바람직하게는 적어도 1000:1인 것을 포함한다.
- [0225] 본 발명의 화합물은 AT2 수용체가 발현되고 그의 자극이 요망되거나 또는 요구되는 조건에서 유용할 것으로 추가로 예상된다.
- [0226] 이러한 점에서, 본 발명의 화합물은 혈관수축, 섬유화증, 세포 성장 및/또는 분화 증가, 심장 수축성 증가, 심혈관 비대 증가, 및/또는 체액 및 전해질 보유 증가를 특징으로 하는 질환, 뿐만 아니라 피부 장애 및 근골격계 장애의 치료에 권고된다.
- [0227] 본 발명의 화합물은 또한 트롬복산 수용체 활성을 나타낼 수 있다. 이러한 점에서, 본 발명의 화합물은 혈소판 활성화 및/또는 응집에 대한 억제 효과(및 따라서 예를 들어 항혈전 효과)를 가질 수 있고/거나, 혈관수축 및/또는 기관지수축을 치료적 방식으로 감소시킬 수 있다.
- [0228] 본 발명의 화합물은 스트레스 관련 장애의 치료에 및/또는 미세순환 및/또는 점막 보호 메커니즘의 개선에 추가로 권고된다.
- [0229] 따라서, 본 발명의 화합물은 위에 지시된 바와 같이 특징화될 수 있는 예를 들어 위장관, 심혈관계, 호흡기, 신장, 눈, 여성 생식계(배란) 및 중추 신경계(CNS)의 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.
- [0230] 언급될 수 있는 위장관 장애는 식도염, 바렛 식도, 위궤양, 십이지장 궤양, 소화불량(비궤양성 소화불량 포함), 위식도 역류, 과민성 대장 증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 궤장염, 간 장애(예컨대 간염), 당뇨병 질환, 다발성 장기 부전(MOF) 및 패혈증을 포함한다. 언급될 수 있는 다른 위장 장애는 구강건조증, 위염, 위마비, 위산과다, 담도 장애, 코엘리시아(coelicia), 크론병, 궤양성 대장염, 설사, 변비, 산통, 연하곤란, 구토, 메스꺼움, 소화불량 및 쇼그렌 증후군을 포함한다.
- [0231] 언급될 수 있는 호흡기 장애는 염증성 장애, 예컨대 천식, 폐쇄성 폐질환(예컨대 만성 폐쇄성 폐질환), 폐렴, 폐고혈압 및 성인 호흡 곤란 증후군을 포함한다.
- [0232] 언급될 수 있는 신장 장애는 신부전, 신장염 및 신장 고혈압을 포함한다.
- [0233] 언급될 수 있는 눈 장애는 당뇨병성 망막병증, 조기 망막병증 및 망막 미세혈관화를 포함한다.
- [0234] 언급될 수 있는 여성 생식계통 장애는 배란 기능 이상을 포함한다.
- [0235] 언급될 수 있는 심혈관 장애는 고혈압, 심장 비대, 심부전(박출물이 보존된 심부전 포함), 동맥경화증, 동맥 혈전증, 정맥 혈전증, 내피 기능 이상, 내피 병변, 풍선확장후 협착증, 혈관신생, 당뇨병 합병증, 미세혈관 기능 이상, 협심증, 심부정맥, 간헐성 파행증, 자간전증, 심근경색, 재경색, 허혈성 병변, 발기부전 및 신생내막 증식을 포함한다.
- [0236] 언급될 수 있는 CNS 장애는 인지 기능 이상, 음식 섭취(배고픔/포만감) 및 갈증의 기능 이상, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌색전증 및 뇌경색, 다발성 경화증(MS), 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함한다.
- [0237] 본 발명의 화합물은 또한 성장 대사 및 증식의 조절에서, 예를 들어 노화, 비대성 장애, 전립선 비대증, 자가면

역 장애(예를 들어 관절염, 예컨대 류마티스 관절염 또는 전신홍반루푸스), 건선, 비만, 신경 재생, 폐양 치유, 지방조직 과형성, 줄기 세포 분화 및 증식의 억제, 섬유화성 장애, 암(예를 들어 위장관(식도 또는 위 포함), 전립선, 유방, 간, 신장 내 또는 그의 암, 뿐만 아니라 림프암, 폐암, 난소암, 췌장암, 혈액 악성종양 등), 세포사멸, 종양(일반적으로) 및 비대, 당뇨병, 신경 병변 및 장기 거부 치료에서 유용할 수 있다.

- [0238] 본 발명의 화합물은 또한 뇌졸중, 척수 부상, 겸상 적혈구 질환, 근이영양증, 암 치료 관련 심장독성, 말초 신경병증 및 특히 전신 경화증의 치료에 유용하다.
- [0239] 본 발명의 화합물은 ILD, 예컨대 유육종증 또는 섬유화증, 더 구체적으로는 폐섬유화증 및 특히 IPF, 뿐만 아니라 ILD를 촉발할 수 있는 병태, 예컨대 전신 경화증, 류마티스 관절염, 근염 또는 전신홍반루푸스, 또는 그 밖에 ILD와 연관된 병태, 예컨대 폐고혈압 및/또는 폐동맥고혈압의 치료 및/또는 예방에 권고된다.
- [0240] 본 발명의 화합물은 폐섬유화증, 특히 IPF의 치료에 특히 유용하다.
- [0241] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 폐섬유화증, 및 특히 IPF의 치료 방법이 제공되고, 이 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 그러한 병태를 앓고 있는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0242] IPF를 포함한 폐섬유화증의 치료에서, 본 발명의 화합물은 항섬유화성 효과를 가질 수 있고, 섬유화증을 감소시키고 세포의 기질의 추가 침착을 예방한다. 본 발명의 화합물은 폐 흉터/상처 치유를 감소시킬 수 있고, 또한 항세포사멸 효과를 가질 수 있고, 이렇게 함으로써 폐섬유화증 발생의 개시 인자인 폐포 내피 세포의 세포사멸을 예방할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 항증식 효과를 가질 수 있고, 따라서 폐섬유화증에서 섬유아세포 및 근섬유아세포의 암 유사 증식을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 폐섬유화증에서 혈관 리모델링을 개선할 수 있고, 이렇게 함으로써 이차성 폐고혈압을 감소시킬 수 있다. 마지막으로, 본 발명의 화합물은 항염증, 항성장 인자(예를 들어 형질전환 성장 인자 베타) 및/또는 항사이토카인 효과를 나타낼 수 있다.
- [0243] 추가로, 본 발명의 화합물은 또한 섬유성 결합 조직의 과도한 축적을 특징으로 하는 하나 이상의 내부 장기의 임의의 섬유화성 병태의 치료 또는 예방에서, 및/또는 섬유생성 및 그와 연관될 수 있는 이환률 및 사망률의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 이러한 섬유화증은 내부 또는 외부 외상(예를 들어, 부상)에 의해 또는 감염에 의해 야기될 수 있는 급성 염증성 병태, 예컨대 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 중증 급성 호흡기 증후군(SARS), 및 다장기 염증, 부상 및/또는 부전과 연관될 수 있다.
- [0244] 따라서 이러한 병태는 바이러스, 세균 또는 진균 감염(예를 들어 바이러스성 호흡기 감염)으로 인한 폐혈증 또는 폐혈성 쇼크로 인해 발생할 수 있다. 또한, 급성 폐 부상, ARDS, 및 특히 SARS는 바이러스, 예컨대 신종 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)를 포함하는 코로나바이러스에 의해 야기될 수 있고, 이것은 내부 조직 손상 및/또는 관련 내부(예를 들어 점막) 조직, 예컨대 호흡기 상피의 기능 이상을 초래할 수 있고, 따라서 바이러스 유발 폐렴, 손상된 폐 기능, 호흡 기능 이상, 곤란 및/또는 부전을 초래할 수 있다. 이러한 조직 손상은 또한 중증 섬유화증을 유발할 수 있다. 예를 들어, 신종 코로나바이러스 SARS-CoV-2로 인한 SARS 질환(코로나바이러스 질환 2019 또는 COVID-19)은 많은 경우 섬유화증을 초래하는 것으로 알려져 있다.
- [0245] 본 발명의 화합물은 AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 하나 이상의 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 질환 또는 병태의 치료에 특히 유용하다.
- [0246] 본 발명의 대안적인 구현예에서, AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0247] 'AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 CYP의 억제가 요망되지 않는 질환 또는 병태'는 AT2 수용체의 활성화에 의해 치료가능하다고 알려진 질환 또는 병태, 예컨대 이하에 언급된 것들을 포함하지만, 여기서 이러한 병태의 기존 치료는 CYP에 의해 대사되는 다른 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 따라서 이러한 질환 또는 병태는 적어도 하나의 CYP 효소의 억제가 요구되지 않고/거나, 유리하지 않고/거나, 바람직하지 않거나, 또는 이러한 억제가 환자에게 해롭거나 또는 해로울 병태를 포함할 수 있다.
- [0248] AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 특정 질환 또는 병태는 간질성 폐질환(예를 들어 폐섬유화증, IPF, 전신 경화증 및 유육종증), 자가면역 질환(예를 들어 류마티스 관절염, 전신 루푸스 홍반증, 다발성 경화증, 건선 및 염증성 장 질환), 만성 신장 질환(예를 들어 당뇨병성 신장병), 폐고혈압, 폐동맥 고혈압 및/또는 경색(예를 들어 심근경색 및 뇌졸중)이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 간질성 폐질환, 예컨대 IPF; 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염; 만성 신장 질환, 예컨대 당뇨병성

신장병; 폐동맥 고혈압을 포함한 폐고혈압; 및/또는 경색, 예컨대 심근경색의 치료에서 특히 유용하다.

- [0249] 본 발명의 추가 측면에 따르면, AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 특정 질환 또는 병태(예컨대 폐섬유화증, 특히 IPF)의 치료 방법이 제공되고, 이 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 관련 병태를 앓고 있는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0250] 본 발명의 화합물은 임의의 상기 병태의 치료적, 완화적 및/또는 진단적 치료 뿐만 아니라 예방적 치료(이것은 병태의 악화 및/또는 나빠짐을 예방하고/없애는 것을 포함함)에 권고된다.
- [0251] 본 발명의 화합물은 보통 경구로, 정맥내로, 피하로, 협측으로, 직장으로, 진피로, 코로, 기관으로, 기관지로, 임의의 다른 비경구 경로로, 또는 흡입 또는 폐 경로를 통해, 또는 임의의 이들의 조합에 의해 제약학적으로 허용되는 투여 형태로, 용액으로, 현탁액으로, 나노현탁액을 포함하여 에멀전으로, 또는 리포솜 제제로 투여될 것이다. 추가의 투여 방법은 동맥내, 근육내, 복강내, 문맥내, 진피내, 경막외, 척수강내 투여, 또는 임의의 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0252] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로(예를 들어 별개로), 및/또는 순차적으로, 및/또는 같은 시점에 병용하여(예를 들어 동시에) 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있지만, 바람직하게는 경구 투여용 정제, 캡슐 또는 엘릭서, 직장 투여용 좌약, 비경구 또는 근육내 투여용 또는 흡입을 통한 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전 등을 포함하는 알려진 제약 제제에 의해 투여된다. 흡입을 통한 투여는 바람직하게는 네불라이저(nebulizer)를 사용하여 수행되고, 따라서 본 발명의 화합물을 폐포 및 세기관지를 포함하는 작은 폐 조직에 바람직하게는 치료받는 대상체에서 자극 또는 기침을 야기함이 없이 전달한다.
- [0253] 바람직하게는, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 투여는 유효 투여량을 달성하는 흡입 및 경구를 포함하여 투여 경로의 조합에 의해 별개로(예를 들어 서로 약 2시간 이상 간격으로), 순차적으로(예를 들어 서로 약 2시간 이내에), 또는 같은 시점에 병용하여(예를 들어 동시에) 수행된다.
- [0254] 일부 구현예에서, 폐섬유화증, 및 특히 IPF를 포함하여 AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되는 질환 또는 병태(및 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 이러한 질환 또는 병태)의 치료 방법을 제공하고, 이 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 유효량 또는 유효 투여량을 달성하기 위해 투여 경로의 조합을 통해 별개로, 순차적으로 또는 같은 시점에 병용하여, 바람직하게는 흡입 및 경구로 그러한 요법을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0255] 이러한 투여 경로의 조합, 바람직하게는 흡입 및 경구는 각 투여 경로에 최적화된 본 발명의 화합물의 별개의 제제로 제시될 수 있다.
- [0256] 이러한 제제는 표준 및/또는 허용되는 제약 관행에 따라 제조될 수 있다.
- [0257] 따라서, 본 발명의 추가 측면에 따르면, 본 발명의 화합물을 제약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 제약 제제가 제공된다.
- [0258] 본 발명의 화합물은 관련 분야에 알려진 다른 AT2 효능제, 예컨대 C21과 조합하여, 뿐만 아니라 관련 분야에 알려진 AT1 수용체 길항제와 조합하여, 및/또는 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 억제제와 조합하여 투여될 수 있다. 구현예에 따라 사용될 수 있는 AT1 수용체 길항제의 비제한적이지만 예시적인 예는 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 피마사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 밀파사르탄, 올메사르탄, 포미사르탄, 프라토사르탄, 리피아사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄 및/또는 또는 이들의 조합을 포함한다. 구현예에 따라 사용될 수 있는 ACE 억제제의 비제한적이지만 예시적인 예는 캅토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 실라자프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 알라세프릴, 세로나프릴, 텔레프릴, 모벨티프릴, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0259] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 다른 활성 성분은 크로모글리크산이나트륨; 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 보센탄, 암브리센탄, 시탁센탄 및 마시텐탄; PDE5 억제제, 예컨대 실데나필 및 타다라필; 프로스타시클린(에포프로스테놀) 및 그의 유사체, 예컨대 일로프로스트 및 트레프로스티닐; 인터페론 감마-1b, 에타네르셉트, 인플릭시맵 및 아달리루맵을 포함한 다른 생물의약품; 및 메토티렉세이트를 포함한다. 본 발명의 화합물과 공동투여될 수 있는 개발 중인 추가 활성 성분은 팔레블루맵(항-CTGF, Fibrogen); GLPG1690(오토타신 억제제, Galapagos), TD139(Galectin-3 억제제, Galecto), PRM-151(재조합 펜트락신-2, Promedior), BBT-877(오토타신 억제제, Boehringer/Bridge), CC-90001(JNK 억제제, Celgene), PBI-4050(이중 GPR40 효능제

/GPR84 길항제, Prometic), BMS-986020(리소포스포티드산 수용체 길항제, BMS), RVT-1601(비만세포 안정제, Respivant), SM04646(wnt-신호 억제제, United Therapeutics), KD25(Rho 관련 키나제 억제제, Kadmon Holdings), BG00011(인테그린 길항제, Biogen), PLN-74809(인테그린 길항제, Pilant Therapeutics), 사라카티닙(src 키나제 억제제, AstraZeneca), PAT-1251(라이실옥시다제 억제제 2, PharmAkea), ABM-125(IL-25 MAB, Abeome) 및 TA5-115(다중키나제 억제제, Otsuka)를 포함한다.

[0260] 본 발명의 추가 측면에서, 본 발명의 화합물은 앞서 언급한 병태를 포함하여 다양한 병태를 치료하기 위해 조합 요법으로 다른 치료제와 조합할 때 특별한 유용성을 발견한다. 본 발명의 화합물은 최소한의 CYP 효소 억제를 나타내기 때문에, 이러한 조합은 관련 병태에 사용하기 위해 사용되는 다른 치료제 자체가 CYP 효소에 의해 대사되는 경우 특히 유리하다.

[0261] 따라서, 치료할 병태가 간질성 폐 질환, 예컨대 IPF, 전신 경화증 또는 관련 분야에 알려진 섬유화성 질환일 때, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 Galectin-3 억제제, 리소포스포티드산 수용체 1(LPA1) 길항제, 오토탁신(ATX) 억제제, 재조합 인간 펜트락신-2 단백질, 또는 피르페니돈 및/또는 다테나닙을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이러한 치료를 위한 확립된 요법과 조합하여 투여된다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물의 조합은 피르페니돈 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 함께이고, 이 화합물은 CYP 효소, 예컨대 CYP1A에 의해 대사되는 것으로 알려져 있다.

[0262] 또한, 치료할 병태가 만성 신장 관련 질환인 경우, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 이러한 치료에도 사용되는 하나 이상의 다른 약물, 예컨대 이르베사르탄 및/또는 토르세미드와 조합하여 투여되며, 이 화합물들은 CYP 효소, 예컨대 CYP2C9에 의해 대사된다.

[0263] 치료할 병태가 폐고혈압인 경우, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 이러한 치료에도 사용되는 하나 이상의 다른 약물, 예컨대 셀렉시팍 및/또는 실테나필과 조합하여 투여되고, 이 화합물들은 CYP 효소, 예컨대 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려져 있다.

[0264] 치료할 또는 예방할 병태가 심근경색 및/또는 뇌졸중 관련 질환인 경우, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 이러한 치료에도 사용되는 하나 이상의 다른 약물, 예컨대 프로프라놀롤, 와르파린, 클로피도그렐, 아토르바스타틴, 실로스타졸, 리도카인 및/또는 심바스타틴 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 조합하여 투여되고, 이들 화합물은 CYP 효소, 예컨대 CYP1A, CYP2CP 및/또는 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려져 있다.

[0265] 치료할 병태가 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 다발성 경화증 또는 건선인 경우, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 비스테로이드 항염증 약물(NSAID), 예컨대 나프록센, 셀레콕시브, 멜록시캄 또는 그의 유사체(예를 들어 피록시캄) 오린도메타신; 또는 티자니딘, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 데플라자코르트 및/또는 히드로코르티손, 킬루졸 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 같은 약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이러한 치료에도 사용되는 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 투여되고, 이 화합물들은 CYP 효소, 예컨대 CYP1A, CYP2CP, CYP2C19 및/또는 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려져 있다.

[0266] 따라서, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체의 활성화가 요망되거나 또는 요구되지만 CYP 효소의 억제가 요망되지 않는 질환 또는 병태의 치료에 특히 유용하고, 따라서 피르페니돈, 나프록센, 프로프라놀롤, 킬루졸, 티자니딘, 와르파린, 셀레콕시브, 클로피도그렐, 이르베사르탄, 멜록시캄, 피록시캄, 토르세미드, 시클로포스파미드, 인도메타신, 아토르바스타틴, 실로스타졸, 시클로스포린, 데플라자코르트, 히드로코르티손, 리도카인, 셀렉시팍, 실테나필 및/또는 심바스타틴을 포함하여 유용하거나 또는 유용할 수 있는 CYP 효소 경로를 통해 대사되는 앞서 언급한 다른 치료제 중 하나 이상과 조합하여 앞서 언급한 질환을 포함한 질환을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 간질성 폐질환, 예컨대 IPF를 치료하기 위해 피르페니돈과 조합하여 투여된다.

[0267] 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 치료제는 항체 요법(예를 들어 LY-CoV555/LY-CoV016(밤라니비맵 및 에테세비맵), LY-CoV555(밤라니비맵, Eli Lilly), REGN-COV2(카시리비맵 및 임테비맵), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001(Synair gen), 에쿨리주맵(Soliris; Alexion Pharmaceuticals), 라불리주맵(Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), 렌질루맵, 레론리맵, 토실리주맵(Actemra; Roche), 사릴루맵(Kevzara; Regeneron Pharma) 및 Octagam(Octapharma)), 항바이러스 약(예를 들어 오셀타미비르, 램테시비르, 파빌라비르, 몰누피라비르, 시메프레비르, 다클라타스비르, 소포스부비르, 리바비린, 우미페노비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르/리토나비르(Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), 테이코플라닌, 바리시티닙(Plumiant; Eli Lilly), 록소리티닙(Jakavi; Novartis), 토파시티닙(Xeljanz; Pfizer), TMPRSS2 억제제 카모스타트, 또는 카모스타트 메실

레이트, Actemra(Roche), AT-100(rhSP-D), MK-7110(CD24Fc; Merck), OYA1(OyaGen9), BPI-002(BeyondSpring), NP-120(Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals) 및 Galidesivir(Biocryst Pharma), 항염증제(예를 들어 NSAID, 예컨대 이부프로펜, 케토롤락, 나프록센 등), 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 인터페론(예를 들어 인터페론 베타(인터페론 베타-1a), 토실리주맙(Actemra), 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 탈리도마이드), 진통제(예를 들어 파라세타몰 또는 오피오이드), 진해제(예를 들어 텍스트로메토르판), 백신집중(예를 들어 INO-4800, Inovio Pharmaceuticals 및 Beijing Advaccine Biotechnology, 입수가 가능한 경우), COVID-19 회복기 혈장(CCP) 및/또는 SARS-CoV 또는 SARS-CoV-2 감염에서 회복된 사람들의 혈액에서 채취한 항체를 이용한 수동 항체 요법을 포함하여 바이러스 감염에 대한 다양하게 적용되는 표준 치료를 포함한다.

[0268] 언급될 수 있는 추가 치료제는 항섬유화제(예를 들어 닌테다닙 및 특히, 피르페니돈), 비타민(예를 들어, 비타민 B, C 및 D) 및 점액용해제 예컨대 아세틸시스테인 및 암브록솔을 포함한다.

[0269] 본 발명에 따라서 본 발명의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 함께 사용될 수 있는 다른 치료제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 코르티코스테로이드는 자연 발생 코르티코스테로이드 및 합성 코르티코스테로이드 둘 모두를 포함한다.

[0270] 언급될 수 있는 자연 발생 코르티코스테로이드는 코르티솔(히드로코르티손), 알도스테론, 코르티코스테론, 코르티손, 프레그네놀론, 프로게스테론 뿐만 아니라 코르티코스테로이드 생합성에서의 자연 발생 전구체 및 중간체, 및 자연 발생 코르티코스테로이드의 다른 유도체, 예컨대 11-데옥시코르티솔, 21-데옥시코르티솔, 11-데히드로코르티코스테론, 11-데옥시코르티코스테론, 18-히드록시-11-데옥시코르티코스테론, 18-히드록시코르티코스테론, 21-데옥시코르티손, 11 β -히드록시프레그네놀론, 11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그네놀론, 17 α , 21-디히드록시프레그네놀론, 17 α -히드록시프레그네놀론, 21-히드록시프레그네놀론, 11-케토프로게스테론, 11 β -히드록시프로게스테론, 17 α -히드록시프로게스테론 및 18-히드록시프로게스테론을 포함한다.

[0271] 언급될 수 있는 합성 코르티코스테로이드는 히드로코르티손 유형(그룹 A)의 것들, 예컨대 코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부테프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 발레레이트, 텍소코르톨 및 텍소코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 클로로프레드니손, 클로프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루드로코르티손, 플루오시놀론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 로테프레드놀, 프레드니카르베이트 및 트리암시놀론; 아세토니드 및 관련 물질 (그룹 B), 예컨대 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시놀론 세토니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 트리암시놀론 아세토니드, 시클레소니드, 데플라자코르트, 포르모코르탈, 플루드록시코르티드, 플루니솔리드 및 플루오시놀론 아세토니드, (베타)메타손 유형의 것(그룹 C), 예컨대 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트 및 베타메타손 발레레이트, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 할로메타손, 모메타손 및 모메타손 푸로에이트, 알클로메타손 및 알클로메타손 디프로피오네이트, 클로메타솔 및 클로메타솔 프로피오네이트, 클로메타손 및 클로메타손 부티레이트, 클로코르톨론, 데속시메타손, 디플로라손, 디플루오코르톨론, 플루클로롤론, 플루메타손, 플루오코르틴, 플루프레드니텐 및 플루프레드니텐 아세테이트, 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피오네이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드닐리덴, 리맥솔론 및 울로메타솔; 프로게스테론 유형의 것들, 예컨대 플루게스톤, 플루오로메톨론, 메드리손 및 프레베디올론 아세테이트, 및 프로게스테론 유도체(프로게스틴), 예컨대 클로르마디논 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트 및 세게스테론 아세테이트; 뿐만 아니라 다른 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티바졸 및 6-메틸-11 β , 17 β -디히드록시-17 α -(1-프로피닐)안드로스타-1,4,6-트리엔-3-온을 포함한다.

[0272] 바람직한 코르티코스테로이드는 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 특히 텍사메타손을 포함한다.

[0273] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 함께 사용될 수 있는 치료제는 H2 수용체 차단제, 항응고제, 항혈소판 약물 뿐만 아니라 스타틴, 항미생물제 및 항알레르기/항천식 약물을 포함한다.

[0274] 언급될 수 있는 H2 수용체 차단제는 파모티딘을 포함한다. 언급될 수 있는 항응고제는 헤파린 및 저분자량 헤파린(예를 들어 베미파린, 나드로파린, 레비파린, 에녹사파린, 파르나파린, 세르토파린, 달테파린, 틴자파린); 직접적으로 작용하는 경구용 항응고제(예를 들어 다비가트란, 아르가트로반, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반, 베트릭사반, 다렉사반, 오타믹사반, 레탁사반, 에리박사반, 히루딘, 레피루딘 및 비발리루딘); 쿠마린 유형 비타민 K 길항제(예를 들어 쿠마린, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬, 아트로멘틴 및 페닌디온) 및 인자 Xa의 합성 오당류 억제제(예를 들어 폰다파리누스, 이드라파리누스 및 이드라비오타파리누스)를 포함한다. 언급될 수 있는 항혈소판 약물은 비가역적 시클로옥시게나제 억제제(예를 들어 아스피린 및 트리플루살); 아데노신 디포스페이트 수용

체 억제제(예를 들어 칸그렐로르, 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐로르 및 티클로피딘); 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어 실로스타졸); 프로테아제 활성화 수용체-1 길항제(예를 들어 보라팍사르); 당단백질 IIB/IIIA 억제제(예를 들어 앵식시맙, 앵티피바티드 및 티로피반); 아데노신 재흡수 억제제(예를 들어 디피리다몰); 및 트롬복산 억제제(예를 들어 테루트로반, 라마트로반, 세라트로다스트 및 피코타미드)를 포함한다. 언급될 수 있는 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴 및 로수바스타틴을 포함한다. 언급될 수 있는 항미생물제는 아지스로마이신, 세프트리악손, 세푸록심, 독시시클린, 플루코나졸, 피페라실린, 타조박탐 및 테이코플라닌을 포함한다. 언급될 수 있는 항알레르기/항천식 약물은 클로르페나민, 레보세티리진 및 몬테루카스트를 포함한다.

[0275] 따라서 대상체는 또한 위에서 언급한 임의의 다른 치료제 중 하나 이상을 받고 있을 수 있고(거나 이미 받고 있을 수 있고), 이것은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료 전에, 그에 더하여, 및/또는 그 후에 그들 다른 치료제 중 하나 이상의 처방량을 받는 것을 의미한다.

[0276] 본 발명의 화합물이 앞서 언급한 다른 치료제와 "조합"되는 경우, 활성 성분은 동일한 제제로 함께 투여될 수 있거나, 또는 상이한 제제로 별개로(동시에 또는 순차적으로) 투여될 수 있다.

[0277] 이러한 조합 생성물은 다른 치료제와 함께 본 발명의 화합물의 투여를 제공하고, 따라서 제제들 중 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 포함하고 적어도 하나는 다른 치료제를 포함하여 별개의 제제로 제공될 수 있거나, 또는 조합된 조제물(즉, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 단일 제제로 제공됨)로 제공될(즉, 제제화될) 수 있다.

[0278] 따라서, 추가로 다음을 제공한다:

[0279] (1) 본 발명의 화합물; 위에서 기재된 것으로부터 선택된 치료제(예를 들어 CYP 효소에 의해 대사되는 것으로 알려진 것); 및 제약학적으로 허용되는 부형제(예를 들어 보조제, 희석제 또는 담체)를 포함하는 제약 제제, 이 제제는 이하에서는 "조합된 조제물"이라고 부름; 및

[0280] (2) 다음 성분:

[0281] (A) 본 발명의 화합물을 제약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 제약 제제; 및

[0282] (B) 위에서 기재된 것으로부터 선택된 치료제(예를 들어 CYP 효소에 의해 대사되는 것으로 알려진 것)를 제약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 제약 제제

[0283] 를 포함하고, 이 성분 (A) 및 (B)가 각각 다른 하나와 함께 투여하기에 적합한 형태로 제공되는 것인 부품 키트.

[0284] 본 발명의 추가 측면에서, 본 발명의 화합물, 다른 치료제, 및 적어도 하나의 (예를 들어 제약학적으로 허용되는) 부형제를 회합시키는 단계를 포함하는 앞서 정의한 바와 같은 조합된 조제물의 제조 방법이 제공된다.

[0285] 본 발명의 추가 측면에서, 성분 (A) 및 (B)를 회합시키는 단계를 포함하는 위에서 정의된 바와 같은 부품 키트의 제조 방법이 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 회합시킨다는 언급은 두 성분이 서로 함께 투여하기에 적합하게 된다는 것을 의미할 것이다.

[0286] 따라서, 앞서 정의한 바와 같은 부품 키트의 제조 방법과 관련하여, 두 성분을 서로 "회합"시킨다는 것은 다음을 포함한다:

[0287] (i) 부품 키트의 두 성분이 별개의 제제로(즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있고, 나중에 이것들을 조합 요법으로 서로 함께 사용하기 위해 함께 합할 수 있음; 또는

[0288] (ii) 부품 키트의 두 성분이 조합 요법으로 서로 함께 사용하기 위해 "조합 팩"의 별개의 성분으로서 함께 포장되어 제공될 수 있음.

[0289] 따라서, 다음을 포함하는 부품 키트가 추가로 제공된다:

[0290] (I) 본원에서 정의된 바와 같은 성분 (A) 및 (B) 중 하나; 이와 함께

[0291] (II) 그 성분을 두 성분 중 다른 하나와 함께 사용하라는 지침.

[0292] 치료할 환자 및 투여 경로에 의존하여, 본 발명의 화합물은 다양한 용량으로 투여될 수 있다. 용량은 환자마다 다르지만, 적합한 일일 용량은 환자 당 약 0.1 내지 약 1000 mg 범위(예를 들어 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750,

800, 850, 900, 950, 1000 mg 등 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)이고, 단일 또는 다수 용량으로 투여된다. 더 바람직한 일일 용량은 환자 당 약 0.1 내지 약 250 mg의 범위(예를 들어, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 mg 등 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)이다. 특히 바람직한 일일 용량은 환자 당 약 0.3 내지 약 100 mg 범위이다.

[0293] 본 발명의 화합물의 개별 용량은 약 0.1 내지 약 100 mg의 범위(예를 들어, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 mg 등, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)일 수 있다.

[0294] 어떤 경우에도, 의사 또는 숙련자는 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투여량을 결정할 수 있을 것이며, 이것은 아마도 치료할 병태 뿐만 아니라 치료할 특정 환자의 연령, 체중, 성별 및 반응에 따라 달라질 것이다. 위에서 언급한 투여량은 평균 사례를 예시하고; 물론, 더 높거나 또는 더 낮은 투여량 범위가 합당한 개별 사례가 있을 수 있으며, 이러한 것은 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0295] 본 발명의 화합물을 투여 경로의 조합을 통해 별개로 및/또는 순차적으로 및/또는 같은 시점에 병용하여 사용하는 것의 이점은 부작용을 예방하고/거나 감소시킬 가능성과 함께 요법이 필요한 환자에게 맞춤형 치료를 생성하는 것이고, 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 정확한 투여량 수준을 조정하는 것이다.

[0296] 본원에 기재된 부품 키트는 반복 용량투여를 제공하기 위해 적절한 양/용량의 본 발명의 화합물을 포함하는 하나 초과와 제제 및/또는 적절한 양/용량의 다른 치료제를 포함하는 하나 초과와 제제를 포함할 수 있다. 하나 초과와 제제(어느 하나의 활성 화합물을 포함함)가 존재하는 경우, 이러한 제제들은 동일할 수 있거나, 또는 어느 하나의 화합물의 용량, 화학 조성(들) 및/또는 물리적 형태(들) 면에서 상이할 수 있다.

[0297] 본원에 기재된 바와 같은 부품 키트와 관련하여, "함께 투여"는 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 각각의 제제가 관련 병태의 치료 과정에 걸쳐 순차적으로, 별개로 및/또는 동시에 투여되는 것을 포함한다.

[0298] 따라서, 본 발명에 따른 조합 생성물과 관련하여, "함께 투여"라는 용어는 조합 생성물의 두 성분(본 발명의 화합물 및 다른 치료제)이 함께 또는 시간적으로 충분히 가깝게 (임의로 반복적으로) 투여되어, 본 발명의 화합물을 포함하는 제제 또는 다른 작용제를 포함하는 제제가 동일한 치료 과정에 걸쳐 다른 성분 없이 단독으로 (임의로 반복적으로) 투여되는 경우보다 관련 병태의 치료 과정에 걸쳐서 더 큰 유의한 효과를 환자에게 가능하게 하는 것을 포함한다. 조합이 특정 병태와 관련하여 및 그 치료 과정에 걸쳐 더 큰 유의한 효과를 제공하는지의 결정은 치료할 또는 예방할 병태에 의존하겠지만, 숙련자에 의해 일상적으로 달성될 수 있다.

[0299] 또한, 본 발명에 따른 부품 키트의 맥락에서, "함께"라는 용어는 두 제제 중 하나 또는 다른 하나가 다른 한 성분의 투여 전에, 그 후에 및/또는 그와 같은 시점에 (임의로 반복적으로) 투여될 수 있다는 것을 포함한다. 이 맥락에서 사용될 때, 용어 "동시에 투여되는" 및 "같은 시점에 투여되는"은 본 발명의 관련 화합물 및 다른 항염증제의 개별 용량이 서로 48 시간(예를 들어 24 시간) 이내에 투여되는 것을 포함한다.

[0300] 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물/제제, 조합 생성물 및 키트는 표준 및/또는 허용되는 제약학적 관행에 따라 제조될 수 있다.

[0301] 따라서, 본 발명의 추가 측면에서, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 특정 화합물을 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제(예를 들어 보조제, 희석제 및/또는 담체)와 회합시키는 단계를 포함하는 앞서 정의한 바와 같은 제약 조성물/제제의 제조 방법이 제공된다.

[0302] 본 발명의 추가 측면에서, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 특정 화합물을 관련 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 치료제, 및 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 부형제와 회합시키는 단계를 포함하는 앞서 정의한 바와 같은 조합 생성물 또는 부품 키트의 제조 방법이 제공된다.

[0303] 본 발명의 제제로 치료하기에 적합한 대상체는 포유동물 대상체, 특히 인간 대상체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0304] 본원에서 특정 값(예컨대 양)과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "약"(또는 유사한 용어, 예컨대 "대략")은 이러한 값이 정의된 값의 최대 10%(특히, 최대 5%, 예컨대 최대 1%)가 달라질 수 있다는 것을 지시하는 것으로 이해될 것이다. 각 경우에 이러한 용어는 "±10%" 등의 표기로 (또는 관련 값에 기초하여 계산된 특정 양의 변동을 지시함으로써) 대체될 수 있다는 것으로 고려된다. 또한, 각 경우에 이러한 용어가 삭제될 수 있다는 것도 고려

된다.

[0305] 본 발명의 화합물은 그것이 더 효력이 있고/거나, 대사 가수분해에 안정하고/거나, 앞서 언급한 CYP 효소를 억제하지 않는다는 이점을 갖는다.

[0306] 본 발명의 화합물은 또한 그것이 IPF 치료에 사용되든 그렇지 않은 선행 기술에 공지된 화합물보다 더 효능이 있을 수 있고/거나, 덜 독성이 있을 수 있고/거나, 더 오래 작용할 수 있고/거나, 더 효력이 있을 수 있고/거나, 더 적은 부작용을 생성할 수 있고/거나, 더 쉽게 흡수될 수 있고/거나, 더 나은 약동학 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소율)을 가질 수 있고/거나, 다른 유용한 약리학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 이러한 효과는 헬스 케어 전문가, 치료 대상체 또는 관찰자에 의해 임상적으로, 객관적으로 및/또는 주관적으로 평가될 수 있다.

[0307] **실시예**

[0308] 본 발명은 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아닌 하기 실시예를 참고하여 추가로 기재될 것이다.

[0309] 명명법과 그래픽으로 묘사된 화합물 사이에 불일치가 있을 경우, 후자가 주도한다(제공될 수 있는 임의의 실험 세부사항에 의해 모순되지 않으면 또는 문맥에서 명확하지 않으면).

[0310] 실험 절차

[0311] 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질 및 중간체는 상업적으로 입수가능하거나 또는 본원에 기재된 방법에 의해 또는 관련 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0312] 실험은 일반적으로, 특히 산소 또는 수분에 민감한 시약 또는 중간체가 사용되는 경우, 불활성 분위기(질소 또는 아르곤) 하에서 수행하였다. 달리 언급되지 않는 한, 실험은 공기 및 습기에 민감한 물질을 취급하기 위한 표준 기술을 사용하여 오픈 건조 유리기구에서 수행하였다.

[0313] 구입한 모든 용매 및 화합물들은 추가 정제 없이 사용되었다. 마이크로파 가열 반응은 내장된 온라인 IR 센서가 장착된 0-400 W의 전력으로 2450 MHz의 제어된 조사를 생성하는 Biotage 단일 모드 마이크로파 반응기로 격막 밀봉 Biotage 바이알에서 수행되었다. 반응은 Merck Silica Gel 60 F-254 플레이트에서 수행된 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링하고, UV 광($\lambda = 254$ nm)으로 가시화하였다. 자동 플래시 칼럼 크로마토그래피(FCC)는 상업용 실리카 카트리지를 사용하여 Biotage Isolera Dalton 2000 기기로 수행하였다. 수동 FCC는 상업용 실리카 카트리지를 사용하여 수행하였다. 분석용 HPLC/ESI-MS는 UV 검출(214, 254 및 280 nm) 및 전자분무 이온화(ESI) MS를 사용하여 C18 칼럼(50 x 3.0 mm, 2.6 μ m 입자 크기, 100 Å 기공 크기)에서 이동상으로서 0.05% 수성 HCOOH 중의 아세트니트릴의 구배로 1.5 mL/분의 유속으로 수행하였다. 고분해능 분자량(HRMS)은 ESI 소스 및 7-T 하이브리드 선형 이온 트랩(LTQ)이 장착된 질량 분석기로 결정하였다. 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker Avance III HD 또는 Bruker Avance Neo 기기로 기록하였다. ^1H , ^{13}C 및 ^{19}F NMR 스펙트럼은 각각 400, 101, 126 및 376 MHz에서 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 잔류 용매 신호를 통해 트리메틸실란을 기준으로 ppm 단위로 보고한다(^1H : CDCl_3 -d 7.26 ppm, MeOD -d4: 3.31 ppm 오중선, 아세톤 d6: 2.09 ppm, 칠중선; DMSO -d6 2.50 ppm 칠중선, ^{13}C : CDCl_3 : 77.16 ppm, 삼중선, MeOD -d4: 49.00 ppm, 칠중선; 아세톤-d6: 29.84 ppm, 칠중선; DMSO -d6: 39.52 칠중선). ^{13}C NMR 및 ^{19}F NMR 스펙트럼은 양성자 탈커플링을 기록하였다. 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학적 이동 δ /ppm, 적분(^1H 만), 다중도(s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, br. = 브로드, m = 다중선 또는 이들의 조합; ^{13}C 신호는 별도로 언급하지 않는 한 단일선임), 커플링 상수 J 헤르츠(Hz), 지정. 구조 지정을 용이하게 하기 위해 적절한 경우 ^1H COSY, HSQC 및 HMBC가 사용되었다. 모든 최종 화합물은 HPLC(254 nm의 UV) 및 NMR로 결정했을 때 순도가 $\geq 95\%$ 이었다. 질량 분석법 데이터는 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS)으로부터 보고된다. NMR 데이터의 화학적 이동은 사용된 중수소화 용매의 잔류 피크를 기준으로 백만분율(ppm, δ)로 표현된다.

[0314] 일반적인 절차를 참조하는 합성의 경우, 반응 조건(예컨대 반응 길이 또는 온도)이 다를 수 있다. 일반적으로, 반응 후에는 박층 크로마토그래피 또는 LC-MS를 수행하였고, 적절한 경우 워크업(work-up)을 수행하였다. 정제는 실험마다 다를 수 있다: 일반적으로 용출제/구배에 사용되는 용매 및 용매 비는 적절한 R_f 및/또는 체류 시간을 제공하도록 선택되었다. 일부 생성물은 초임계 유체 크로마토그래피를 사용하여 예를 들어 역상 칼럼에서 용

매 조합을 사용하여 이동상 A; CO₂ 및 B: MeOH/H₂O/NH₃로 정제하였다. 일부 화합물은 분취 HPLC, 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 H₂O/MeCN 극성을 갖는 수동 C18 역 칼럼을 사용하여 정제하였다.

[0315] 실시예

[0316] 실시예 1

[0317] N-(5-브로모피리미딘-2-일)-4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0318] (a) 1-[(4-브로모페닐)메틸]-2-tert-부틸-이미다졸

[0319] NaH(0.460 g, 12.0 mmol, 1.5 당량)를 0°C에서 DMF(0.27M) 중의 2-tert-부틸-1H-이미다졸(0.993 g, 8.00 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 첨가하였다. 20 min 후 4-브로모벤질 브로마이드(2.00 g, 8.00 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 두고, 밤새 교반한 후, 물(15 mL)로 켄칭하였다. 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하여 생성물을 >95% 순도의 담황색 결정질 고체(2.34 g, >99% 수율)로 제공하였다. ¹H-NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 - 6.98(m, 1H), 6.96 - 6.85(m, 2H), 6.71(d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 1.42(s, 9H).

[0320] (b) N-(tert-부틸)-4-이소부틸-2-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤젠술폰아미드

[0321] n-부틸리튬(7.59 mL, 19.0 mmol, 4.74 당량)을 -78°C에서 THF 중의 N-tert-부틸-4-이소부틸-벤젠술폰아미드(1.08 g, 4.00 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 적가하였다. 결과적으로 얻은 담황색 용액을 -78°C에서 30 min 동안 교반한 후, 0°C에서 45 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 트리-이소프로필 보레이트(2.71 mL, 11.7 mmol, 2.94 당량)를 적가하였다. 15 min 후, 용액을 0°C로 가온되도록 두고, 45 min 동안 더 교반하였고, 그 동안에 백색 침전물의 형성이 관찰되었다. 염산(25 mL, 2 M aq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 min 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 투명한 용액을 부분적으로 증발시키고, 물(10 mL)로 희석하고, 생성물을 CH₂Cl₂(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 점성 황색 오일을 제공하였다. 조 보론산을 DMSO(2 mL) 및 톨루엔(30 mL)에 용해시켰다. 메틸이미노디아세트산(0.696 g, 4.73 mmol, 1.18 당량)을 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 환류시켰다. 반응물을 주위 온도가 되도록 두고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염산(3 x 50 mL, 0.1 M aq.)으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 조 생성물 황색 고체를 제공하였다. 조 생성물을 FCC(이소헥산 중의 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 무정형 고체(0.92 g, 54% 수율)로 제공하였다. ¹H-NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42(d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.68(d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 2.69(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.76(m, 1H), 1.28(s, 9H), 0.95(d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0322] (c) N-tert-부틸-2-[4-[(2-tert-부틸이미다졸-1-일)메틸]페닐]-4-이소부틸 벤젠술폰아미드

[0323] 1-[(4-브로모페닐)메틸]-2-tert-부틸-벤즈이미드졸(0.293 g, 1.00 mmol, 1 당량), N-(tert-부틸)-4-이소부틸-2-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤젠술폰아미드(위 단계 (b)로부터; 0.446 g, 1.05 mmol, 1.05 당량), K₂CO₃(0.415 g, 3.00 mmol, 3 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(57.8 mg, 0.50 mmol, 0.05 당량)을 탈기된 톨루엔(6 mL), EtOH(2 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 마이크로파 바이알 내에서 마이크로파 조사 하에 60 min 동안 120°C에서 교반한 다음, 주위 온도로 냉각되도록 두었다. 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 황색 점성 오일을 제공하였다. 조 생성물을 트리플루오로아세트산(12 mL)에 용해시키고, 45°C에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 FCC(CH₂Cl₂ 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 부제 화합물을 백색 무정형 고체로 61% 수율(0.260 g)로 제공하였다. ¹H-NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.00(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47(m, 2H), 7.45(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 4.68(s, br. 2H), 2.54(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.83(m, 1H), 1.59(s, 9H), 0.92(d, J

= 6.6 Hz, 6H).

[0324] (d) *N*-(5-브로모피리미딘-2-일)-4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0325] 아세토니트릴(0.5 mL) 중의 위 단계 (c)로부터의 술폰아미드(23.9 mg, 50.5 μ mol, 1 당량), 5-브로모-2-클로로피리미딘(10.9 mg, 56.5 μ mol, 1.12 당량) 및 탄산칼륨(41.8 mg, 0.303 mmol, 6 당량)을 MW 조사 하에 120 $^{\circ}$ C에서 1 h 동안 가열하였다. 조 혼합물을 여과하고, 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-70% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(10.9 mg, 37% 수율)로 제공하였다. ^{1} H-NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.53(bs, 1H), 8.34(s, 2H), 8.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.15(m, 2H), 7.11 - 6.94(m, 4H), 6.92(d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 2.55(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.77(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13} C-NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.5, 156.4, 155.2, 148.3, 141.3, 140.1, 137.5, 136.2, 134.0, 131.5, 130.5, 129.2, 126.9, 12 5.6, 123.3, 112.8, 51.6, 45.7, 34.3, 30.9, 30.1, 22.6. HRMS(ESI $^{+}$): $C_{28}H_{33}BrN_5O_2S$ [M+H] $^{+}$ 계산치: 582.1538; 관측치: 582.1542.

[0326] 실시예 2

[0327] 4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(5-클로로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0328] 표제 화합물은 2-브로모-5-클로로-피리미딘(0.165 mmol, 1.5 당량), 아이오딘화구리(I)(11.0 μ mol, 0.1 당량) 및 *N,N'*-디메틸에틸렌 디아민(0.110 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 물 중의 25-70% MeCN)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.6 mg, 9% 수율)로 얻었다. ^{1} H-NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.30(s, 2H), 8.16(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.11(m, 2H), 7.11 - 6.96(m, 4H), 6.94(d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 2.54(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 - 1.72(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13} C-NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 157.5, 156.4, 155.2, 148.4, 141.4, 140.3, 137.3, 136.6, 134.1, 131.4, 130.6, 129.4, 127.2, 12 5.4, 124.6, 123.9, 52.0, 45.7, 34.5, 31.0, 29.9, 22.6. HRMS(ESI $^{+}$): $C_{28}H_{33}ClN_5O_2S$ [M+H] $^{+}$ 계산치: 538.2044; 관측치: 538.2044.

[0329] 실시예 3

[0330] 4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0331] 표제 화합물은 2-브로모-5-플루오로-피리미딘(116 μ mol, 1.22 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(11.1 mg, 23% 수율)로 얻었다. ^{1} H-NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.24(s, 2H), 8.16(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08(m, 2H), 6.96(dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 3H), 6.90(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85(d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 2.52(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.70(m, 1H), 1.41(s, 9H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13} C-NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 154.9(d, $^1J_{C-F}$ = 256.0 Hz), 154.9, 153.5(d, $^4J_{C-F}$ = 2.5 Hz), 148.2, 146.6(d, $^2J_{C-F}$ = 22.7 Hz), 140.8, 139.7, 136.9, 135.4, 133.8, 131.3, 130.2, 129.1, 126.7, 125.0, 123.1, 51.4, 45.5, 34.1, 30.6, 29.9, 22.5. ^{19} F-NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -147.1. HRMS(ESI $^{+}$): $C_{28}H_{33}FN_5O_2S$ [M+H] $^{+}$ 계산치: 522.2339; 관측치: 522.2317.

[0332] 실시예 4

- [0333] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0334] 표제 화합물은 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(0.129 mmol, 1.1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-70% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(10.9 mg, 16% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.48(s, 2H), 8.10(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26(dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 2H), 7.00 - 6.83(m, 5H), 5.31(s, 2H), 2.46(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.73(m, 1H), 1.39(s, 9H), 0.82(d, *J* = 6.3 Hz, 6H). ¹³C-NMR(126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.3, 162.5, 155.2, 153.4, 144.4, 139.6, 139.4, 136.4, 132.6, 129.6, 129.3, 127.7, 125.4, 124.7, 124.5(q, ¹*J*_{C-F} = 270.3 Hz), 122.8, 113.5(q, ²*J*_{C-F} = 34.3 Hz), 50.2, 48.7, 44.0, 33.3, 29.6, 22.2. ¹⁹F-NMR(376 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ -63.05 - -70.11(m). HRMS(ESI⁺): C₂₉H₃₃F₃N₅O₂S [M+H]⁺ 계산치: 572.2307; 관측치: 572.2302.
- [0335] 실시예 5
- [0336] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0337] 표제 화합물은 2-브로모티아졸(0.117 mmol, 1 당량), 아이오딘화구리(I)(11.7 μmol, 0.1 당량) 및 *N,N'*-디메틸에틸렌 디아민(0.110 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(17.2 mg, 29% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.08(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.20(m, 3H), 7.09(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.93(m, 4H), 6.89(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.52(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.77(m, 1H), 1.47(s, 9H), 0.89(d, *J* = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 169.5, 154.5, 147.3, 141.1, 141.0, 137.5, 135.4, 133.8, 130.7, 129.5, 128.9, 126.7, 124.5, 124.0, 122.7, 108.7, 52.1, 45.5, 34.3, 30.8, 29.5, 22.6. HRMS(ESI⁺): C₂₇H₃₃N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 계산치: 509.2045; 관측치: 509.2047.
- [0338] 실시예 6
- [0339] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(5-시아노피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0340] 표제 화합물은 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴(94.5 μmol, 1.1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 회백색 무정형 고체(5.2 mg, 10% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.55(s, 2H), 8.17(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 2H), 7.05 - 6.96(m, 3H), 6.96 - 6.84(m, 2H), 5.35(s, 2H), 2.53(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.70(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.95 - 0.53(m, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 161.7, 154.8, 146.7, 141.8, 140.9, 139.4, 135.6, 133.6, 131.0, 130.5, 129.1, 127.2, 124.6, 122.3, 117.2, 99.1, 52.6, 45.8, 34.6, 31.1, 29.4, 22.6. HRMS(ESI⁺): C₂₉H₃₃N₆O₂S [M+H]⁺ 계산치: 529.2386; 관측치: 529.2386.
- [0341] 실시예 7
- [0342] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0343] (a) 1-(4-브로모-2-플루오로벤질)-2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸

- [0344] 부제 화합물은 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠(8.21 mmol, 1 당량)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (a)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 FCC(이소헥산 중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 담황색 무정형 고체로 제공하였다(2.56 g, 39% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.24(dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.16(m, 1H), 6.93(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.67(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.55(t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 1.35(s, 9H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -115.61(t, J = 8.7 Hz).
- [0345] (b) 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0346] 부제 화합물은 1-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-2-tert-부틸-이미다졸(위 단계 (a); 0.942 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (c)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 FCC(CH_2Cl_2 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 생성물을 담황색 무정형 고체(0.250 g, 60% 수율)로 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.95(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.28 - 7.19(m, 3H), 7.13 - 6.97(m, 3H), 5.50 (s, 2H), 5.32(s, br. 2H), 2.51(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.78(m, 1H), 1.57(s, 9H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -75.37.
- [0347] (c) 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0348] 표제 화합물은 2-브로모피리미딘(0.144 mmol, 1.5 당량)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (d)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(20.1 mg, 40% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.38(t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.22(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.90(m, 3H), 6.90 - 6.80(m, 2H), 6.73 - 6.59(m, 2H), 5.18(s, 2H), 2.53(d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.75(m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.37(s, 9H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 159.7(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 247.5 Hz), 158.8, 157.0, 154.9, 148.2, 142.2(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.4 Hz), 139.2, 135.9, 133.4, 131.2, 129.6, 128.9(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.0 Hz), 125.9(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.2 Hz), 125.0, 123.9(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.5 Hz), 123.0, 117.4(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.2 Hz), 116.1, 45.9(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 45.5, 34.1, 30.7, 29.7, 22.5. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ -115.09(t, J = 8.9 Hz). HRMS(ESI⁺): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 계산치: 522.2339; 관측치: 522.2328.
- [0349] 실시예 8
- [0350] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(티아졸-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드
- [0351] 표제 화합물은 2-브로모티아졸(91.0 μmol , 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 27-38% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(10.4 mg, 22% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.12(m, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.02(m, 1H), 6.98(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.87(m, 2H), 6.78(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56(t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 2.55(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.77(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 169.8, 159.8(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246.6 Hz), 155.1, 147.2, 143.2(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.4 Hz), 139.8(d, $^5J_{\text{C-F}}$ = 1.8 Hz), 138.1, 133.5, 129.2(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 5.2 Hz), 128.5(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 4.0 Hz), 126.6(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz), 125.5, 124.1, 123.5(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.3 Hz), 123.0, 117.6(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz), 108.8, 46.0(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.7 Hz), 45.5, 34.2, 30.8, 29.9, 22.6. $^{19}\text{F-NMR}$

NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -118.68. HRMS(ESI⁺): C₂₇H₃₂FN₄O₂S₂ [M+H]⁺ 계산치: 527.1951; 관측치: 527.1944.

[0352] 실시예 9

[0353] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0354] 표제 화합물은 2-브로모-5-플루오로-피리미딘(0.111 mmol, 1.22 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 32-55% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(13.7 mg, 28% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.30(d, J = 0.6 Hz, 2H), 8.15(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.06(dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 7.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.96(m, 2H), 6.93(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.88(t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 2.56(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.73(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.7(d, ¹ J_{C-F} = 247.4 Hz), 155.0(d, ¹ J_{C-F} = 256.3 Hz), 155.0, 153.6(d, ⁴ J_{C-F} = 2.7 Hz), 148.3, 146.6(d, ² J_{C-F} = 22.6 Hz), 142.0(d, ³ J_{C-F} = 8.2 Hz), 139.4, 135.6, 133.5, 131.3, 129.6, 128.8(d, ³ J_{C-F} = 3.9 Hz), 126.0(d, ⁴ J_{C-F} = 3.2 Hz), 125.6(d, ⁴ J_{C-F} = 2.9 Hz), 124.2(d, ² J_{C-F} = 14.3 Hz), 122.8, 117.3(d, ² J_{C-F} = 22.1 Hz), 45.7(d, ³ J_{C-F} = 4.5 Hz), 45.5, 34.1, 30.6, 29.9, 22.5. ¹⁹F-NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -114.59(d, J = 10.1 Hz), -141.47. HRMS(ESI⁺): C₂₈H₃₂F₂N₅O₂S [M+H]⁺ 계산치: 540.2245; 관측치: 540.2229.

[0355] 실시예 10

[0356] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0357] 표제 화합물은 2-브로모-5-클로로-피리미딘(0.144 mmol, 1.5 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.7 mg, 11% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4) δ 8.45(s, 2H), 7.98(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.13(m, 1H), 7.09 - 6.95(m, 3H), 6.83(d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79(t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 2.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.71(m, 1H), 1.36(s, 9H), 0.85(d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(126 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4) δ 158.5(d, ¹ J_{C-F} = 245.0 Hz), 156.4, 156.1, 153.5, 146.1, 141.0(d, ³ J_{C-F} = 8.4 Hz), 138.4, 136.6, 132.7, 129.4, 128.7, 128.0(d, ³ J_{C-F} = 4.3 Hz), 125.5(d, ⁴ J_{C-F} = 3.0 Hz), 125.3, 123.8(d, ² J_{C-F} = 14.6 Hz), 123.1, 122.2, 116.3(d, ² J_{C-F} = 22.0 Hz), 44.7(d, ³ J_{C-F} = 3.9 Hz), 44.0, 33.2, 29.7, 29.5, 22.1. ¹⁹F-NMR(376 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4) δ -118.76(dd, J = 11.0, 8.2 Hz). HRMS(ESI⁺): C₂₈H₃₂ClFN₅O₂S [M+H]⁺ 계산치: 556.1949; 관측치: 556.1938.

[0358] 실시예 11

[0359] N-(5-브로모피리미딘-2-일)-4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0360] 표제 화합물은 5-브로모-2-클로로-피리미딘(97.8 μ mol, 1.12 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 35-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(4.5 mg, 9% 수율)로 얻었다. ¹H-

NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55(d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.99(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13(m, 1H), 7.07(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.97(m, 2H), 6.90 - 6.85(m, 1H), 6.86 - 6.76(m, 1H), 5.43(s, 2H), 2.52(d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.74(m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.37(s, 9H), 0.85(d, J = 6.5 Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.5(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245.2 Hz), 158.5, 155.8, 153.3, 146.2, 140.8(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.5 Hz), 138.3, 136.2, 132.7, 129.4, 128.7, 128.0(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.7 Hz), 125.4, 124.9, 123.6(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.6 Hz), 122.2, 116.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21.9 Hz), 111.9, 44.7(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.0 Hz), 43.8, 33.1, 29.5, 29.4, 22.1. ^{19}F -NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -118.76(dd, J = 11.0, 8.2 Hz). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrFN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 600.1444; 관측치: 600.1451.

[0361] 실시예 12

[0362] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(5-시아노피리미딘-2-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0363] 표제 화합물은 2-클로로피리미딘-5-카르보닐트릴(90.7 μmol , 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(10.2 mg, 21% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.51(s, 2H), 8.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.00(m, 4H), 7.00 - 6.89(m, 2H), 5.45(s, 2H), 2.51(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.78(m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C -NMR(126 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 161.0, 160.5, 159.1(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245.7 Hz), 153.3, 145.5, 142.6(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.5 Hz), 138.4, 138.1, 132.4, 129.6, 128.6, 128.5(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.9 Hz), 125.8(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2.9 Hz), 123.0, 122.4(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 6.1 Hz), 122.1(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.4 Hz), 116.8(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.1 Hz), 116.7, 98.5, 45.8(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.0 Hz), 44.4, 33.5, 29.9, 29.0, 22.2. ^{19}F -NMR(376 MHz, DMSO- d_6 , 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -118.77. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 547.2291; 관측치: 547.2299.

[0364] 실시예 13

[0365] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0366] 표제 화합물은 2-브로모-4,5-디메틸-옥사졸(0.117 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(3.2 mg, 5% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.08(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.02(m, 3H), 7.03 - 6.90(m, 2H), 5.44(s, 2H), 2.55(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.93 - 1.84(m, 1H), 1.48(s, 9H), 0.92(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 156.6, 155.0, 147.1, 141.3, 141.2, 139.4, 137.1, 136.3, 134.0, 131.1, 129.0, 129.0, 126.7, 124.0, 123.9, 119.3, 52.1, 45.7, 34.4, 31.0, 29.8, 22.6, 9.3, 8.1. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 521.2586; 관측치: 521.2590.

[0367] 실시예 14

[0368] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0369] 표제 화합물은 3-브로모-6-메톡시-피리다진(0.129 mmol, 1.1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는

상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 35-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(6.1 mg, 10% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.05(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.30(m, 2H), 7.29 - 7.14(m, 2H), 7.04 - 6.91(m, 4H), 6.86(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.51(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.79(m, 1H), 1.41(s, 9H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C -NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.0, 154.3, 154.0, 147.4, 142.0, 141.1, 139.6, 134.7, 134.0, 131.4, 130.0, 129.5, 129.0, 127.4, 127.3, 125.3, 119.7, 55.4, 52.9, 45.7, 34.7, 31.1, 28.8, 22.6. HRMS(ESI^+): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 534.2539; 관측치: 534.2531.

[0370] 실시예 15

[0371] 4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0372] (a) 2-(1-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올

[0373] *n*-부틸리튬(0.371 mL, 0.928 mmol, 1.10 당량)을 -78°C에서 THF 중의 디이소프로필아민(0.143 mL, 1.01 mmol, 1.20 당량)의 교반 용액에 적가하였다. 결과적으로 얻은 담황색 용액을 30 min 동안 교반한 후, THF 중의 1-[(4-브로모페닐)메틸]이미다졸(0.200 g, 0.844 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하였다. 결과적으로 얻은 오렌지색 용액을 추가로 30 min 동안 교반하였다. 아세톤(0.125 mL, 1.69 mmol, 2 당량)을 적가하고, 반응 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 무색 용액을 0°C로 가온되도록 두고, 염화암모늄(수성, 포화)으로 켄칭하였다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하고, 물(50 mL), 이어서 염수(25 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축하여 황색 오일을 제공하였다. 조 생성물을 FCC(100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 백색 무정형 고체(249 mg, 68% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.36(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 - 6.57(m, 2H), 5.42(s, 2H), 1.53(s, 6H).

[0374] (b) 4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0375] 부제 화합물은 2-[1-[(4-브로모페닐)메틸]이미다졸-2-일]프로판-2-올(위 단계 (a); 0.115 g, 0.390 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (c)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 FCC(CH_2Cl_2 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 생성물을 담황색 무정형 고체(93.0 mg, 두 단계에 걸쳐 56% 수율)로 제공하였다. ^1H -NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.96(dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.39(dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 2H), 7.22(dq, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.09(m, 2H), 7.05(q, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.86(m, 1H), 6.80(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.59(s, br., 2H), 3.43(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.52(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.78(m, 1H), 1.65 - 1.59(m, 9H), 0.90(d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0376] (c) 4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0377] 표제 화합물은 4'-((2-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드(위 단계 (b)로부터; 39.1 mg, 82.3 μmol) 및 2-브로모피리미딘(0.099 mmol, 1.2 당량)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (d)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.6 mg, 14% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.31(d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.39(m, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 - 6.95(m, 5H), 6.92 - 6.81(m, 2H), 5.39(s, 2H), 2.49(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.79(m, 1H), 1.62(s, 6H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C -NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.9, 157.1, 152.5, 148.1, 140.9, 140.0, 136.5, 135.9, 133.7, 131.4, 130.3, 129.2, 127.6, 123.6, 123.1, 116.0, 70.5, 51.7, 45.6, 30.7, 30.0, 22.5. HRMS(ESI^+): $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 506.2226; 관측치: 506.2220.

[0378] 실시예 16

[0379] 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0380] (a) N-(tert-부틸)-5-이소부틸-3-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0381] 부제 화합물은 N-tert-부틸-5-이소부틸-티오펜-2-술폰아미드(1.00 g, 3.65 mmol), 트리이소프로필 보레이트(2.53 mL, 10.9 mmol) 및 메틸이미노디아세트산(0.748 g, 5.09 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (b)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 FCC(이소헥산 중의 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물을 담황색 무정형 고체(1.56 g, 77% 수율)로 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 6.87(d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 3.98(m, 4H), 2.82(s, 3H), 2.66(d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89(m, 1H), 1.25(s, 9H), 0.93(d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0382] (b) 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸티오펜-2-술폰아미드

[0383] 부제 화합물은 N-(tert-부틸)-4-이소부틸-2-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤젠술폰아미드(위 단계 (a)로부터; 0.451 g, 1.05 mmol, 1.05 당량)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (c)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 FCC(CH_2Cl_2 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 생성물을 담황색 무정형 고체(0.364 g, 두 단계에 걸쳐 75% 수율, 90% 순도)로 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.53(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.19 - 6.93(m, 3H), 6.69(s, 1H), 5.76(s, br., 2H), 5.46(s, 2H), 2.61(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.78(m, 1H), 1.49(s, 9H), 0.92(d, J = 6.6, 6H).

[0384] (c) 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0385] 표제 화합물은 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸티오펜-2-술폰아미드(위 단계 (b)로부터; 92.6 mg, 0.204 mmol) 및 2-브로모피리미딘(0.306 mmol, 1.5 당량)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 (d)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(10.0 mg, 9% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.45 - 8.32(m, 2H), 7.16(d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 6.63(s, 1H), 5.22(s, 2H), 2.68(d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.82(m, 2H), 1.33(s, 9H), 0.95(d, J = 6.6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.6, 156.6, 154.7, 151.3, 145.3, 137.5, 134.4, 132.3, 129.8, 129.6, 126.6, 125.0, 123.1, 116.0, 51.2, 39.6, 33.9, 31.0, 29.8, 22.4. HRMS(APCI $^+$): $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 510.1992; 관측치: 510.1992.

[0386] 실시예 17

[0387] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0388] 표제 화합물은 2-브로모피리미딘(0.099 mmol, 1.2 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(6.7 mg, 16% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.33(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.14(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.18(m, 4H), 7.13(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94(t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 2.56(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.78(m, 1H), 1.53(s, 9H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.2, 157.6, 154.3, 148.4, 141.1, 140.9, 136.6, 135.0, 133.9, 131.3, 130.9, 129.5, 127.7, 125.2, 120.1, 116.5, 52.8, 45.7, 34.7, 31.0, 29.0, 22.6. HRMS(APCI $^+$): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 504.2428; 관측치: 504.2438.

[0389] 실시예 18

[0390] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0391] 표제 화합물은 5-브로모-4-메톡시-피리미딘(0.095 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(9.2 mg, 18% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.40(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34(dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.17(m, 2H), 7.12 - 6.98(m, 4H), 6.95(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 2.56(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.72(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.90(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 162.5, 154.9, 154.1, 148.7, 148.2, 141.9, 140.8, 137.0, 136.3, 134.5, 131.2, 130.5, 129.8, 127.1, 125.1, 122.1, 121.7, 54.8, 52.6, 45.7, 34.7, 31.2, 29.2, 22.6. HRMS(ESI⁺): C₂₉H₃₆N₅O₃S [M+H]⁺ 계산치: 534.2539; 관측치: 534.2538.

[0392] 실시예 19

[0393] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0394] 표제 화합물은 5-브로모-4,6-디메톡시피리미딘(0.095 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-60% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(7.4 mg, 14% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.22(s, 1H), 7.84(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26(dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.06(m, 3H), 7.03(d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.48(s, 2H), 3.70(s, 6H), 2.56(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 - 1.79(m, 1H), 1.47(s, 9H), 0.93(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 167.4, 155.6, 154.9, 147.4, 141.4, 141.1, 137.9, 136.3, 133.8, 130.7, 129.9, 128.8, 126.7, 123.9, 123.8, 103.7, 54.8, 52.0, 45.6, 34.3, 30.9, 29.7, 22.6. HRMS(ESI⁺): C₃₀H₃₈N₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 564.2645; 관측치: 564.2640.

[0395] 실시예 20

[0396] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-*N*-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0397] 표제 화합물은 2-클로로-5-메틸-피리미딘(0.120 mmol, 1.69 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 담황색 무정형 고체(4.6 mg, 13% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.32 - 8.11(m, 3H), 7.36(dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.94(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.82(m, 4H), 5.23(s, 2H), 2.54(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.01 - 1.77(m, 1H), 1.38(s, 9H), 0.89(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 159.0, 155.7, 155.3, 148.3, 141.3, 140.1, 137.7, 136.6, 134.1, 131.5, 130.6, 129.4, 127.0, 125.9, 125.4, 123.8, 51.7, 45.7, 34.4, 31.1, 30.1, 22.6, 14.8. HRMS(ESI⁺): C₂₉H₃₆N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 518.2590; 관측치: 518.2591.

[0398] 실시예 21

[0399] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0400] 표제 화합물은 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(0.0744 mmol, 1.1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-55% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(13.9 mg, 35% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.57(s, 2H), 8.17(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35(dd, *J* =

8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 6.83(m, 6H), 5.41(s, 2H), 2.54(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.03 - 1.81(m, 1H), 1.48(s, 9H), 0.89(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.6, 160.1(d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.7$ Hz), 156.4, 154.6, 148.1, 143.0(d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$ Hz), 139.5, 136.5, 133.4, 131.1, 129.6, 129.3(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.3(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 124.1(q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.9$ Hz), 123.6, 123.3, 123.0(d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.4$ Hz), 118.8(q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz), 117.5(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz), 46.5(d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 45.6, 34.2, 30.7, 29.5, 22.6. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -62.55, -119.00(dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 590.2213; 관측치: 590.2206.

[0401] 실시예 22

[0402] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(4-메톡시피리미딘-5-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0403] 표제 화합물은 5-브로모-4-메톡시-피리미딘(0.0676 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(13.1 mg, 35% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.51 - 8.33(m, 1H), 8.22 - 8.10(m, 1H), 7.98(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 - 6.96(m, 5H), 6.90(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.55(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97 - 1.80(m, 1H), 1.49(s, 9H), 0.90(d, $J = 6.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.0(d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.1$ Hz), 155.2, 153.7, 148.6, 147.6(d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 142.5(d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 140.3, 136.5, 134.1, 130.4, 129.9, 128.8, 126.8, 125.0, 124.2(d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.3$ Hz), 123.4, 121.8, 117.6(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz), 54.8, 46.3(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 45.5, 34.4, 30.9, 29.8, 22.6. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -116.73 - -122.27(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 552.2445; 관측치: 552.2436.

[0404] 실시예 23

[0405] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(6-메톡시피리다진-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0406] 표제 화합물은 3-브로모-6-메톡시-피리다진(0.0676 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 32-37% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(14.7 mg, 39% 수율)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.08(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 - 7.41(m, 1H), 7.39 - 7.29(m, 1H), 7.25 - 7.18(m, 2H), 7.17 - 7.10(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.82(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.56(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.99 - 1.82(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.92(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.8^a(d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.2$ Hz), 158.5, 154.8^a, 147.1, 143.4(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 139.4(d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 139.1^a, 135.3, 133.4, 129.4, 128.6, 128.5, 127.2, 126.7(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 124.6, 123.0(d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.5$ Hz), 122.9, 121.5, 117.7(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz), 55.2, 46.2(d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 45.5, 34.2, 30.7, 29.7, 22.6. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -119.45(dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 552.2445; 관측치: 552.2437. [a] 2D NMR을 통해 확인됨.

[0407] 실시예 24

[0408] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(4,5-디메틸옥사졸-2-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0409] 표제 화합물은 2-브로모-4,5-디메틸-옥사졸(0.0676 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(16.6 mg, 46% 수율)로 제공하였다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.07(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.12(m, 3H), 7.09 - 6.82(m, 4H), 5.45(s, 2H), 2.54(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.93 - 1.81(m, 1H), 1.48(s, 9H), 0.90(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 160.1(d, ¹*J*_{C-F} = 247.0 Hz), 156.4, 154.8, 147.1, 143.9(d, ³*J*_{C-F} = 8.7 Hz), 139.5(d, ⁴*J*_{C-F} = 1.5 Hz), 139.2, 137.2, 133.5, 129.4, 129.0, 128.8(d, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz), 126.9(d, *J* = 2.6 Hz), 124.0, 123.2, 122.8(d, ²*J*_{C-F} = 14.4 Hz), 119.2, 117.8(d, ²*J*_{C-F} = 22.2 Hz), 46.5(d, ³*J*_{C-F} = 4.0 Hz), 45.6, 34.3, 30.9, 29.6, 22.6, 9.4, 8.1. ¹⁹F-NMR(376 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ -113.55 - -122.11(m). HRMS(ESI⁺): C₂₉H₃₆FN₄O₃S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 539.2492; 관측치: 539.2477.

[0410] 실시예 25

[0411] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0412] 표제 화합물은 5-브로모-4,6-디메톡시-피리미딘(0.0676 mmol, 1 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.0 mg, 13% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.21(s, 1H), 7.84(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26(dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.03(m, 3H), 6.96 - 6.74(m, 3H), 5.42(s, 2H), 3.70(s, 6H), 2.56(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.79(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.92(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 167.6, 160.0(d, ¹*J*_{C-F} = 246.3 Hz), 155.7, 155.3, 147.6, 143.3(d, ³*J*_{C-F} = 8.2 Hz), 140.3(d, ⁴*J*_{C-F} = 1.8 Hz), 137.9, 133.5, 130.1, 129.2, 128.6(d, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz), 126.5, 125.6, 124.0(d, ²*J*_{C-F} = 14.7 Hz), 123.1, 117.5(d, ²*J*_{C-F} = 22.3 Hz), 103.6, 54.8, 46.2(d, ³*J*_{C-F} = 4.4 Hz), 45.6, 34.3, 31.0, 29.9, 22.6. ¹⁹F-NMR(376 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ -115.55 - -124.89(m). HRMS(ESI⁺): C₃₀H₃₇FN₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 582.2550; 관측치: 582.2540.

[0413] 실시예 26

[0414] 4'-((2-(tert-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(5-메틸피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0415] 표제 화합물은 2-클로로-5-메틸-피리미딘(0.115 mmol, 1.69 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(6.8 mg, 19% 수율)로 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.22(s, 2H), 8.17(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.73 (m, 6H), 5.39(s, 2H), 2.58(d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.04 - 1.79(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.92(d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C-NMR(101 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 159.5(d, ¹*J*_{C-F} = 248.1 Hz), 158.7, 154.9(d, ³*J*_{C-F} = 7.0 Hz), 149.6, 148.2, 141.9(d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz), 139.2, 139.1, 135.7, 133.5,

131.4, 129.6, 128.9(d, $^4J_{C-F} = 3.3$ Hz), 125.8(d, $^5J_{C-F} = 2.9$ Hz), 125.6(d, $^4J_{C-F} = 3.9$ Hz), 124.2(d, $^2J_{C-F} = 14.4$ Hz), 123.0, 117.6(d, $^2J_{C-F} = 22.1$ Hz), 45.5(d, $^3J_{C-F} = 4.7$ Hz), 34.1, 30.7, 29.8, 22.5, 15.0. ^{19}F -NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -118.91 - -119.71(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 536.2496; 관측치: 536.2493.

[0416] 실시예 27

[0417] 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0418] 표제 화합물은 2-브로모피리미딘(0.148 mmol, 1.5 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중 25-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(13.3 mg, 27% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.39(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.23(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 - 6.55(m, 5H), 6.84 - 6.63(m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.20 - 3.02(m, 1H), 2.53(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 - 1.71(m, 1H), 1.24(d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.87(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.1(d, $^1J_{C-F} = 248.2$ Hz), 159.0, 156.9, 153.8, 148.5, 142.4, 139.2, 135.9, 133.4, 131.4, 129.8, 129.5, 126.1, 125.2, 123.5(d, $^2J_{C-F} = 15.1$ Hz), 121.1, 117.6(d, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz), 116.2, 45.5, 44.0(d, $^3J_{C-F} = 3.3$ Hz), 30.8, 26.3, 22.5, 21.7. ^{19}F -NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -118.95. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 508.2183; 관측치: 508.2186.

[0419] 실시예 28

[0420] 3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0421] 표제 화합물은 2-메틸-1*H*-이미다졸을 단계 (a)에 사용하고 2-브로모피리미딘(0.149 mmol, 1.5 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.6 mg, 12% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 - 8.32(m, 2H), 8.01(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 - 7.15(m, 1H), 7.13 - 6.94(m, 5H), 6.92 - 6.83(m, 1H), 5.24(s, 2H), 2.54a(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.96 - 1.71(m, 1H), 0.84(d, $J = 6.4$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9(d, $^1J_{C-F} = 245.3$ Hz), 158.0, 156.7, 146.1, 144.2, 141.2(d, $^3J_{C-F} = 8.2$ Hz), 138.2, 136.4, 132.6, 129.4, 128.7(d, $^3J_{C-F} = 3.5$ Hz), 128.6, 125.4(d, $J = 3.3$ Hz), 124.3, 122.8(d, $^2J_{C-F} = 14.8$ Hz), 120.6, 116.3(d, $^2J_{C-F} = 22.9$ Hz), 115.1, 43.8, 43.0(d, $^3J_{C-F} = 4.2$ Hz), 29.4, 22.1, 12.4. ^{19}F -NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -118.69 - -118.94(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 480.1870; 관측치: 480.1861. [a] 이 신호는 그것이 용매 신호 아래에 있기 때문에 2D 스펙트럼을 통해 확인된다. 커플링 상수는 MeOD에서 기록된 스펙트럼으로부터 결정된다.

[0422] 실시예 29

[0423] 4'-((2-에틸-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0424] 표제 화합물은 2-에틸-1*H*-이미다졸을 단계 (a)에 사용하고 2-브로모피리미딘(0.144 mmol, 1.5 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(4.2 mg, 9% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.39(d, $J = 5.0$ Hz, 2H),

8.22(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40(dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.03 - 6.89(m, 4H), 6.82(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 2.85(q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 - 1.72(m, 1H), 1.32(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.90(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.4(d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz), 159.0, 157.1, 150.1a, 148.4, 142.9(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.9$ Hz), 139.3, 136.1, 133.4, 131.3, 129.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 129.8, 126.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 123.6, 122.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.0$ Hz), 121.1a, 117.7(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 116.3, 45.6, 44.6(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 30.8, 22.5, 19.9, 11.7. ^{19}F -NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -118.34 - -118.51(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 494.2026; 관측치: 494.2027. [a] 2D NMR을 통해 확인됨.

[0425] 실시예 30

[0426] 4'-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0427] 표제 화합물은 1*H*-이미다졸을 단계 (a)에 사용하고 2-브로모피리미딘(0.155 mmol, 1.5 당량)을 마지막 단계에 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(6.7 mg, 13% 수율)로 얻었다. ^1H -NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.48 - 8.31(m, 2H), 8.22(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 - 7.75(m, 1H), 7.41(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 - 6.89(m, 5H), 6.90 - 6.80(m, 1H), 6.74(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 2.54(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 - 1.78(m, 1H), 0.88(d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.7(d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.7$ Hz), 159.3, 152.9, 148.6, 139.8, 136.5, 133.7, 132.0, 131.6, 130.4(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 130.0, 126.5(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.4, 122.1(d, $^2J_{\text{C-F}} = 16.0$ Hz), 121.9, 117.8(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz), 117.8, 116.5, 45.7, 45.7(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 31.1, 22.6. ^{19}F -NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -119.88 - -120.00(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 466.1713; 관측치: 466.1714.

[0428] 실시예 31

[0429] 4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(5-메톡시-피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0430] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 67.6 μmol) 및 2-브로모-5-메톡시-피리미딘(12.8 mg, 67.6 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(6.5 mg, 17% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.19(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.10(s, 2H), 7.37(dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.05 - 6.98(m, 1H), 6.97 - 6.86(m, 3H), 6.83 - 6.71(m, 2H), 5.22(s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.54(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 - 1.81(m, 1H), 1.40(s, 9H), 0.89(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 159.8(d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.5$ Hz), 154.7, 150.9, 150.7, 148.4, 145.2, 142.4(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 139.2, 135.7, 133.5, 131.5, 129.7, 129.3, 126.1, 124.3, 123.6(d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.6$ Hz), 123.2, 117.7(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 56.8, 46.0(d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 45.5, 34.2, 30.7, 29.6, 22.6. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올- d_4) δ -118.92 - -119.02(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 552.2445; 관측치: 552.2440.

[0431] 실시예 32

[0432] 4'-((2-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-*N*-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-

2-술폰아미드

[0433]

표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 67.6 μmol) 및 3-브로모이소티아졸(6.09 μL , 67.6 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-50% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(7.2 mg, 20% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.01(m, 5H), 6.94(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 2.57(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.83(m, 1H), 1.50(s, 9H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4) δ 160.6(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246.7 Hz), 158.0, 155.4, 150.9, 148.7, 143.0(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.4 Hz), 140.6(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 1.7 Hz), 137.2, 134.2, 130.7, 130.0, 129.4(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.0 Hz), 127.0(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz), 124.8, 124.5(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.6 Hz), 123.8, 117.9(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.3 Hz), 115.1, 46.7(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.4 Hz), 45.7, 34.6, 31.2, 29.8, 22.6. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올- d_4) δ -120.13(dd, J = 10.9, 7.9 Hz). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 527.1951; 관측치: 527.1938.

[0434]

실시예 33

[0435]

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(이소티아졸-3-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0436]

표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 67.6 μmol) 및 3-브로모이소티아졸(6.09 μL , 67.6 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(5.6 mg, 16% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.55(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.33(m, 4H), 7.28(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.77(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 2.52(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.81(m, 1H), 1.60(s, 9H), 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 157.2, 154.2, 150.4, 148.1, 141.2, 140.6, 136.3, 135.1, 134.0, 130.9, 130.1, 129.4, 127.1, 124.6, 121.0, 114.6, 52.5, 45.5, 34.4, 30.7, 29.1, 22.5. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 509.2045; 관측치: 509.2041.

[0437]

실시예 34

[0438]

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0439]

표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(40.4 mg, 95.0 μmol) 및 4-브로모-2,6-디메톡시-피리미딘(20.8 mg, 95.0 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 35-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(6.2 mg, 12% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.06(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.32(dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 3H), 7.27(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.71(s, 3H), 2.53(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.80(m, 1H), 1.56(s, 9H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 173.0, 164.9, 160.1, 154.3, 148.1, 140.9, 140.2, 136.5, 135.5, 133.8, 130.7, 130.2, 129.2, 126.9, 124.2, 121.8, 55.3, 54.5, 52.2, 45.5, 34.3, 30.7, 29.3, 22.5. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 564.2645; 관측치: 564.2646.

[0440]

실시예 35

[0441]

4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)-3'-플루오로-5-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0442] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(40.4 mg, 91.1 μmol) 및 4-브로모-2,6-디메톡시-피리미딘(20.0 mg, 91.1 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-40% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(12.2 mg, 23% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.25(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10(m, 3H), 7.01(dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 6.91(t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.52(s, 2H), 3.71(s, 6H), 2.59(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 - 1.84(m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.47(s, 9H), 0.94(d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4) δ 168.2, 160.5(d, 1JC-F = 246.1 Hz), 156.2, 155.5, 148.0, 144.0(d, 3JC-F = 8.6 Hz), 140.6(d, 4JC-F = 1.7 Hz), 138.3, 133.9, 130.5, 129.6, 129.1(d, 3JC-F = 4.0 Hz), 126.9(d, 4JC-F = 3.2 Hz), 125.0, 124.2(d, 2JC-F = 14.6 Hz), 123.7, 117.7(d, 2JC-F = 22.2 Hz), 103.9, 54.9, 46.7(d, 3JC-F = 4.4 Hz), 45.7, 34.6, 31.3, 29.8, 22.7. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올- d_4) δ -120.63 - -120.78(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 582.2550; 관측치: 582.2534.

[0443] 실시예 36

[0444] 4'-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(5-메톡시피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0445] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 70.5 μmol) 및 2-브로모-5-메톡시-피리미딘(13.3 mg, 70.5 μmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 30-45% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 분홍색 무정형 고체(11.8 mg, 31% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.21(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05(s, 2H), 7.31(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73(d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.50(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.78(m, 1H), 1.34(s, 9H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 154.6, 150.5, 150.0, 147.8, 144.9, 140.4, 139.4, 136.6, 135.2, 133.5, 131.3, 129.9, 128.9, 126.4, 125.0, 122.9, 56.7, 51.1, 45.3, 33.8, 30.4, 29.8, 22.5. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 534.2539; 관측치: 534.2551.

[0446] 실시예 37

[0447] 5-이소부틸-4'-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0448] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 78.2 μmol) 및 2-브로모피리미딘(18.7 mg, 0.117 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 30 min 동안 MW 조사 하에서 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(6.2 mg, 17% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.34(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.23(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.83(m, 6H), 6.79(d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.84(s, 2H), 2.49(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.01 - 1.77(m, 1H), 0.85(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.7, 156.4, 148.0, 145.1a, 140.2, 139.5, 135.7, 135.2, 133.5, 131.2, 130.0, 129.0, 126.7, 125.2, 121.3, 115.7, 49.8, 45.3, 30.4, 22.5, 12.4. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 461.5840; 관측치: 462.1954. [a] 2D NMR을 통해 확인됨.

[0449] 실시예 38

[0450] 4'-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0451] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 81.2 μmol) 및 2-브로모피리미딘(19.4 mg, 0.122 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 60 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하

고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.0 mg, 14% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.33(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.22(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.33(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.95 - 6.83(m, 4H), 4.99(s, 2H), 2.50(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.71(m, 1H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) 158.8, 156.6, 148.1, 140.5, 139.7, 136.4, 135.4, 133.6, 131.3, 130.7, 130.1, 129.1, 128.6, 127.6, 127.1, 115.8, 50.8, 45.5, 30.6, 22.5. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 448.1807; 관측치: 448.1803.

[0452] 실시예 39

[0453] 5-이소부틸-4'-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0454] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 72.9 μmol) 및 2-브로모피리미딘(17.4 mg, 0.109 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 60 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(3.3 mg, 9% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.36(d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.20(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 - 7.03(m, 1H), 7.04 - 6.93(m, 5H), 5.13(s, 2H), 3.19 - 3.02(m, 1H), 2.55(d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.76(m, 1H), 1.26(d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.91(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.9, 157.2, 154.0, 148.0, 141.0, 139.8, 137.0, 136.1, 133.8, 131.2, 130.3, 129.1, 126.8, 126.5, 120.9, 116.1, 49.6, 45.6, 30.7, 26.5, 22.6, 21.9. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 490.2277; 관측치: 490.2270.

[0455] 실시예 40

[0456] 4'-((2-에틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0457] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 75.5 μmol) 및 2-브로모피리미딘(18.0 mg, 0.113 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 60 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(2.1 mg, 6% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.33(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.19(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04(d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.98(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.82(m, 5H), 4.99(s, 2H), 2.63(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.80(m, 1H), 1.22(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.9, 157.1, 150.3, 148.1, 140.9, 139.8, 136.7, 136.0, 133.8, 131.3, 130.3, 129.2, 126.9, 126.3, 121.3, 116.0, 49.8, 45.6, 30.7, 22.6, 20.4, 12.3. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 476.2120; 관측치: 476.2119.

[0458] 실시예 41

[0459] 4'-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0460] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(20.0 mg, 48.8 μmol) 및 2-브로모피리미딘(11.6 mg, 73.3 μmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 60 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(3.4 mg, 14% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.34(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.19(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 6.87(m, 8H), 5.16(s, 2H), 2.52(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.69(m, 2H), 1.13 - 1.04(m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.87(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.9, 157.0, 149.9, 148.1, 140.7, 140.2, 135.9, 135.6, 133.7, 131.3, 130.4, 129.2, 127.4, 123.1, 122.0, 116.1, 50.4, 45.5, 30.7,

22.5, 7.7, 7.0. HRMS(ESI⁺): C₂₇H₃₀N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 488.2120; 관측치: 488.2114.

[0461] 실시예 42

[0462] 4'-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3'-플루오로-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-술폰아미드

[0463] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(15.0 mg, 35.1 μmol) 및 2-브로모피리미딘(8.37 mg, 52.6 μmol)을 사용하고 반응물을 120℃에서 6 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 20-35% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(2.9 mg, 16% 수율)로 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ 8.34(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31(m, 1H), 7.20 - 7.13(m, 1H), 7.12 - 7.03(m, 1H), 7.04 - 6.96(m, 3H), 6.97 - 6.86(m, 2H), 5.34(s, 2H), 2.54(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.96(m, 1H), 1.96 - 1.79(m, 1H), 1.17 - 1.05(m, 2H), 1.03 - 0.94(m, 2H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR(126 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ 160.0(d, ¹J_{C-F} = 248.0 Hz), 158.9, 156.9, 150.1, 148.3, 142.1(d, ³J_{C-F} = 8.2 Hz), 139.2, 135.7, 133.4, 131.3, 129.7, 129.5(d, ³J_{C-F} = 4.0 Hz), 125.9(d, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz), 125.4, 123.6(d, ²J_{C-F} = 14.6 Hz), 121.3, 117.5(d, ²J_{C-F} = 22.3 Hz), 116.1, 45.5, 43.8(d, ³J_{C-F} = 4.2 Hz), 30.7, 22.5, 7.3, 7.2. ¹⁹F NMR(376 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ -118.98. HRMS(ESI⁺): C₂₇H₂₉FN₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 506.2026; 관측치: 506.2018.

[0464] 실시예 43

[0465] 3-(4-((2-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0466] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 66.7 μmol) 및 2-브로모피리미딘(15.9 mg, 0.100 mmol)을 사용하고 반응물을 140℃에서 90 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 27-31% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 회백색 무정형 고체(9.8 mg, 28% 수율)로 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ 8.41(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.14(d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.79(m, 4H), 6.71 - 6.54(m, 2H), 5.27(s, 2H), 2.68(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.83(m, 1H), 1.36(s, 9H), 0.95(d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR(101 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ 159.6(d, ¹J_{C-F} = 247.7 Hz), 158.6, 156.6, 154.7, 151.6, 143.5, 136.7(d, ³J_{C-F} = 8.4 Hz), 133.0, 129.2, 128.6(d, ³J_{C-F} = 4.0 Hz), 125.5(d, ⁴J_{C-F} = 3.3 Hz), 124.9, 124.3(d, ²J_{C-F} = 14.6 Hz), 122.8, 116.9(d, ²J_{C-F} = 22.3 Hz), 116.0, 45.7(d, ³J_{C-F} = 4.5 Hz), 39.6, 33.9, 31.0, 29.6, 22.3. ¹⁹F NMR(376 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ -115.91 - -121.47(m). HRMS(ESI⁺): C₂₆H₃₁FN₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 계산치: 528.1903; 관측치: 528.1912.

[0467] 실시예 44

[0468] 3-(3-플루오로-4-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0469] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 73.6 μmol) 및 2-브로모피리미딘(17.6 mg, 0.110 mmol)을 사용하고 반응물을 140℃에서 8 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 23-24% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(8.9 mg, 25% 수율)로 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄, 클로로포름-d) δ 8.40(dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.02(m, 1H), 7.01 - 6.95(m, 2H), 6.92 - 6.88(m, 2H), 6.84 - 6.75(m, 1H), 6.65(s, 1H), 5.06(s, 2H), 2.69(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.09

- 1.76(m, 1H), 0.96(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.3(d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.8$ Hz), 158.8, 157.0, 151.6, 145.6, 143.7, 137.3(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 133.6, 129.4, 125.9(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 125.6, 123.8(d, $^2J_{\text{C-F}} = 15.1$ Hz), 121.3, 117.2(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz), 116.1, 44.3(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 39.7, 31.2, 22.4, 12.3. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -109.77 - -120.83(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 486.1434; 관측치: 486.1431.

[0470] 실시예 45

[0471] 3-(4-((2-에틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0472] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 71.2 μmol) 및 2-브로모피리미딘(17.0 mg, 0.107 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 6 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-26% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.1 mg, 14% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, 클로로포름- d , 메탄올- d_4) δ 8.36(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.97(dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.93(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.90 - 6.84(m, 2H), 6.69(dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.65 - 6.59(m, 1H), 6.51(s, 1H), 4.94(s, 2H), 2.67 - 2.48(m, 4H), 1.90 - 1.77(m, 1H), 1.22 - 1.11(m, 3H), 0.87(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 클로로포름- d , 메탄올- d_4) δ 159.3(d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.4$ Hz), 158.1, 155.8, 151.3, 149.2, 142.9(d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz), 136.5(d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$ Hz), 132.3, 128.6, 128.5, 125.0(d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 124.2, 122.8(d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.6$ Hz), 120.5, 116.6(d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 115.6, 43.5(d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 39.2, 30.5, 22.0, 19.3, 11.5. ^{19}F NMR(376 MHz, 클로로포름- d , 메탄올- d_4) δ -118.08 - -118.31(m). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 500.1590; 관측치: 500.1581.

[0473] 실시예 46

[0474] 3-(3-플루오로-4-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0475] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 66.7 μmol) 및 2-브로모피리미딘(15.9 mg, 0.100 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 90 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-27% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(5.8 mg, 16% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.41(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.11(d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.01 - 6.82(m, 4H), 6.72(q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.14 - 2.91(m, 1H), 2.67(d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.07 - 1.72(m, 1H), 1.22(d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.95(d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 160.0(d, $^1J_{\text{C-F}} = 238.3$ Hz), 158.6, 156.7, 153.7, 151.5, 143.6, 136.9, 133.1, 129.2, 128.9, 126.0, 125.6, 124.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 13.9$ Hz), 120.5, 117.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.5$ Hz), 116.0, 44.4 - 43.2(m), 39.6, 31.0, 26.1, 22.4, 21.7. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ -114.48(dd, $J = 10.8, 7.6$ Hz). HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: [M+H] $^+$ 계산치: 514.1747; 관측치: 514.1738.

[0476] 실시예 47

[0477] 3-(4-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0478] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 69.2 μ mol) 및 2-브로모피리미딘(16.5 mg, 0.104 mmol)을 사용하고 반응물을 140℃에서 90 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-28% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(2.8 mg, 8% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, 클로로포름-*d*, 메탄올-*d*₄) δ 8.42(d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.01(dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.89(m, 1H), 6.87(s, 2H), 6.67(dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.58(m, 1H), 6.55(s, 1H), 5.06(s, 2H), 2.65(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.83(m, 1H), 1.78 - 1.56(m, 1H), 1.04 - 0.72(m, 10H). ^{13}C NMR(126 MHz, 클로로포름-*d*, 메탄올-*d*₄) δ 159.3(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248.2 Hz), 158.2, 155.9, 151.4, 149.4, 143.1(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 1.7 Hz), 136.1(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.5 Hz), 132.3, 128.6, 128.5(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.3 Hz), 125.3, 124.8(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz), 123.6(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.7 Hz), 120.4, 116.6(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.3 Hz), 115.7, 43.1(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.5 Hz), 39.3, 30.6, 22.2, 7.1, 6.7. ^{19}F NMR(376 MHz, 클로로포름-*d*, 메탄올-*d*₄) δ -17.48 - -119.54(m). HRMS(ESI⁺): C₂₅H₂₇FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 계산치: 512.1590; 관측치: 512.1603.

[0479] 실시예 48

[0480] 3-(4-((1H-이미다졸-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0481] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 76.2 μ mol) 및 2-브로모피리미딘(18.2 mg, 0.114 mmol)을 사용하고 반응물을 140℃에서 90 min 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25-27% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(3.3 mg, 9% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.39(d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 7.11(d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.09 - 6.87(m, 4H), 6.66(s, 1H), 5.19(s, 2H), 2.69(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.80(m, 1H), 0.96(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 160.5(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248.0 Hz), 158.8, 157.0, 151.6, 150.1, 143.9, 137.6(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.5 Hz), 133.7, 130.0(d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.9 Hz), 129.5, 129.1, 127.8, 126.0(d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz), 123.9(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14.8 Hz), 120.8, 117.2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.6 Hz), 116.2, 47.2 - 44.9(m), 39.7, 31.3, 22.4. ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ -114.34 - -114.74(m). HRMS(ESI⁺): C₂₂H₂₃FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 472.1277; 관측치: 472.1286.

[0482] 실시예 49

[0483] 5-이소부틸-3-(4-((2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0484] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 71.8 μ mol) 및 2-브로모피리미딘(17.1 mg, 0.108 mmol)을 사용하고 반응물을 140℃에서 2 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 26% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(9.7 mg, 27% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 8.38(d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 - 6.90(m, 3H), 6.86(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.63(s, 1H), 5.07(s, 2H), 3.14 - 2.90(m, 1H), 2.67(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.78(m, 1H), 1.20(d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.95(d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올-*d*₄, 클로로포름-*d*) δ 158.6, 156.8, 153.7, 151.3, 145.4, 136.9, 134.7, 132.5, 130.0, 129.6, 126.8, 125.6, 120.8, 116.0, 49.6, 39.6, 31.1, 26.2, 22.4, 21.7. HRMS(ESI⁺): C₂₅H₃₀N₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 계산치: 496.1841; 관측치: 496.1832.

[0485] 실시예 50

[0486] 5-이소부틸-3-(4-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0487] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 77.0 μmol) 및 2-브로모피리미딘(18.4 mg, 0.116 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 8 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 24% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 회백색 무정형 고체(7.2 mg, 20% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.37(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.19(m, 2H), 7.05(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.83(m, 4H), 6.66(d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 2.69(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.08 - 1.69(m, 1H), 0.96(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.8, 157.1, 151.3, 145.5, 136.5, 135.0, 133.0, 130.3, 129.8, 127.3, 127.3, 124.9, 121.7, 116.2, 50.3, 39.8, 31.3, 22.4, 12.3. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 468.1528; 관측치: 468.1537.

[0488] 실시예 51

[0489] 3-(4-((2-에틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0490] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 74.3 μmol) 및 2-브로모피리미딘(17.7 mg, 0.112 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 6 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 24% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 백색 무정형 고체(8.2 mg, 23% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.38(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.17(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 - 6.85(m, 3H), 6.82(d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 5.00(s, 2H), 2.67(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 - 1.81 (m, 1H), 1.19(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.94(d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C NMR(126 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.7, 157.2, 151.1, 150.1, 145.5, 136.3, 135.2, 133.0, 130.3, 129.7, 127.3, 124.7, 121.5, 116.1, 50.2, 39.7, 31.2, 22.4, 20.1, 11.9. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 482.1688; 관측치: 482.1684.

[0491] 실시예 52

[0492] 3-(4-((2-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)메틸)페닐)-5-이소부틸-N-(피리미딘-2-일)티오펜-2-술폰아미드

[0493] 표제 화합물은 상응하는 술폰아미드(30.0 mg, 72.2 μmol) 및 2-브로모피리미딘(17.2 mg, 0.108 mmol)을 사용하고 반응물을 140°C에서 6 h 동안 MW 조사 하에 가열하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조하였다. 조 혼합물을 분취 HPLC(0.05% 포름산을 갖는 MeCN 중의 25% 물)로 정제하고, 동결건조 후 생성물을 회백색 무정형 고체(6.9 mg, 19% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 8.38(dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 2H), 7.17(dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 6.96 - 6.88(m, 1H), 6.88 - 6.82(m, 3H), 6.80 - 6.75(m, 1H), 6.72 - 6.47(m, 1H), 5.09(s, 2H), 2.67(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 - 1.81(m, 1H), 1.74 - 1.60(m, 1H), 1.01 - 0.89(m, 6H), 0.91 - 0.77(m, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, 메탄올- d_4 , 클로로포름- d) δ 158.5, 156.6, 151.2, 149.9, 145.3, 137.1, 134.3, 132.2, 129.7, 129.4, 126.8, 126.1, 120.7, 115.9, 49.4, 39.5, 30.9, 22.3, 7.2, 7.0. HRMS(ESI $^+$): $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 494.1684; 관측치: 494.1691.

[0494] 실시예 53

[0495] 포타슘 ((3'-플루오로-5-이소부틸-4'-((2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-일)술폰닐)(피리미딘-2-일)아미드

[0496] THF(0.2 mL) 중의 KHMDS(2.25 mg, 11.3 μmol , 1.08 당량)의 교반 현탁액에 클로로포름(1 mL) 중의 상응하는 술폰아미드(5.00 mg, 10.4 μmol , 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 주위 온도에서 4 h 동안 교반하고, 클로로포름 및 THF의 혼합물로부터 헨탄(50 mL)으로 트리튜레이션(trituration)하였다. 결과적으로 얻은 고체를 여과한 후, 물(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 여과하여 유기 잔류물을 확실히 제거하였다. 동결건조 후 생성물은 회백색 무정형 고체(4.8 mg, 89% 수율)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.34 - 8.25(m, 2H), 8.18(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.32(m, 1H), 7.21 - 7.12(m, 1H), 7.07 - 7.00(m, 4H), 6.98

- 6.89(m, 1H), 6.80(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.57(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.34 - 1.23(m, 1H), 0.90(d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, 아세톤- d_6) δ -74.95 - -75.01(m).

[0497] 생물학적 검정

[0498] 본원에서 위에 기재된 바와 같은 예시 화합물들의 생물학적 활성을 다음 생물학적 검정을 사용하여 평가(및 C21 과 비교)하였다.

[0499] 대사 안정성

[0500] PBS 중의 0.5 mg/mL 농도의 풀링된 인간 간 마이크로솜을 1 mM NADPH와 함께 또는 1 mM NADPH 없이 37°C에서 70 min 동안 인큐베이션하였다. 10 분 후에 시험 화합물을 최종 농도가 1 μM 이 되도록 첨가하였다. 샘플을 0, 5, 15 및 60 분에 채취하고, 아세토니트릴을 함유하는 시험관에 첨가하고, 반응을 중단시키고, 테르페나딘을 내부 표준으로 사용하였다. 10,000 x g에서 5 분 동안 원심분리한 후 상층액을 1% 포름산으로 1:1로 희석하였다. 샘플을 역상 칼럼에서 분리하였고, 삼중 사중극자 MSMS(Agilant 모델 6540)로 검출하였다. 내부 표준으로서 테르페나딘을 사용하여 외부 표준 곡선으로 다양한 시점에서의 모 화합물의 농도를 측정하고, NADPH 존재 또는 부재 하의 초기 대사율을 계산하였다.

	$T_{1/2}$, NaDPH 미함유 [min]	$T_{1/2}$, NaDPH 함유 [min]
C21	30	35
실시예 1	>60	>60
실시예 2	>60	>60
실시예 3	>60	>60
실시예 4	>60	>60
실시예 5	>60	43
실시예 7	>60	54
실시예 8	>60	34
실시예 9	>60	>60
실시예 10	>60	>60
실시예 11	>60	>60
실시예 12	>60	58
실시예 13	>60	34
실시예 14	>60	20
실시예 15	>60	>60
실시예 16	>60	>60
실시예 17	>60	>60

[0501]

실시예 18	>60	7
실시예 19	>60	9
실시예 20	>60	40
실시예 21	>60	>60
실시예 22	>60	8
실시예 23	>60	14
실시예 24	>60	33
실시예 25	>60	6
실시예 26	>60	44
실시예 27	>60	>60
실시예 28	>60	>60
실시예 29	>60	>60
실시예 30	>60	60
실시예 31	>60	47
실시예 31	>60	35
실시예 31*	>60	41
실시예 32	>60	14
실시예 32	>60	13
실시예 32*	>60	13.5
실시예 33	>60	12
실시예 33	>60	13
실시예 33*	>60	12.5
실시예 34	>60	17
실시예 34	>60	11
실시예 34*	>60	14
실시예 35	>60	8
실시예 36	>60	42
실시예 37	>60	>60
실시예 38	>60	58
실시예 39	>60	57
실시예 40	>60	45
실시예 41	>60	>60
실시예 42	>60	>60
실시예 43	>60	>60
실시예 44	>60	>60

[0502]

실시예 45	>60	>60
실시예 46	>60	>60
실시예 47	>60	>60
실시예 48	>60	>60
실시예 49	>60	>60
실시예 50	>60	>60
실시예 51	>60	>60
실시예 52	>60	>60

별표 (*) 는 2회로부터 얻은 데이터의 평균값 평균을 나타낸다.

[0503]

[0504]

AT1 및 AT2 수용체와의 결합

[0505]

방사측정 섬광 검정을 사용하여 Eurofins 프로토콜 ITEM26 및 ITEM24에 따라 인간 재조합 AT2 및 AT1 수용체와의 결합에 대해 화합물을 평가하였다.

[0506]

간단히 말하면, IC₅₀ 측정을 위해 재조합 단백질을 AT2 수용체의 경우 농도 1, 10, 100 및 1000 nM, 및 AT1 수용체의 경우 1 및 10 μM 농도의 시험 화합물과 함께 37°C에서 2-4 h 동안 인큐베이션하였다. AT2 수용체의 Ki 값을 7점 용량-반응 곡선을 사용하여 결정하였다. ¹²⁵I(sar1,Ile8)-AT-II를 AT1 수용체에 대한 리간드로 사용하였고, ¹²⁵ICGP 42112A를 AT2 수용체에 대한 리간드로 사용하였다. 대조군 특이적 결합의 억제율을 100 - (측정된 특이적 결합/대조군 특이적 결합) x 100에 따라 계산하였다.

	AT2 Ki [nM]	AT2 GraFit IC ₅₀ [nM]	AT1 IC ₅₀ [nM]
C21		2.5	14,000
C21		3.2	10,000
C21		5.1	18,000
C21		3.6	13,000
C21*		3.6	13,750
실시예 1	2.12	4.2	12,500
실시예 2	1.35	2.7	14,300

[0507]

실시예 3	2.4	4.79	14,300
실시예 4	6.18	12.4	6,200
실시예 5	14.1	28.2	1,900
실시예 6	6.17	12.3	9,100
실시예 6	3.48	6.96	3,500
실시예 6*	4.83	9.63	6,300
실시예 7	1.27	2.54	15,000
실시예 8	2.92	5.85	2,200
실시예 9	2.05	4.11	5,200
실시예 10	1.50	3.00	3,300
실시예 11	1.54	3.07	4,000
실시예 12	2.08	4.17	1,700
실시예 13	22.9	45.8	4,100
실시예 14	2.60	5.20	2,700
실시예 15		4.78	49,000
실시예 15	2.63	5.27	
실시예 15*		5.03	
실시예 16		5.0	3,000
실시예 16	2.08	4.16	
실시예 16*		4.58	
실시예 17		6.23	64,000
실시예 17	2.61	5.22	
실시예 17*		5.73	
실시예 20	3.75	7.5	22,700
실시예 21	1.35	2.7	9,900
실시예 22	71	142	58,700
실시예 23	0.32	0.64	19,100
실시예 24	0.72	1.45	1,100
실시예 25	75	150	34,500
실시예 26	1.68	0.84	5,500
실시예 27	0.31	0.61	20,000
실시예 28	0.40	0.80	41,000
실시예 29	0.45	0.90	23,400
실시예 30	0.50	1.01	125,0000
실시예 31	1.21	2.43	26,200

[0508]

실시예 31	1.84	3.68	18,700
실시예 31*	1.53	3.06	22,450
실시예 32	0.92	1.84	14,100
실시예 32	0.92	1.84	8,500
실시예 32*	0.92	1.84	11,300
실시예 33	1.13	2.25	16,500
실시예 33	7.18	14.4	10,800
실시예 33*	4.16	8.33	13,650
실시예 34	38.3	76.6	10,000
실시예 34	24.5	49	7,700
실시예 34*	31.4	62.8	8,850
실시예 35	59.7	119	30,800
실시예 36	5.99	12	59,100
실시예 37	0.58	1.16	
실시예 38	1.38	2.76	207,600
실시예 39	1.04	2.08	51,300
실시예 40	0.53	1.05	41,600
실시예 41	1.95	3.9	60,500
실시예 42	0.50	1.01	19,800
실시예 43	0.30	0.60	7,000
실시예 44		0.72	19,800
실시예 45		<0.3 (0.22)	4,300
실시예 46	0.33	0.65	4,400
실시예 47		<0.3 (0.25)	4,900
실시예 48	0.33	0.67	41,300
실시예 49	0.68	1.36	6,700
실시예 50	0.72	1.44	35,100
실시예 51	0.64	1.28	13,900
실시예 52	0.77	1.53	5,900
실시예 53		<0.3 (0.25)	46,000

별표 (*)는 2회로부터 얻은 데이터의 평균값 평균을 나타낸다.

[0509]

[0510]

CYP 억제

[0511]

인간 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션된 이소형 특이적 기질을 사용하여 주요 시토크롬 P450 이소형(CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 및 CYP3A4&5)의 억제에 대해 화합물을 10 μ M에서 평가하였다(Eurofins 프로토콜 ITEMG232). 다음 기질을 사용하였다: CYP1A 페나세틴, CYP2B6 부프로피온, CYP2C8 파클리탁셀 및 아모디아퀸, CYP2C9 디클로페낙, CYP2C19 오메프라졸, CYP2D6 텍스트로메토르판, CYP3A 미다졸람 및 테스토스테론.

[0512] 인큐베이션 종료시, 대사산물의 형성을 HPLC-MS/MS로 피크 면적 반응으로서 모니터링하였다.

	CYP1A2 억제율 %	CYP2B6 억제율 %	CYP2C19 억제율 %	CYP2C8 억제율 %	CYP2C9 억제율 %	CYP2D6 억제율 %
C21	91	49	96	80	99	81
실시예 1	85.4	19.5	37.2	87.8	60.5	14.1
실시예 2	84.0	14.0	37.0	88.7	46.0	5.7
실시예 3	-33.8	-0.5	36.9	89.2	4.0	17.2
실시예 4	19.5	36.2	62.3	94.3	68.3	21.5
실시예 5	19.2	56.5	70.1	92.1	72.9	44.5
실시예 6	65.6	97.5	66.6	95.6	71.9	47.7
실시예 6	36.2	-4.5	38.6	49.2	37.1	0.3
실시예 7	45.9	38.9	41.0	78.0	41.3	15.0
실시예 8	43.0	55.0	71.2	88.3	86.6	32.6
실시예 9	48.6	30.4	35.8	91.6	73.1	16.4
실시예 10	37.7	58.3	55.3	93.2	87.0	31.9
실시예 11	14.3	48.0	47.5	89.6	82.0	20.0
실시예 12	16.7	35.8	48.9	89.6	82.3	18.4
실시예 13	19.8	30.4	52.1	71.3	50.9	17.6
실시예 14	30.0	25.9	58.4	74.3	55.5	24.6
실시예 18	9.7	40.4	87.8	59.7	90.8	16.4
실시예 19	21.7	27.5	74.8	54.3	87.6	45.2
실시예 20	10.7	12.5	48.0	40.9	69.0	20.1
실시예 21	-6.4	37.9	60.2	59.1	76.8	6.8
실시예 22	-1.1	20.5	85.7	58.1	94.7	4.0
실시예 23	6.6	5.7	63.5	24.6	42.9	4.5
실시예 24	-19.4	26.9	57.0	59.6	52.7	1.1
실시예 25	-5.4	19.4	65.8	40.0	80.7	11.9
실시예 26	10.3	16.9	46.5	9.9	66.4	44.1
실시예 27	17.4	15.7	22.2	21.3	31.6	13.8
실시예 28	22.2	40.8	65.0	41.6	31.1	14.2

[0513]

실시예 29	13.6	25.0	43.6	58.2	43.0	7.4
실시예 30	60.2	38.4	95.7	62.4	98.0	50.9
실시예 44	33	14	64	43	30	9
실시예 45	54	16	65	64	20	13

[0514]

	CYP3A4 미다졸람 억제율 %	CYP3A4&5 테스토스테론 억제율 %
C21	95	94
실시예 1	41.7	18.2
실시예 2	36.0	3.3
실시예 3	49.8	26.8
실시예 4	33.8	1.5
실시예 5	-11.4	56.0
실시예 6	48.5	3.7
실시예 6	28.2	22.4
실시예 7	-12.5	3.7
실시예 8	0.4	42.6
실시예 9	7.7	-14.9
실시예 10	32.1	-17.5
실시예 11	16.1	-19.3
실시예 12	14.6	-41.8
실시예 13	-48.7	-2.8
실시예 14	10.3	24.8
실시예 18	98.4	97.9
실시예 19	73.0	63.0
실시예 20	47.5	28.1
실시예 21	45.8	26.4
실시예 22	98.2	97.0
실시예 23	55.8	39.7
실시예 24	36.0	47.5
실시예 25	65.1	57.3
실시예 26	48.7	34.9
실시예 27	28.3	25.9
실시예 28	34.8	37.4
실시예 29	15.4	21.8
실시예 30	94.0	92.2
실시예 44	35	67
실시예 45	15	62

[0515]

[0516]

약어

[0517]

본원에서는 다음 약어가 사용될 수 있다.

[0518]

DCM 디클로로메탄

[0519]

DMF 디메틸포름아미드

[0520]

EtOAc 에틸 아세테이트

[0521]

FCC 플래시 칼럼 크로마토그래피

[0522]

MeCN 아세토니트릴

- [0523] MeOH 메탄올
- [0524] MW 마이크로파
- [0525] NMR 핵자기공명