



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0071472
 (43) 공개일자 2014년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) *A61K 31/426* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7011691

(22) 출원일자(국제) 2012년10월04일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년04월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/058674

(87) 국제공개번호 WO 2013/052613
 국제공개일자 2013년04월11일

(30) 우선권주장
 61/542,907 2011년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
 인스티튜트 포 헤퍼타이티스 앤드 바이러스 리서치
 미국 펜실베니아주 18902 도일스타운 올드 이스턴
 로드 3805 더 펜실베니아 바이오테크놀로지 센터

(72) 발명자
 쿠코나티, 안드리아
 미국 펜실베니아주 19075 올랜드 웨디 애비뉴 204
 수, 시아오동
 미국 펜실베니아주 18902 도일스타운 써며 힐 드
 라이브 4564
 블록, 티모시, 엠.
 미국 펜실베니아주 18901 도일스타운 폭스크로프트 드라이브 80

(74) 대리인
 특허법인아주양현

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 간세포 암종을 포함하는 암의 저해제로서 그리고 간염 바이러스 복제의 저해제로서의 치환된 아미노티아졸

(57) 요 약

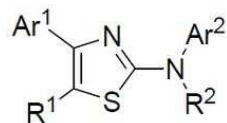
치환된 아미노티아졸 유도체를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물이 제공된다. 해당 치환된 아미노티아졸 유도체는 비조정 세포 성장과 관련된 질환의 치료에 있어서 질환-완화 작용을 지닌다. 이러한 질환은 간세포 암종 등과 같은 암, 및 간염 바이러스로부터의 바이러스 간염을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

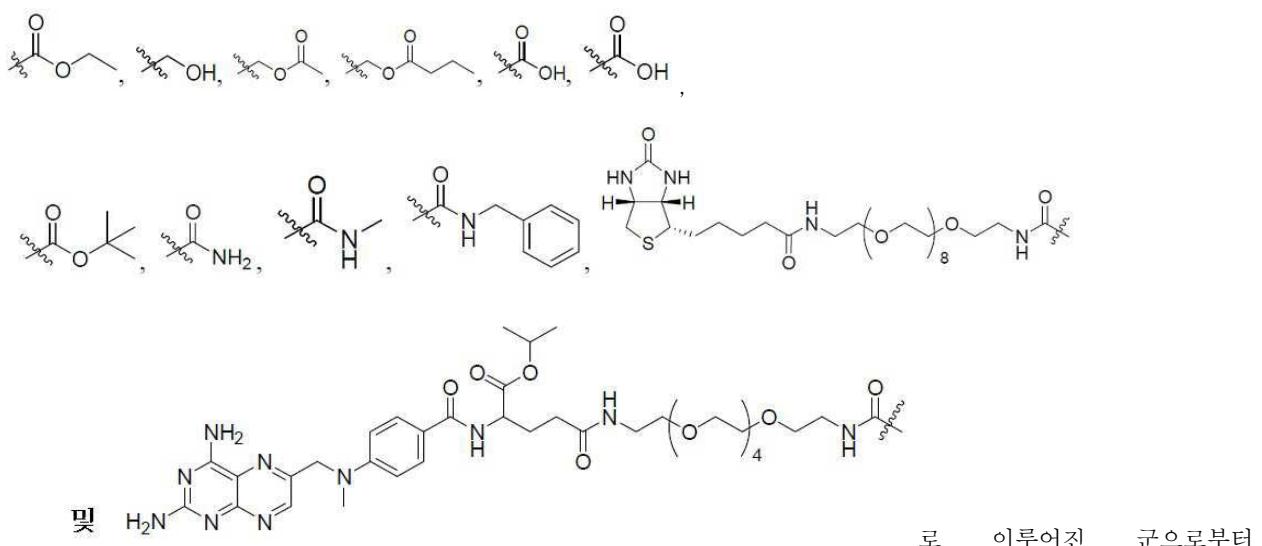
수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 및 복합체를 포함하는, 하기 화학식 I을 지닌 화합물:

[화학식 I]



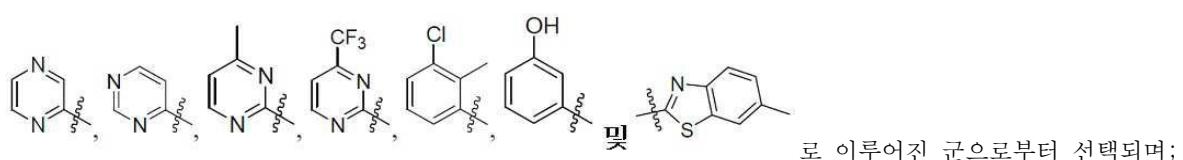
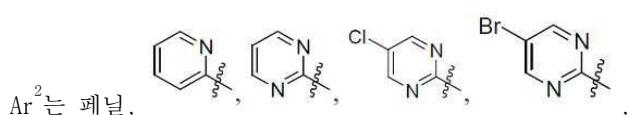
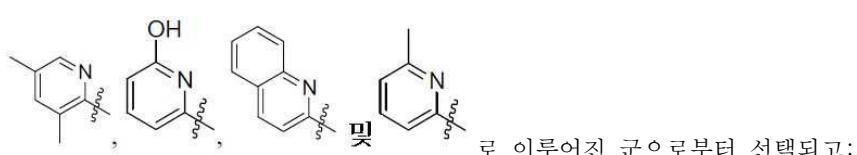
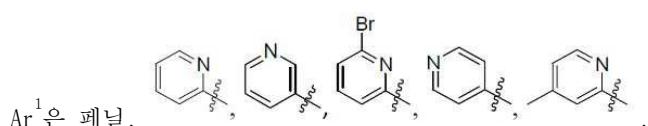
식 중,

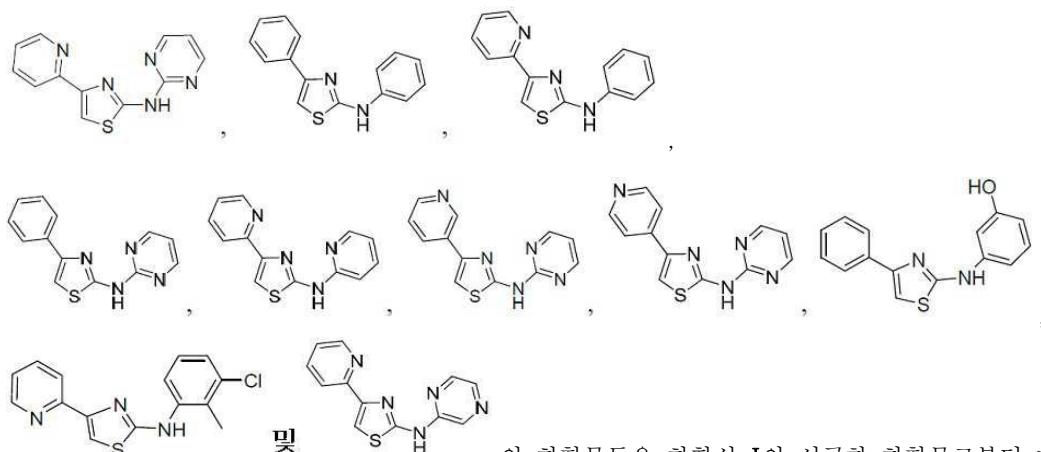
R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_9$ 칙쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,



선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-부틸, 벤질 및 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

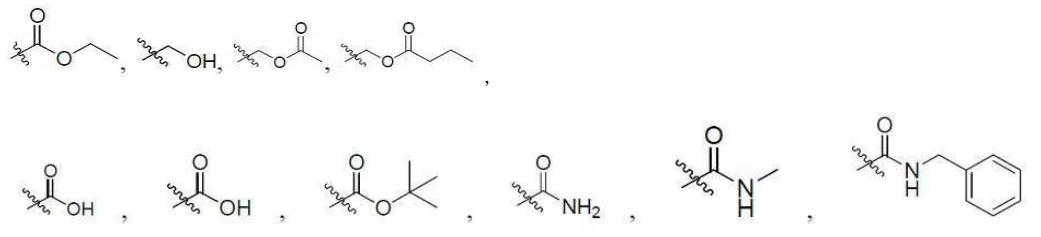




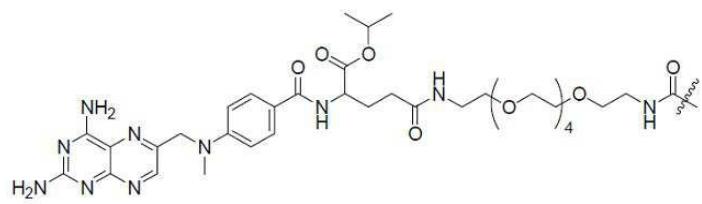
의 화합물들은 화학식 I의 신규한 화합물로부터 배제된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 수소, C_1-C_9 칙쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,



포는



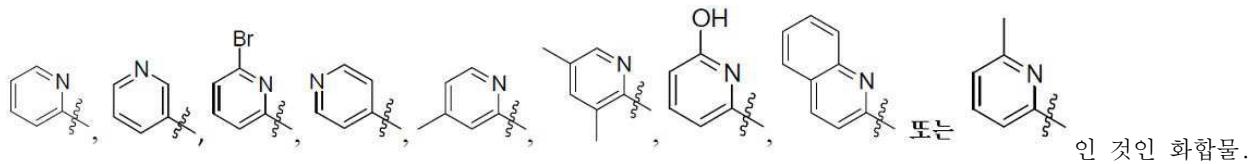
인 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R²는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-부틸, 벤질 또는 물.

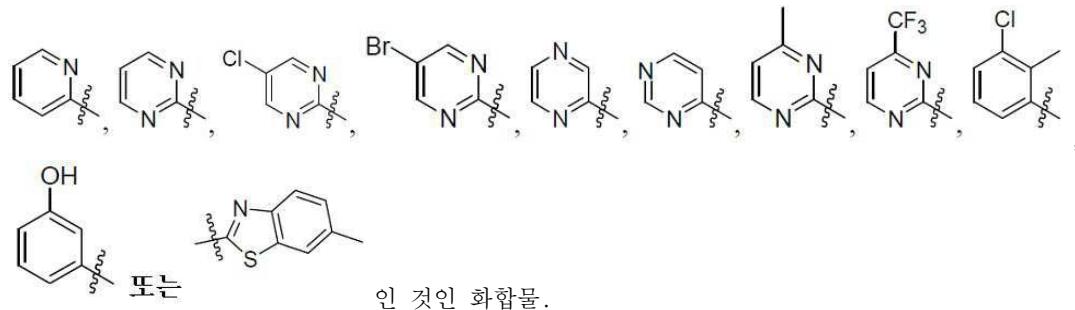
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^1 은 페닐,



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar²는 페닐,



청구항 6

제1항에 있어서,

4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-4-일)티아졸-2-아민;

4-(6-브로모페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(4-메틸페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(3,5-다이메틸페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

6-(2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)페리딘-2-올;

N-(페리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;

N-(5-클로로페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-(5-브로모페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-(4-메틸페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민:

4-(페리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

6-메틸-N-(4-(페리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;

5-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-에틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-펜틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-사이클로헥실-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-노닐-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-벤질-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

2-((4-(페리딘-2-일)티아졸-2-일)(페리미딘-2-일)아미노)에탄올;

5-브로모-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

(4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;

(4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;

(4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;

에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-((4-((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트렐;
 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 형태인 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 따른 적어도 1종의 화합물을 유효량 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 적어도 1종의 부형제를 더 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은,
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올;
 N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민:
 4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;
 5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-에틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-펜틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-사이클로헥실-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-노닐-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올;
 5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-4(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴
 및 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 멤버인 것인 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은,
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올;

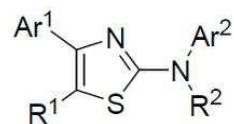
N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;
 5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-에틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-펜틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-사이클로헥실-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-노닐-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올;
 5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-((4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴

및 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 멤버인 것인 조성물.

청구항 11

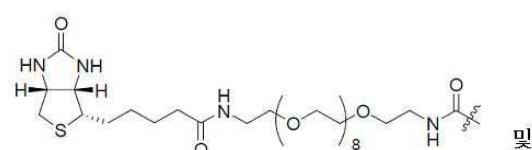
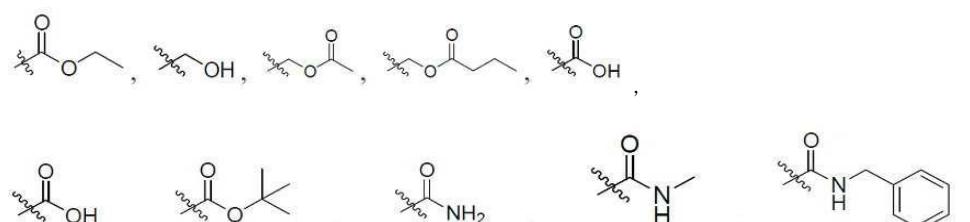
비조정 세포 성장(unregulated cell growth)과 관련된 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 질환을 치료하기 위하여, 수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 및 복합체를 포함하는 하기 화학식 I의 적어도 1종의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 I]

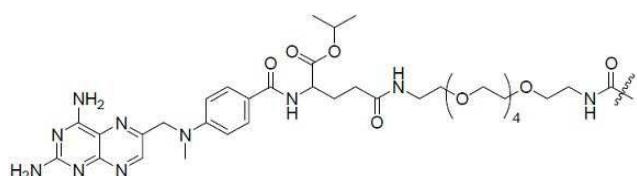


식 중,

R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_9$ 치쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,

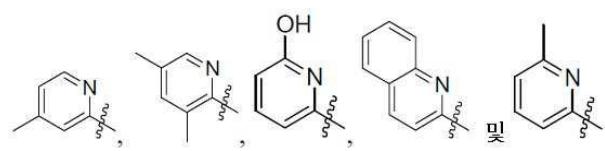
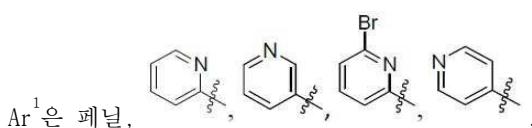


및

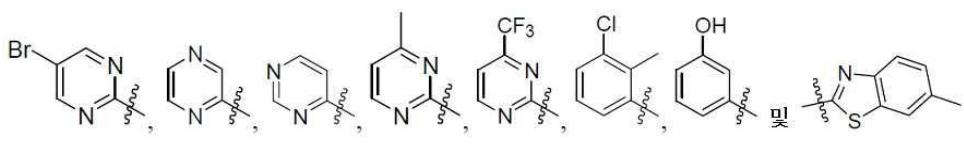
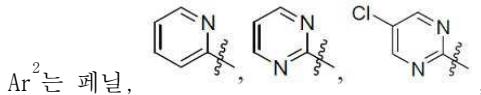


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-부틸, 벤질 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택되며;



로 이루어진 군으로부터 선택되며;



로 이루어진 군으로부터

선택된다.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물을,

4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N,4-다이페닐티아졸-2-아민;

N-페닐-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-페닐-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N,4-다이(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;

4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올;

N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;

N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민:

4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;

5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-에틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-펜틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-사이클로헥실-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

5-노닐-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올;

5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;

(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;

(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오의산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴;
 3-(4-페닐-티아졸-2-일아미노)-페놀;
 (3-클로로-2-메틸-페닐)-(4-파리딘-2-일-티아졸-2-일)-아민;
 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 맴버인 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은 적어도 1종의 부형체를 더 포함하는 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물을,
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N,4-다이페닐티아졸-2-아민;
 N-페닐-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-페닐-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N,4-다이(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-(3,5-다이메틸페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-(2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)페리딘-2-올;
 N-(페리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-클로로페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-브로모페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(4-메틸페리미딘-2-일)-4-(페리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(페리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-메틸-N-(4-(페리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;
 5-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-에틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-펜틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-사이클로헥실-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-노닐-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-벤질-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 2-((4-(페리딘-2-일)티아졸-2-일)(페리미딘-2-일)아미노)에탄올;
 5-브로모-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸페리미딘-2-일)아미노)-4-(페리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(페리미딘-2-일)아미노)-4-(페리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아마이드)-1,21-다이옥소-1-(4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노) 티아

졸-5-카복스아마이드;

4-페리딘-2-일-2-(페리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴;

3-(4-페닐-티아졸-2-일아미노)-페놀;

(3-클로로-2-메틸-페닐)-(4-페리딘-2-일-티아졸-2-일)-아민;

및 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 멤버인 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 암인 것인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 간세포 암종인 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 원발성 간암인 것인 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 간모세포종인 것인 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 유방암인 것인 방법.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 난소암인 것인 방법.

청구항 21

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 폐암인 것인 방법.

청구항 22

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 백혈병인 것인 방법.

청구항 23

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 담관암종인 것인 방법.

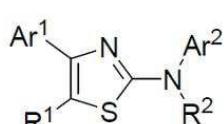
청구항 24

제11항에 있어서, 상기 비조정 세포 성장과 관련된 질환은 전이성 질환인 것인 방법.

청구항 25

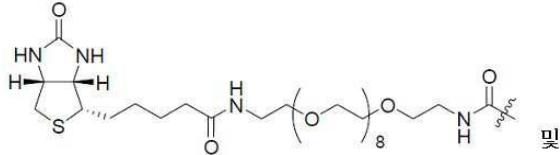
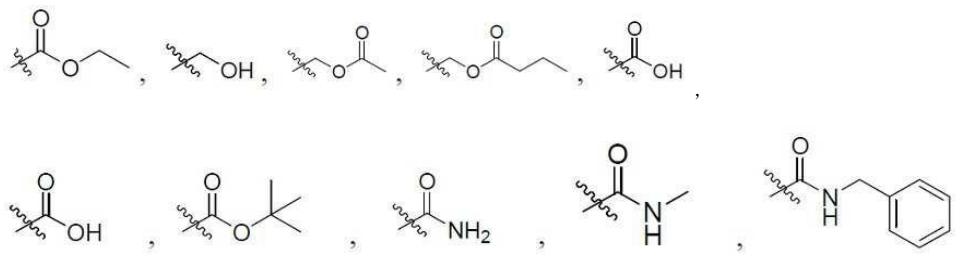
바이러스에 의한 간의 감염과 관련된 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은, 상기 질환을 치료하기 위하여, 수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 및 복합체를 포함하는 하기 화학식 I의 적어도 1종의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 I]

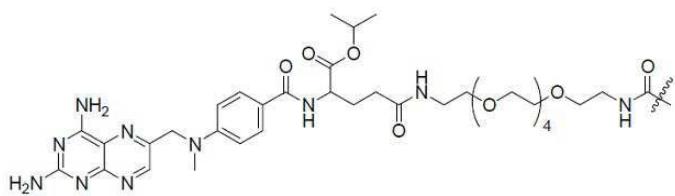


식 중,

R^1 은 수소, C_1-C_9 칙쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,

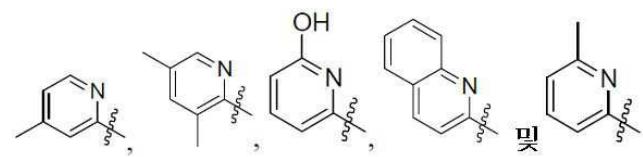
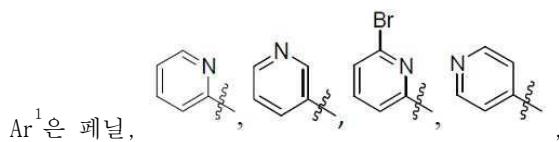


및

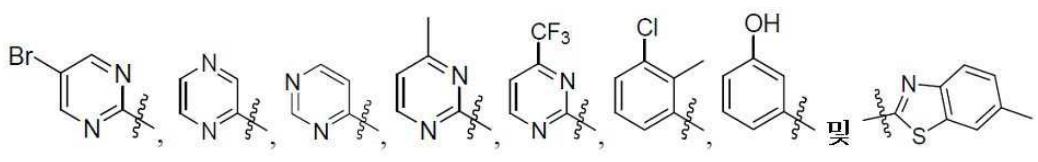
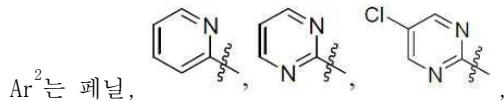


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-부틸, 벤질 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택되며;



으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



로부터 선택된다.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은,

4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N,4-다이페닐티아졸-2-아민;

N-페닐-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;

4-페닐-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;

N,4-다이(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올;
 N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;
 5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-에틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-펜틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-사이클로헥실-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-노닐-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-아이소프로필-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올;
 5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;
 (4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;

4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)(메틸)아미노)벤즈아마이도-1,21-다이옥소-1-(4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일))-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴;
 3-(4-페닐-티아졸-2-일아미노)-페놀;
 (3-클로로-2-메틸-페닐)-(4-파리딘-2-일-티아졸-2-일)-아민;
 및 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 멤버인 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은 적어도 1종의 부형체를 더 포함하는 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 적어도 1종의 화합물은,
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N,4-다이페닐티아졸-2-아민;
 N-페닐-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-페닐-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N,4-다이(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민;
 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올;
 N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민;
 4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민;

5-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-에틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-펜틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-사이클로헥실-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 5-노닐-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-메틸-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 N-벤질-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 2-((4-(페리딘-2-일)티아졸-2-일)(페리미딘-2-일)아미노)에탄올;
 5-브로모-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트;
 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트;
 에틸 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(4-메틸페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 4-(6-메틸페리미딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 에틸 2-((4-메틸페리미딘-2-일)아미노)-4-(페리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산;
 메틸 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트;
 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(페리미딘-2-일)아미노)-4-(페리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트;
 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-메틸-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 N-벤질-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드;
 24-4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)(메틸)아미노)벤즈아마이도-1,21-다이옥소-1-(4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산;
 N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-카복스아마이드;
 4-페리딘-2-일-2-(페리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴;
 3-(4-페닐-티아졸-2-일아미노)-페놀;
 (3-클로로-2-메틸-페닐)-(4-페리딘-2-일-티아졸-2-일)-아민;
 및 그의 약제학적으로 허용가능한 형태로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 멤버인 것인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 바이러스는 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 30

제25항에 있어서, 상기 간염 바이러스는 A형 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 31

제25항에 있어서, 상기 간염 바이러스는 B형 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 32

제25항에 있어서, 상기 간염 바이러스는 C형 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 33

제25항에 있어서, 상기 간염 바이러스는 D형 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 34

제25항에 있어서, 상기 간염 바이러스는 E형 간염 바이러스인 것인 방법.

청구항 35

제25항에 있어서, 상기 바이러스는 간을 감염시키는 임의의 바이러스인 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원에 관한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2011년 10월 4일에 출원된 미국 특허 가출원 제61542907호의 이득을 주장하며, 이 기초 출원은 참조로 그의 전문이 본 명세서에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은, 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종 및 담관암종을 포함하는 암의 치료, 및 A형 간염 바이러스 감염, B형 간염 바이러스 감염, C형 간염 바이러스 감염, D형 간염 바이러스 감염 및 E형 간염 바이러스 감염뿐만 아니라 간을 감염시키는 기타 바이러스 종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 바이러스성 간염 감염의 치료에 유용한 화합물 및 방법을 기술한다.

배경기술

[0005] 원발성 간암은 현재 미국에서 남성의 암 사망의 5번째의 가장 흔한 원인이고 여성에서는 9번째이며, 이 수치는 매년 증가하고 있다. 가장 최근의 데이터는, 2008년에 간 및 담관 암(그의 대부분이 간세포 암종(HCC)임)의 새로운 사례가 21,370건으로 추산되고 있고, 그 중 18,410건의 사망을 나타내고 있다(Institute, N.C., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, Ries LAG, et al., Editors. 2008). 전 세계적으로, 이것은 4번째로 가장 흔한 암이며, 대략 663,00건이 치명적인 사례로 2008년에 보고되어 있으며; 현재의 경향 및 기준선 모델에 기초하여, 그 발병은 2015년에 756,000건, 2030년에 955,000건으로 증가할 것으로 예상되고 있다(Mathers, C.D. and D. Loncar, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006. 3, 11, p. e442). 이는 미국에서 비교적 흔하지는 않지만, 그의 발병은, B형 간염 및 아플라톡신 노출과 함께 주된 원인의 하나인 만성 C형 간염의 사례의 급증하는 수의 결과로서 부분적으로 지난 20년에 걸쳐서 상승하고 있다(Caldwell, S. and S.H. Park, The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. J Gastroenterol, 2009. 44 Suppl 19: p. 96-101. El-Serag, H.B., et al., The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: update. Ann Intern Med, 2003. 139(10): p. 817-23).

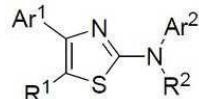
[0006] 간세포 암종, 간모세포종 및 담관암종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 원발성 간암을 가진 환자를 치료함에 있어서 질환-완화성(disease-modifying)이고 효과적이라는 두 가지 면이 있는 새로운 약물에 대해 오래도록 그 필요성을 느껴왔다. 또한, 간염 바이러스에 감염된 환자를 치료함에 있어서 질환 완화성이고 효과적이라는 두 가지 면이 있는 새로운 치료제에 대한 명확한 현재의 요구가 있다. 본 발명은 원발성 간암 및 간세포 암종으로 고통받고 있는 환자를 치료함에 있어서 질환-완화성이고 효과적이라는 두 가지 면이 있는 새로운 약물

의 필요성을 해소한다. 본 발명은 간에서의 바이러스 감염을 뒷받침하는 것으로 입증된 세포 유형을 표적화하므로, 본 발명은 또한 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스뿐만 아니라, 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 감염된 환자를 치료함에 있어서 질환-완화성이 고 효과적이라는 두 가지 면이 있는 새로운 항바이러스 약물에 대한 필요성도 해소한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 신규한 치환된 아미노티아졸인 하기 화학식 I의 화합물(그의 수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 및 그의 복합체를 포함함)에 관한 것이다:

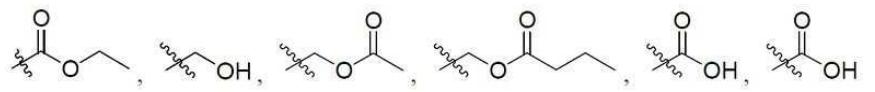
[0008] [화학식 I]



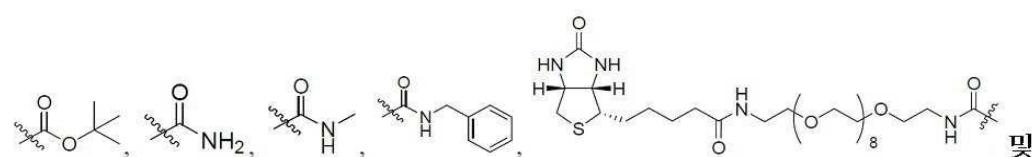
[0009]

식 중,

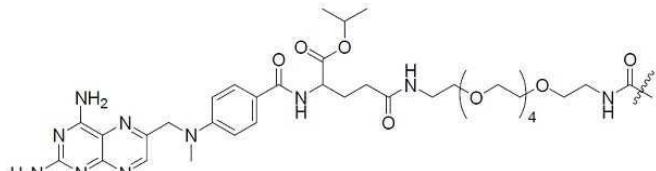
[0011] R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_9$ 칙쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,



[0012]



[0013]



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

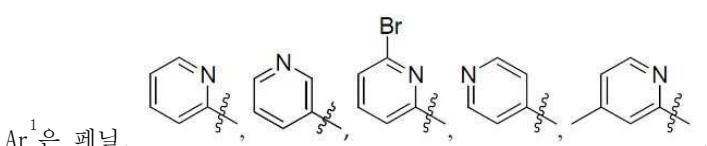
[0014]

R^2 는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-뷰틸, 벤질 및

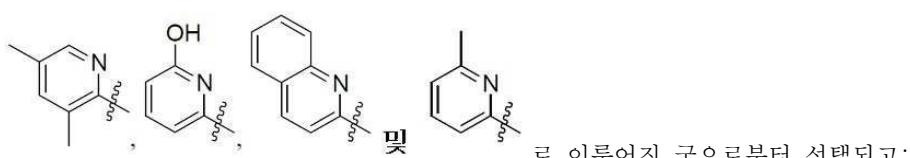
[0015]

로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0016]

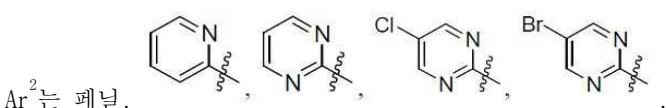


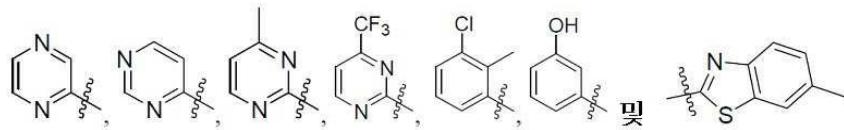
[0017]



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

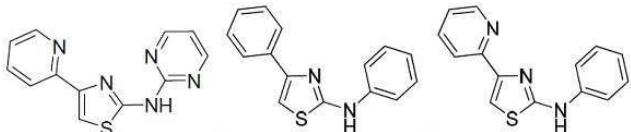
[0018]





[0019]

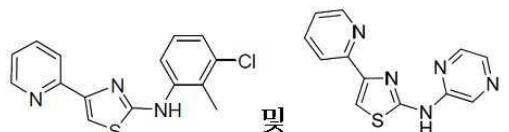
로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[0020]



[0021]



[0022]

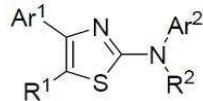
의 화합물들은 화학식 I의 신규한 화합물로부터 배제된다.

[0023]

본 발명은 또한 하기 구조의 화합물의 신규한 이용 방법에 관한 것이다:

[0024]

[화학식 I]



[0025]

본 발명은 추가로 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0026]

본 발명은 또한, 예를 들어, 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종, 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병 및 전이성 질환을 포함하는 비조정 세포 성장(unregulated cell growth)과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 혹은 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027]

본 발명은 또한, 예를 들어, 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종, 및 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병, 및 전이성 질환을 포함하는 비조정 세포 성장과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0028]

본 발명은 또한, 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종, 및 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병, 및 전이성 질환과 관련된 질환 혹은 병태, 그리고 비조정 세포 성장과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0029]

본 발명은 추가로 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종 및 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병 및 전이성 질환과 관련된 질환 혹은 병태, 그리고 비조정 세포 성장과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0030]

본 발명은 추가로 원발성 간암, 간세포 암종, 간모세포종 및 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병 및 전이성 질환과 관련된 질환 혹은 병태, 그리고 비조정 세포 성장과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0031]

본 발명은 또 비조정 세포 성장과 관련된 질환 혹은 병태를 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 혹은 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0032]

본 발명은 추가로 비조정 세포 성장과 관련된 질환 혹은 병태를 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0033]

본 발명은 또, 예를 들어, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스를 포함하는 간염 바이러스뿐만 아니라, 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 혹은 조성

물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0034] 본 발명은 추가로, 예를 들어, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스를 포함하는 간염 바이러스뿐만 아니라, 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0035] 본 발명은 또한 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스와 관련된 질환 혹은 병태, 그리고 간염 바이러스뿐만 아니라 간을 감염시키는 기타 바이러스 종과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 혹은 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0036] 본 발명은 추가로 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스와 관련된 질환 혹은 병태, 그리고 간염 바이러스뿐만 아니라 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0037] 본 발명은 또한 간염 바이러스뿐만 아니라 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 관련된 질환 혹은 병태를 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 화합물 혹은 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0038] 본 발명은 또한 간염 바이러스뿐만 아니라 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 연관된 질환 혹은 병태를 치료 혹은 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0039] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0040] 이들 및 기타 목적, 특징 및 이점들은 이하의 상세한 설명과 첨부된 특허청구범위를 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 명세서에서의 모든 퍼센트, 비 및 비율은 달리 특정되지 않는 한 중량에 의한 것이다. 모든 온도는 달리 특정되지 않는 한 섭씨 온도(°C)이다. 인용된 모든 문서는 관련된 부분이 본 명세서에 참조로 포함되며; 어떠한 문서의 인용도 본 발명에 관하여 종래 기술이라고 하는 허용으로서 해석될 필요는 없다.
- ### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용
- [0041] 본 발명의 치환된 아미노티아졸은 비조정 세포 성장과 관련된 질환, 예를 들어, 원발성 간암 간세포 암종, 간모세포종 및 담관암종, 유방암, 난소암, 폐암, 백혈병, 그리고 전이성 질환을 치료 및 예방하는 것이 가능하다. 본 발명의 치환된 아미노티아졸은 또한 간염 바이러스, 예를 들어 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스뿐만 아니라, 간을 감염시키는 기타 바이러스에 의한 감염과 관련된 질환을 치료 및 예방하는 것이 가능하다. 본 발명의 화합물은 간세포 암종(hepatocellular carcinoma: HCC)-유도 세포뿐만 아니라 간모세포종, 유방암 세포 및 난소 암종 세포에서의 세포 주기 억제 및 세포자멸사를 유발시키는 것으로 밝혀져 있다. 또한, 감수성 세포, 예를 들어, HCC-유도 세포뿐만 아니라 간모세포종, 유방암 세포, 및 난소 암종 세포에 대한 효과가 비가역적이고, 그리고 본 발명의 화합물이 조절 키나제 AKT, mTORC1 및 mTORC2에 의한 유사분열 항세포자멸성 신호전달의 저해를 통해 작용하는 것이 결정되어 있다. 또한, 본 발명의 치환된 아미노티아졸은 간염 바이러스, 예를 들어 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스에 의한 감염을 뒷받침하는 세포, 예컨대, (간염 감염을 뒷받침하는 세포 유형)을 파괴하여, 간염 바이러스, 예를 들어 A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, D형 간염 바이러스 및 E형 간염 바이러스뿐만 아니라, 간을 감염시키는 기타 바이러스 종에 의한 감염과 관련된 질환의 치료 및 예방에 대한 항바이러스제로서 역할할 수 있다.
- [0042] 이론에 의해 제한되기를 원치 않지만, 본 발명의 치환된 아미노티아졸은 제어된 질환 관련 비조정 세포 성장 관련 질환을 개선시키거나, 약화시키거나, 다르게는 조절시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 부가적으로 또한 이론에 의해 제한되기를 원치 않지만, 본 발명의 치환된 아미노티아졸은 바이러스에 의한 간의 감염과 관련된 질환을 개선시키거나, 약화시키거나, 다르게는 조절시킬 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0043] 설명을 통해서, 조성물이 특정 성분을 지니거나 포함하거나 구비할 경우 또는 방법이 특정 처리 단계를 지니거나 포함하거나 구비할 경우, 본 교시 내용의 조성물은 또한 열거된 성분으로 이루어지거나 혹은 필수적으로 이루어지고, 또한 본 교시 내용의 방법이 또한 열거된 처리단계들로 이루어지거나 혹은 필수적으로 이루어지는 것

이 상정된다.

[0044] 본 출원에 있어서, 요소 혹은 성분이 열거된 요소들 혹은 성분들의 일람에 포함되고/되거나 그 일람으로부터 선택된다고 일컬어질 경우, 이 요소 혹은 성분은 열거된 요소들 혹은 성분들 중 어느 하나일 수 있고 또한 열거된 요소들 혹은 성분들 중 둘 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0045] 본 명세서서의 단수의 사용은 구체적으로 달리 기술되지 않는 한 복수를 포함한다(그 역도 마찬가지임). 또한, "약"이란 용어가 양적 수치 앞에 사용되는 경우, 본 교시 내용은 또한, 구체적으로 달리 기술되지 않는 한, 그 특정 양적 수치 자체도 포함한다.

[0046] 단계들의 순서 혹은 소정의 동작을 수행하기 위한 순서는 본 교시 내용이 사용가능한 채인 한 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 게다가, 둘 이상의 단계 혹은 동작은 동시에 수행될 수도 있다.

[0047] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "할로겐"이란 용어는 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 의미하는 것이다.

[0048] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "알킬 및/또는 "지방족"이란, 단독으로 사용되든지 혹은 치환기의 일부로서 사용되든지 간에, 1 내지 20개의 탄소 원자 혹은 이 범위 내의 임의의 수, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 지니는 직쇄 혹은 분지쇄의 탄소 사슬을 지칭한다. 지칭된 수의 탄소 원자(예컨대 C₁₋₆)는, 독립적으로 알킬 모이어티 내의 탄소 원자의 수 또는 보다 큰 알킬-함유 치환기의 알킬 부분을 지칭할 것이다. 알킬기의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸 등을 포함한다. 알킬기는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다. 치환된 알킬기의 비제한적인 예로는 하이드록시메틸, 클로로메틸, 트라이플루오로메틸, 아미노메틸, 1-클로로에틸, 2-하이드록시에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-카복시프로필 등을 포함한다. (C₁₋₆알킬)₂아미노 등과 같은 다수의 알킬기를 지니는 치환기에 있어서, 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "알케닐" 및 "알ки닐"기관 용어는, 단독으로 사용되든지 혹은 치환기의 일부로서 사용되든지 간에, 2개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 20개를 지니는 직쇄 및 분지쇄의 탄소 사슬을 지칭하며, 여기서 알케닐 사슬은 그 사슬 내에 적어도 1개의 이중 결합을 지니고, 알ки닐 사슬은 그 사슬 내에 적어도 1개의 삼중 결합을 지닌다. 알케닐 및 알키닐기는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다. 알케닐기의 비제한적인 예로는 에테닐, 3-프로페닐, 1-프로페닐(또한 2-메틸에테닐), 아이소프로페닐(또한 2-메틸에텐-2-일), 뷰텐-4-일 등을 포함한다. 치환된 알케닐기의 비제한적인 예로는 2-클로로에테닐(또한 2-클로로비닐), 4-하이드록시뷰텐-1-일, 7-하이드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일, 7-하이드록시-7-메틸옥트-3,5-다이엔-2-일 등을 포함한다. 알키닐기의 비제한적인 예로는 에티닐, 프로프-2-이닐(또한 프로파길), 프로핀-1-일 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일을 포함한다. 치환된 알키닐기의 비제한적인 예로는 5-하이드록시-5-메틸헥스-3-이닐, 6-하이드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일, 5-하이드록시-5-에틸헵트-3-이닐 등을 포함한다.

[0050] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "사이클로알킬"이란, 단독으로 사용되든지 혹은 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 예컨대, 3 내지 14개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7개 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자, 또는 심지어 3 내지 4 고리 탄소 원자를 지니고, 선택적으로 1개 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 이중 혹은 삼중 결합을 포함하는, 환화 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 포함하는, 비방향족 탄소-함유 고리를 지칭한다. 사이클로알킬기는 단환식(예컨대, 사이클로헥실) 또는 다환식(예컨대, 용합, 가교 및/또는 스피로 고리계를 포함함)일 수 있고, 여기서 탄소 원자는 고리계의 내부 혹은 외부에 위치된다. 사이클로알킬기의 임의의 적절한 고리 위치는 규정된 화학적 구조에 공유 결합될 수 있다. 사이클로알킬 고리는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는 사이클로프로필, 2-메틸-사이클로프로필, 사이클로프로페닐, 사이클로뷰틸, 2,3-다이하이드록시사이클로뷰틸, 사이클로뷰테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥타닐, 테칼리닐, 2,5-다이메틸사이클로펜틸, 3,5-다이클로로사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 3,3,5-트라이메틸사이클로헥스-1-일, 옥타하이드로펜탈레닐, 옥타하이드로-1H-인데닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인텐-4-일, 테카하이드로아줄레닐; 바이사이클로[6.2.0]데카닐, 테카하이드로나프탈레닐 및 도데카하이드로-1H-플루오레닐을 포함한다. "사이클로알킬"이란 용어는 또한 이환식 탄화수소 고리인 탄소환식 고리를 포함하며, 그의 비제한적인 예로는, 바이사이클로-[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-다이메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐 및 바이사이클로[3.3.3]운데카닐을 포함한다.

[0051] "사이클로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 특정 개수의 탄소 원자를 지니는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소기의 양쪽 모두를 포함하도록 의도된다. 할로알킬기로는 퍼할로알킬기를 포함하되, 여기서 알킬기의

모든 수소는 할로겐으로 치환되어 있다(예컨대, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$). 할로알킬기는 선택적으로 할로겐에 부가해서 1개 이상의 치환기로 치환되어 있을 수 있다. 할로알킬기의 예로는, 플루오로메틸, 디아클로로에틸, 트라이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 펜타플루오로에틸 및 펜타클로로에틸기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0052] "알콕시"란 용어는 -O-알킬기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 위에서 정의된 바와 같다. 알콕시기는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다. C_3-C_6 환식 알콕시란 용어는 3 내지 6개의 탄소 원자와 적어도 1개의 산소 원자(예컨대, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로-2H-피란)를 함유하는 고리를 지칭한다. C_3-C_6 환식 알콕시기는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다.

[0053] "아릴"이란 용어는, 단독으로 사용되든지 혹은 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 6개의 탄소 멤버(carbon member)의 불포화, 방향족 단환식 고리로서 혹은 10 내지 14개의 탄소 멤버의 불포화, 방향족 다환식 고리로 본 명세서에서 정의된다. 아릴 고리는, 예를 들어, 1개 이상의 수소 원자를 대체가능한 1개 이상의 모이어티로 각각 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸 고리일 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예로는, 페닐, 나프틸렌-1-일, 나프틸렌-2-일, 4-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 3-메틸페닐, 2-아미노-4-플루오로페닐, 2-(*N,N*-다이에틸아미노)페닐, 2-사이아노페닐, 2,6-다이-*tert*-뷰틸페닐, 3-메톡시페닐, 8-하이드록시나프틸렌-2-일 4,5-다이메톡시나프틸렌-1-일 및 6-사이아노-나프틸렌-1-일을 포함한다. 아릴기는 또한, 예를 들어, 1개 이상의 포화 혹은 부분 포화된 탄소 고리에 융합된 페닐 혹은 나프틸 고리(예컨대, 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이에닐, 인다닐)을 포함하며, 이는 방향족 및/또는 포화 혹은 부분 포화된 고리의 1개 이상의 탄소 원자에서 치환될 수 있다.

[0054] "아릴알킬" 또는 "아르알킬"이란 용어는 -알킬-아릴기를 지칭하되, 여기서 알킬 및 아릴기는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 아르알킬기는 선택적으로 치환된다. 아릴알킬기의 예로는, 예를 들어, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 플루오레닐메틸 등을 포함한다.

[0055] "복소환식" 및/또는 "복소환" 및/또는 "헥테로사이클릴"이란 용어는, 단독으로 사용되든지 혹은 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 3 내지 20개의 원자를 지니는 1개 이상의 고리로서 본 명세서에서 정의되되, 여기서 적어도 1개의 고리 내의 적어도 1개의 원자는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 선택된 헥테로원자이고 또한 헥테로원자를 포함하는 고리는 비방향족이다. 2개 이상의 융합된 고리를 포함하는 복소환기에 있어서, 비헥테로원자 보유 고리는 아릴(예컨대, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 크로마닐)일 수 있다. 예시적인 복소환기는 3 내지 14개의 고리 원자를 지니며, 이 고리 원자를 중 1 내지 5개가 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 헥테로원자이다. 복소환기 내의 1개 이상의 N 또는 S 원자는 산화되어 있을 수 있다. 복소환기는 선택적으로 치환되어 있을 수 있다.

[0056] 단일 고리를 지니는 복소환식 단위의 비제한적인 예로는 다이아지리닐, 아지리디닐, 우라졸릴, 아제티디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리닐, 아이소옥사졸릴, 티아졸리디닐, 아이소티아졸릴, 아이소티아졸리닐, 옥사티아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 히단토이닐, 테트라하이드로퓨라닐, 피롤리디닐, 몰폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 다이하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리딘-2-오닐(발레로락탐), 2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-아제페닐, 2,3-다이하이드로-1*H*-인돌 및 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린을 포함한다. 2개 이상의 고리를 지니는 복소환식 단위의 비제한적인 예로는 헥사하이드로-1*H*-피롤리지닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1*H*-벤조[d]이미다졸릴, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1*H*-인돌릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 크로마닐, 아이소크로마닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐 및 테카하이드로-1*H*-사이클로옥타[b]피롤릴을 포함한다.

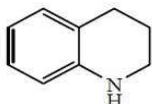
[0057] "헥테로아릴"이란 용어는, 단독으로 사용되든지 혹은 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 5 내지 20개의 원자를 지니는 1개 이상의 고리로서 본 명세서에서 정의되되, 여기서 적어도 1개의 고리 내 적어도 1개의 원자는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)로부터 선택된 헥테로원자이고, 또한 추가로 헥테로원자를 포함하는 고리들 중 1개는 방향족이다. 2개 이상의 융합된 고리를 포함하는 헥테로아릴기에 있어서, 비헥테로원자 보유 고리는 탄소환(예컨대, 6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타피리미딘) 또는 아릴(예컨대, 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 인돌릴)일 수 있다. 예시적인 헥테로아릴기는 5 내지 14개의 고리 원자를 지니고, 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 고리 헥테로원자를 함유한다. 헥테로아릴기 내 1개 이상의 N 혹은 S 원자는 산화될 수 있다. 헥테로아릴기는 치환될 수 있다. 단일의 고리를 함유하는 헥테로아릴 고리의 비제한적인 예로는 1,2,3,4-테트라졸릴, [1,2,3]트라이아졸릴, [1,2,4]트라이아졸릴, 트라이아지닐, 티아졸릴,

1H-아미다아졸릴, 옥사졸릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피리미디닐, 피리디닐, 3-메틸피리디닐 및 4-다이메틸아미노피리디닐을 포함한다. 2개 이상의 융합된 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예로는 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 벤조옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트라이아졸릴, 신놀리닐, 나프티리디닐, 페난트리디닐, 7H-퓨리닐, 9H-퓨리닐, 6-아미노-9H-퓨리닐, 5H-파롤로[3,2-d]피리미디닐, 7H-파롤로[2,3-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 2-페닐벤조[d]티아졸릴, 1H-인돌릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌릴, 퀴녹살리닐, 5-메틸퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 8-하이드록시-퀴놀리닐 및 아이소퀴놀리닐을 포함한다.

[0058] 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기의 하나의 비제한적인 예는, 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자(바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자인 추가의 고리 원자)인 적어도 1개의 추가의 고리 원자 및 1 내지 5개의 탄소 고리 원자를 지니는 C₁-C₅ 헤테로아릴이다. C₁-C₅ 헤테로아릴의 예로는, 트라이아지닐, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 아이소옥사졸린-5-일, 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

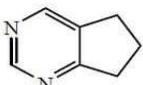
[0059] 달리 언급되지 않는 한, 2개의 치환기가 함께 연결되어 특정 수의 고리 원자를 지니는 고리를 형성할 경우(예컨대, R²와 R³이 이들이 부착되는 질소(N)와 함께 연결되어 3 내지 7 고리 부재를 지니는 고리를 형성할 경우), 해당 고리는 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상(예컨대, 1 내지 3개)의 추가의 헤테로원자를 지닐 수 있다. 상기 고리는 포화 혹은 부분 포화되어 있을 수 있고, 또한 선택적으로 치환되어 있을 수 있다.

[0060] 본 발명의 목적을 위하여, 단일 헤테로 원자를 포함하는, 융합 고리 단위뿐만 아니라 스피로 환식 고리, 이환식 고리 등은 헤테로원자 함유 고리에 대응하는 환식 계열에 속하는 것으로 간주될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 지니는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린:



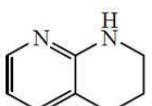
[0061]

은, 본 발명의 목적을 위하여, 복소환식 단위로 간주된다. 하기 화학식을 지니는 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘:



[0063]

은, 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로아릴 단위로 간주된다. 융합된 고리 단위가 포화 및 아릴 고리 양쪽 모두에 헤테로원자를 포함할 경우, 아릴 고리는 해당 고리가 할당되는 범주의 유형을 지배하고 결정할 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 지니는 1,2,3,4-테트라하이드로-[1,8]나프티리딘:



[0065]

은, 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로아릴 단위로 간주된다.

[0066]

하나의 용어 혹은 그들의 접두사 어근이 치환기의 명칭에 나타날 경우, 그 명칭은 본 명세서에서 제공되는 그들의 제한을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "알킬" 또는 "아릴", 또는 그들의 접두서 어근이 치환기(예컨대, 아릴알킬, 알킬아미노)의 명칭에 나타날 경우, 그 명칭은 "알킬" 및 "아릴"에 대해서 위에서 부여된 제한들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0067]

"치환된"이란 용어는, 본 명세서 전체를 통해서 이용된다. "치환된"이란 용어는, 비환식이든 환식이든지 간에, 본 명세서에서 이하에 정의된 바와 같이 1개 이상의 수소 원자가 하나의 치환기 또는 수개(예컨대, 1 내지 10개)의 치환기로 치환된 모이어티로서 정의된다. 치환기들은 한번에 단일의 모이어티의 1개 혹은 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 또한, 이를 치환기는 상기 치환기에 새로운 모이어티 혹은 단위를 형성하기 위하여 인접한 두 탄소 상의 2개의 수소 원자를 치환할 수 있다. 예를 들어, 단일의 수소 원자 대체물을 필요로 하는 치환된 단위는 할로젠, 하이드록실 등을 포함한다. 2개의 수소 원자 대체물은 카보닐, 옥시미노 등을 포함한다.

인접한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자 대체물은 에폭시 등을 포함한다. "치환된"이란 용어는, 본 명세서 전체를 통하여, 하나의 모이어티가 치환기에 의해 대체되는 수소 원자들 중 1개 이상을 가질 수 있는 것을 나타내는데 이용된다. 하나의 모이어티가 "치환된"으로 기재된 경우, 임의의 개수의 수소 원자가 대체될 수 있다. 예를 들어, 다이플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이고; 트라이플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이며; 4-하이드록시페닐은 치환된 방향족 고리이고; (N,N-다이메틸-5-아미노)옥타닐은 치환된 C₈ 알킬이며; 3-구아니디노프로필은 치환된 C₃ 알킬이고; 2-카복시피리디닐은 치환된 헤테로아릴이다.

[0069] 본 명세서에서 정의된 가변적인 기, 예컨대, 본 명세서에서 정의된 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴기는, 단독으로 사용되든지 혹은 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 선택적으로 치환되어 있을 수 있다. 선택적으로 치환된 기는 그렇게 표시될 것이다.

[0070] 이하는 하나의 모이어티 상에 수소 원자 대신에 치환될 수 있는 치환기의 비제한적인 예이다: 할로겐(염소(Cl), 브롬(Br), 불소(F) 및 요오드(I)), -CN, -NO₂, 옥소(=O), -OR³, -SR³, -N(R³)₂, -NR³C(O)R³, -SO₂R³, -SO₂OR³, -SO₂N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₁₄ 사이클로알킬, 아릴, 복소환 또는 헤�테로아릴, 여기서, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 복소환 및 헤�테로아릴기의 각각은 할로겐, -CN, -NO₂, 옥소 및 R³으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 10(예컨대, 1 내지 6 또는 1 내지 4)개의 기로 선택적으로 치환되되, 이때 R³은, 각 경우에, 독립적으로 수소, -OR⁴, -SR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)N(R⁴)₂, -SO₂R⁴, -S(O)₂OR⁴, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 사이클로알킬(예컨대, C₃₋₆ 사이클로알킬), 아릴, 복소환 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 2개의 R^x 단위는, 이들이 결합되는 원자(들)와 함께 연결되어 선택적으로 치환된 탄소환 혹은 복소환을 형성하며, 상기 탄소환 혹은 복소환은 3 내지 7개의 고리 원자를 지니며; 여기서 R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 사이클로알킬(예컨대, C₃₋₆ 사이클로알킬), 아릴, 복소환 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 2개의 R⁴ 단위는 이들이 결합되는 원자(들)과 함께 연결되어 선택적으로 치환된 탄소환 혹은 복소환을 형성하되, 여기서 상기 탄소환 혹은 복소환은 바람직하게는 3 내지 7개의 고리 원자이다.

[0071] 몇몇 실시형태에 있어서, 치환기는 이하로부터 선택된다:

[0072] i) -OR⁵; 예를 들어, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;

[0073] ii) -C(O)R⁵; 예를 들어, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;

[0074] iii) -C(O)OR⁵; 예를 들어, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;

[0075] iv) -C(O)N(R⁵)₂; 예를 들어, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

[0076] v) -N(R⁵)₂; 예를 들어, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);

[0077] vi) 할로겐: -F, -Cl, -Br 및 -I;

[0078] vii) -CH_eX_g; 여기서 X는 할로겐이고, m은 0 내지 2이며, e+g = 3; 예를 들어, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ 또는 -CBr₃;

[0079] viii) -SO₂R⁵; 예를 들어, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;

[0080] ix) C_{1-C₆} 칙쇄, 분지쇄 혹은 환식 알킬;

[0081] x) 사이아노;

[0082] xi) 나이트로;

[0083] xii) $N(R^5)C(O)R^5$;

[0084] xiii) 옥소(=O);

[0085] xiv) 복소환; 및

[0086] xv) 헤테로아릴.

[0087] 여기서, 각각의 R^5 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 직쇄 혹은 분지쇄 알킬(예컨대, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 직쇄 혹은 분지쇄 알킬), 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬(예컨대, 선택적으로 치환된 C_3-C_4 사이클로알킬)이거나; 또는 2개의 R^5 단위는 함께 연결되어 3 내지 7개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성 할 수 있다. 소정의 양상에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 직쇄 혹은 분지쇄 알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

[0088] 본 명세서의 다양한 개소에서, 화합물의 치환기가 기들로 혹은 범위로 개시되어 있다. 상세한 설명은 이러한 기 및 범위의 구성멤버의 각각 및 모든 개별적인 하위 조합을 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"이란 용어는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_4-C_5 및 C_5-C_6 , 알킬을 개별적으로 개시하도록 구체적으로 의도된다.

[0089] 본 발명의 목적을 위하여, "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물"이란 용어는, 모든 거울상이성질체 형태, 부분입체이성질체 형태, 염 등을 포함하는, 본 명세서에서 기재된 치환된 아미노티아졸도 동등하게 지칭하고, "화합물", "유사체" 및 "물질의 조성물"이란 용어는 본 명세서 전체를 통해서 호환가능하게 이용된다.

[0090] 본 명세서에 기재된 화합물은 비대칭 원자(카이럴 중심이라고도 지칭됨)를 포함할 수 있고, 화합물들의 몇몇은 1개 이상의 비대칭 원자 또는 중심을 포함할 수 있으며, 이와 같이 해서 광학 이성질체(거울상이성질체) 및 부분입체이상질체를 생성할 수 있다. 본 명세서에 개시된 본 교시 내용 및 화합물은 이러한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체뿐만 아니라, 라세미 및 광학분할된 거울상이성질체적으로 순수한 R 및 S 입체이성질체뿐만 아니라, R 및 S 입체이성질체의 다른 혼합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 광학 이성질체는 당업자에게 공지된 표준 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있으며, 이것은 부분입체이성질체 염 형성, 동적 속도론적 광학 분할, 및 비대칭 합성을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 교시 내용은 또한 알케닐 모이어티를 함유하는 화합물(예컨대, 알켄 및 이민)의 시스 및 트랜스 이성질체를 망라한다. 또한, 본 교시 내용은 모든 가능한 위치이성질체 및 그의 혼합물을 망라하며, 이는 당업자에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 것임이 이해된다.

[0091] 산성 모이어티를 지닐 수 있는 본 교시 내용의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 유기 및 무기 염기를 이용해서 형성될 수 있다. 1가 및 다가 음이온염의 양쪽 모두가 탈보호를 위하여 이용가능한 산성 수소의 개수에 따라서 상정된다. 염기와 함께 형성된 적절한 염은 금속 염, 예컨대, 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속염, 예를 들어, 나트륨, 칼륨 혹은 마그네슘염; 암모니아염 및 유기 아민염, 예를 들어, 몰폴린, 티오몰폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 다이- 혹은 트라이-저급 알킬아민(예컨대, 에틸-tert-뷰틸-, 다이에틸-, 다이아이소프로필-, 트라이에틸-, 트라이뷰틸- 또는 다이메틸프로필아민), 또는 모노-, 다이- 혹은 트라이하이드록시 저급 알킬아민(예컨대, 모노-, 다이- 또는 트라이에탄올아민)을 포함한다. 무기 염기의 구체적인 비제한적인 예는 $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , $KHCO_3$, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $LiOH$, $NaOH$, KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 및 Na_3PO_4 를 포함한다. 내부 염이 또한 형성될 수 있다. 마찬가지로, 본 명세서에 개시된 화합물이 염기성 모이어티를 함유할 경우, 염은 유기산 및 무기산을 이용해서 형성될 수 있다. 예를 들어, 염은 이하의 산: 아세트산, 프로피온산, 락트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄퍼설폰산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 디이클로로아세트산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히프루산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메틸설폰산, 뮤신산, 나프탈렌설폰산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 프탈산, 프로피온산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 틀루엔설폰산 및 캄퍼설폰산뿐만 아니라 기타 공지된 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 형성될 수 있다.

[0092] 임의의 변수가 임의의 구성요소 혹은 임의의 화학식에서 한번보다 많이 나타날 경우, 각 경우에 그의 정의는 하나 다른 경우에서 그의 정의와는 독립적이다(예컨대, $N(R^4)_2$ 에서, 각각의 R^4 는 서로 동일 혹은 상이할 수 있다). 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정적인 화합물로 되는 경우에만 허용가능하다.

[0093] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료하다" 및 "치료하는" 및 "치료"란 용어는, 환자가 고통받을 것으로 의심되는 병태를 부분적으로 혹은 완전히 경감, 저해, 개선 및/또는 완화시키는 것을 지칭한다.

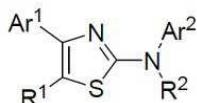
[0094] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료적으로 유효한" 및 "유효 용량"이란 바람직한 생물학적 활성 혹은 효과를 이끌어내는 물질 혹은 양을 지칭한다.

[0095] 주지된 경우를 제외하고, "대상체" 또는 "환자"란 용어는 호환적으로 이용되며, 인간 환자 및 인간이 아닌 영장류뿐만 아니라, 래빗, 래트 및 마우스, 그리고 기타 동물 등과 같은 실험 동물 등과 같은 포유동물을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "대상체" 또는 "환자"란 용어는, 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자 혹은 대상체를 의미한다. 본 발명의 예시적인 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법에 따른 치료를 위한 대상 환자를 확인하기 위하여, 승인된 스크리닝 방법이 표적화된 혹은 의심되는 질환 혹은 병태와 관련된 위험 인자를 결정하는데 혹은 대상체에서 기준의 질환 혹은 병태의 상태를 결정하는데 이용된다. 이들 스크리닝 방법은, 예를 들어, 표적화된 혹은 의심되는 질환 혹은 병태와 관련될 수 있는 위험 인자를 결정하는 종래의 워크-업을 포함한다. 이들 및 기타 통상의 방법은 임상의가 본 발명의 방법 및 화합물을 이용하는 요법의 필요 시 환자를 선택하는 것을 가능하게 한다.

[0096] 치환된 아미노티아졸

[0097] 본 발명의 화합물은, 치환된 아미노티아졸이고, 하기 화학식을 지니는 그의 모든 거울상이성질체 및 부분이성질체 형태 및 약제학적으로 허용가능한 염(그의 수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드리그 및 복합체를 포함함)을 포함한다:

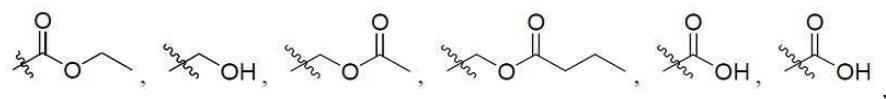
[0098] [화학식 I]



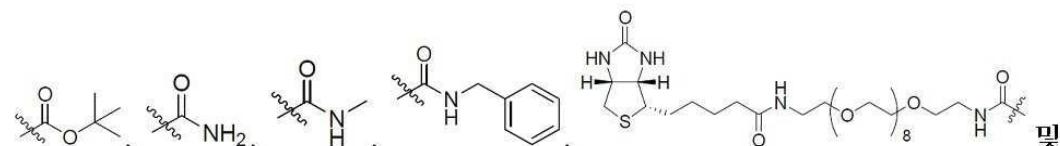
[0099]

식 중:

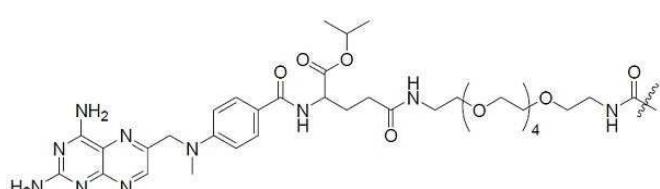
[0101] R^1 은 수소, C_1-C_9 치쇄형 알킬, 아이소프로필, 사이클로헥실, 브롬, 사이아노,



[0102]



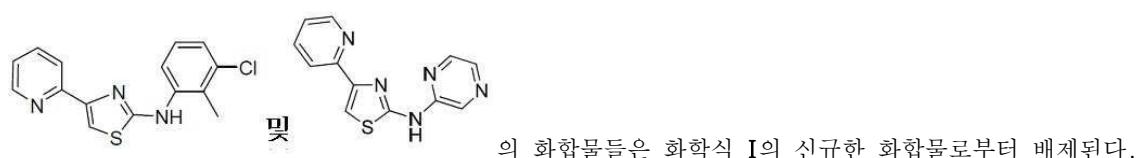
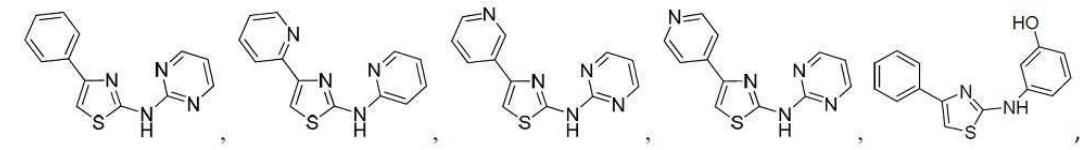
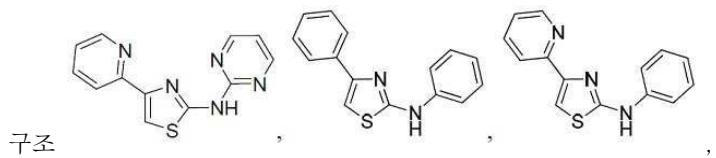
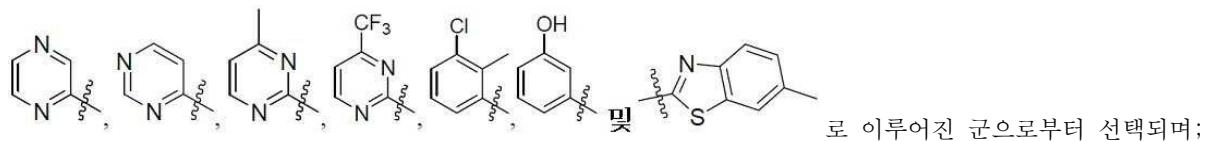
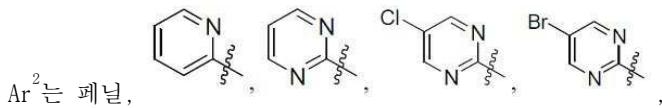
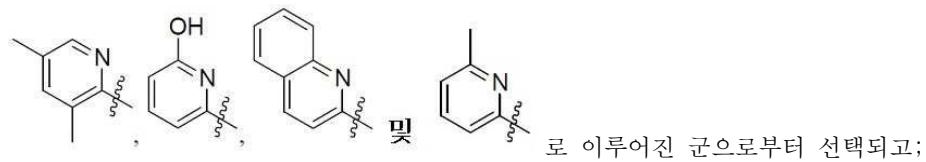
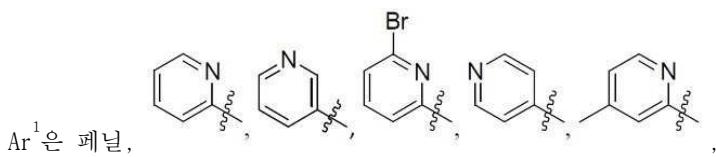
[0103]



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

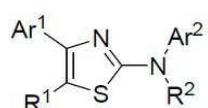
[0104]

R^2 는 수소, 메틸, 아이소프로필, tert-뷰틸, 벤질 및 C_1-C_9 치쇄형 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[0112] 본 발명은 또한 하기 구조의 화합물의 신규한 이용 방법에 관한 것이다:

[화학식 I]



[0115] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소이다.

[0116] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₁-C₉ 직쇄형 알킬이다.

[0117] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 메틸이다.

[0118] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 에틸이다.

[0119] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 펜틸이다.

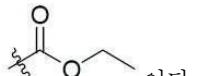
[0120] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 노닐이다.

[0121] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 아이소프로필이다.

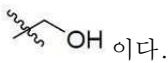
[0122] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 사이클로헥실이다.

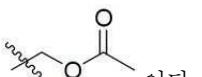
[0123] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 브롬이다.

[0124] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 사이아노이다.

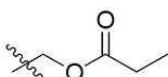


[0125] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

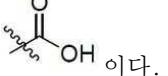
[0126] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



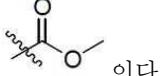
[0127] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



[0128] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

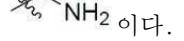


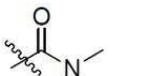
[0129] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

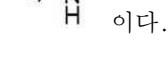


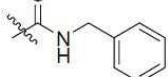
[0130] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



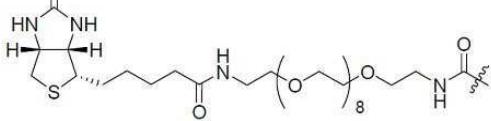
[0131] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



[0132] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



[0133] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

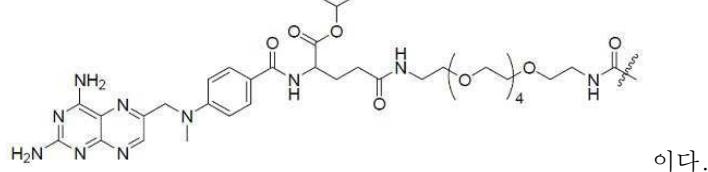


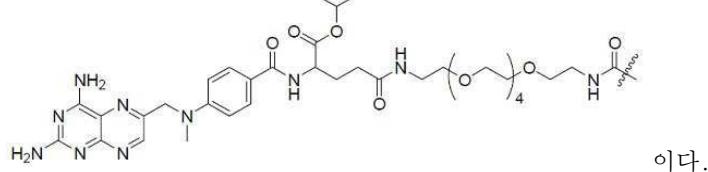
[0134] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.



[0135] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

[0136] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은



[0137] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 이다.

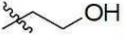
[0138] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 수소이다.

[0139] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 메틸이다.

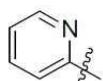
[0140] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 아이소프로필이다.

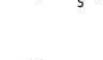
[0141] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 tert-부틸이다.

[0142] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 벤질이다.

[0143] 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 이다.

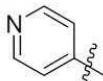
[0144] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 페닐이다.



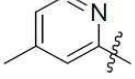
[0145] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



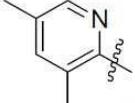
[0146] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



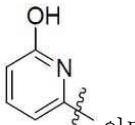
[0147] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



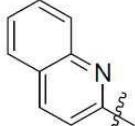
[0148] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



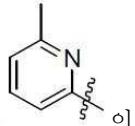
[0149] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



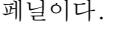
[0150] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



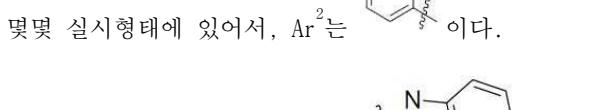
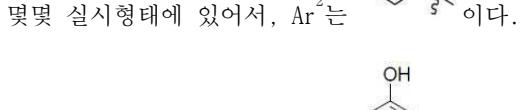
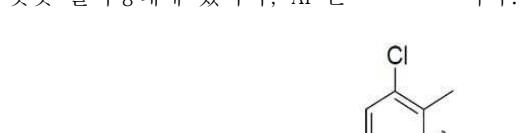
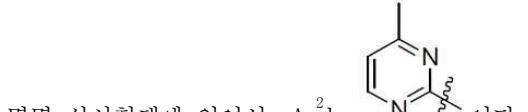
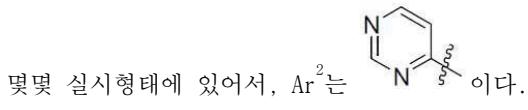
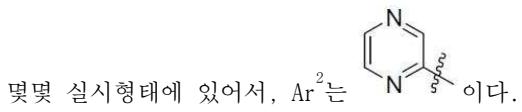
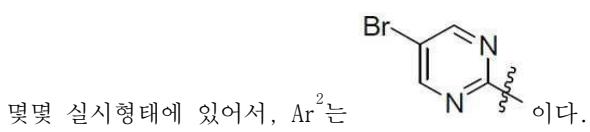
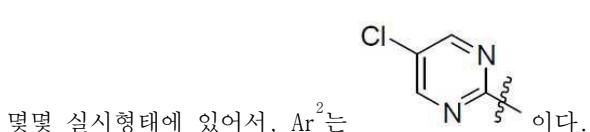
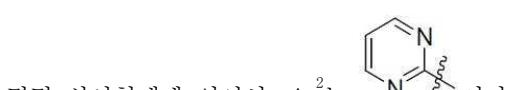
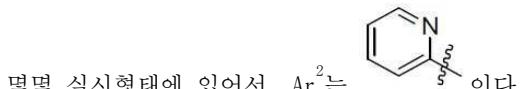
[0151] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.



[0152] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar¹은 이다.

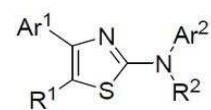


[0153] 몇몇 실시형태에 있어서, Ar²는 페닐이다.



[0165] 예시적인 실시형태는 하기 화학식 I을 지니는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다:

[화학식 I]



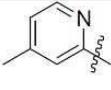
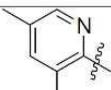
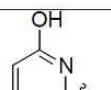
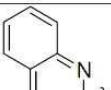
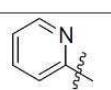
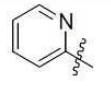
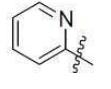
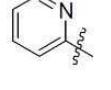
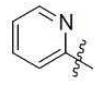
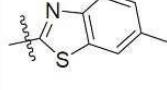
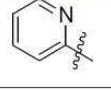
[0168] 식 중, R¹, R², Ar¹ 및 Ar²의 비제한적인 예는 본 명세서에서 하기 표 1에 정의되어 있다.

표 1

화학식 I의 화합물의 예시적인 실시형태:

번호	R ¹	R ²	Ar ¹	Ar ²
1	H	H		
2	H	H	페닐	페닐
3	H	H	페닐	
4	H	H	페닐	
5	H	H		
6	H	H		
7	H	H		
8	H	H		
9	H	H		
10	H	H		
11	H	H		

[0169]

12	H	H		
13	H	H		
14	H	H		
15	H	H		
16	H	H		
17	H	H		
18	H	H		
19	H	H		
20	H	H		
21	CH ₃	H		

[0170]

22	CH ₂ CH ₃	H		
23	CH(CH ₃) ₂	H		
24	CH ₂ (CH ₃) ₃ CH ₃	H		
25	사이클로헥실	H		
26	노닐	H		
27	사이아노	H		
28	H	아이소프로필		
29	H	메틸		
30	H	벤질		
31	H			
32	Br	H		
33		H		
34		H		

[0171]

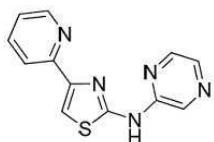
35		H		
36		H		
37		H		
38		H		
39		H		
40	CO ₂ H	H		
41		H		
42				
43		H		
44		H		
45		H		

[0172]

46		H		
47		H		

[0173]

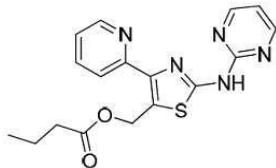
[0174] 본 발명의 화합물이 본 명세서에서 명명되고 지칭되는 방식을 입증할 목적으로, 하기 화학식을 지니는 화합물:



[0175]

[0176] 은 화학명 N-(피라진-2-일)-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민을 지닌다.

[0177] 본 발명의 화합물이 본 명세서에서 명명되고 지칭되는 방식을 입증할 목적으로, 하기 화학식을 지니는 화합물:



[0178]

은 화학명 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트를 지닌다.

[0180] 본 발명의 목적을 위하여, 라세미 화학식으로 표시되는 화합물은 두 거울상이성질체 혹은 그의 혼합물에 대해서, 또는 제2카이럴 중심이 존재하는 경우에 모든 부분이성질체에 대해서 균등하게 적용될 것이다.

[0181] 본 명세서에서 제공된 실시형태들 모두에 있어서, 적절한 임의선택적 치환기의 예는 청구된 발명의 범위를 제한하도록 의도된 것은 아니다. 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 제공된 치환기들 중 어느 하나, 또는 치환기들의 조합을 포함할 수 있다.

[0182] 방법

[0183] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 교시 내용의 화합물은, 유기 화학의 분야에서의 당업자에게 공지된 표준 합성 방법 및 절차를 이용해서, 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물 또는 용이하게 제조되는 중간생성물로부터, 본 명세서에 개략적으로 요약된 절차에 따라서 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환 및 조작에 대한 표준 합성 방법 및 절차는 당해 분야의 표준 교과서로부터 혹은 관련된 과학 문헌으로부터 용이하게 얻을 수 있다. 전형적인 혹은 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 부여되면, 기타 공정 조건은 또한 달리 기술되지 않는 한 이용될 수 있는 것이 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 이용되는 특정 반응물 혹은 용매에 따라서 변할 수 있지만, 이러한 조건은 통상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다. 유기 합성의 당업자라면 제시된 합성 단계들의 성상과 순서가 본 명세서에 기재된 화합물의 형성을 최적화시킬 목적으로 변화될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0184] 본 명세서에 기재된 방법들은 당해 기술에서 공지된 임의의 적절한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광기를 이용하는 수단, 예컨대, 핵자기 공명 분광(예컨대, ^1H 또는 ^{13}C), 적외 분광, 분광광도법(예컨대, UV-가시), 질량 분광에 의해, 또는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 가스 크로마토그래피(GC), 겔-침투 크로마토그래피(GPC), 또는 박층 크로마토그래피(TLC) 등과 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

[0185] 화합물의 제조는 각종 화학적 기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 적절한 보호기의 보호와 탈보호의 필요성 및 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, 문헌[Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)]에서 발견될 수 있고, 이 문헌의 전체 개시내용은 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0186] 본 명세서에 기재된 반응 혹은 방법은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 적절한 용매는 전형적으로, 반응이 수행되는 온도, 즉, 용매의 동결점에서 용매의 비점까지의 범위일 수 있는 온도에서 반응물, 중간생성물 및/또는 생성물과 실질적으로 비반응성이다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나보다 많은 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계를 위한 적절한 용매가 선택될 수 있다.

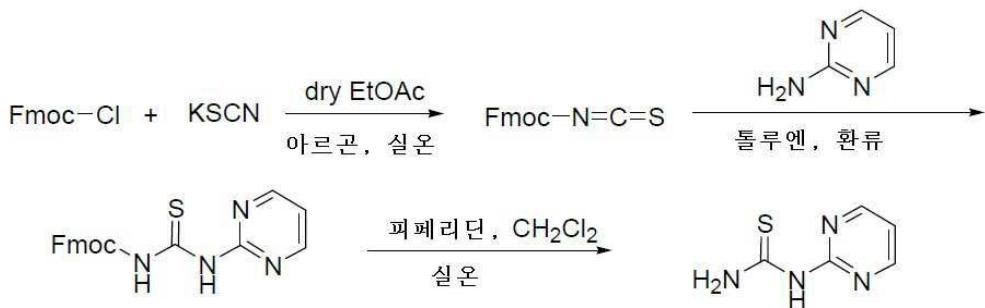
[0187] 이하에 제공된 실시예들은 본 발명의 예시적인 화합물을 제조하기 위한 대표적인 방법을 제공한다. 당업자라면, 본 발명의 추가적인 화합물을 제조하기 위하여, 당업계에 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 어떻게 대체할지를 알 것이다.

[0188] ^1H NMR 스펙트럼은 300 MHz INOVA VARIAN 분광기 상에서 기록되었다. 화학적 이동 값은 ppm으로 부여되고 TMS (테트라메틸실란)에 대한 내부 표준으로서 지칭된다. 피크 패턴은 다음과 같이 표시된다: s, 단일항; d, 이중 항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항 및 dd, 이중항의 이중항. 결합 상수(J)는 헤르츠(Hz)로 기록된다. 질량 스펙트럼은 1200 Aligent LC-MS 분광기(ES-API, 포지티브) 상에서 얻었다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피는 본

명세서에 기재된 용매계를 이용해서 실리카겔 100~200 메쉬에 대해서 수행되었다.

[0189] 실시예들은 화학식 I의 대표적인 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 당업자라면, 본 발명의 추가적인 화합물을 제조하기 위하여, 당업계에 공지된 적절한 시약, 출발 물질 및 정제 방법을 어떻게 대체할지를 알 것이다.

[0190] 실시예 1: 1-(피리미딘-2-일)티오유레아의 합성:



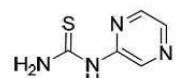
[0191]

[0192] 아르곤 분위기 하에 0°C에서 무수 에틸 아세테이트(30mL) 중 티오사이안산 칼륨(3.31g, 34.0mmol)의 혼탁액에 무수 에틸 아세테이트(30mL) 중 플루오레닐메틸옥시-카보닐 클로라이드(8.00g, 30.9mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:헥산류 = 40:60)를 통해 정제시켜, 순수한 생성물 0-((9H-플루오렌-9-일)메틸) 카본아이소티오사이아나티데이트 5.00g을 무색 오일로서 얻었다.

[0193] 톨루엔(80mL) 중 0-((9H-플루오렌-9-일)메틸) 카본아이소티오사이아나티데이트(5.00g, 17.8mmol) 및 피리미딘-2-아민(1.61g, 16.9mmol)의 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 그 후, 이것을 여과시키고, 톨루엔으로 세척하여, 생성물 1-Fmoc-3-(피리미딘-2-일)티오유레아 6.00g을 백색 고체로서 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[0194] 다이클로로메탄(120mL) 중 1-Fmoc-3-(피리미딘-2-일)티오유레아(6.00g, 15.9mmol)의 교반된 혼탁액에 피페리딘(24mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 나서, 여과 후, 다이클로로메탄으로 세척하였다. 조질의 생성물을 물(50mL)에 10분 동안 슬러리화시키고, 여과 후, 수세하고 나서, 진공 하에 건조시켜, 순수한 생성물 1-(피리미딘-2-일)티오유레아 2.35g을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.14 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}).

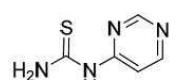
[0195] 실시예 2: 1-(파라진-2-일)티오유레아의 합성.



[0196]

[0197] 1-(파라진-2-일)티오유레아는 실시예 1과 마찬가지 방식으로 파라진-2-일아민으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.83 (s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, CH_{ar}), 8.23 (s, 2H, CH_{ar}).

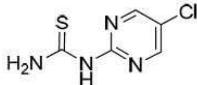
[0198] 실시예 3: 1-(피리미딘-4-일)티오유레아의 합성.



[0199]

[0200] 1-(피리미딘-4-일)티오유레아는 실시예 1과 마찬가지 방식으로 피리미딘-4-일아민으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.83 (s, 1H, NH), 10.28 (s, 1H, NH), 9.29 (s, 1H, NH), 8.78 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}).

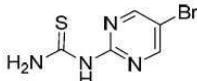
[0201] 실시예 4: 1-(5-클로로피리미딘-2-일)티오유레아의 합성.



[0202]

[0203] 1-(5-클로로피리미딘-2-일)티오유레아는 실시예 1과 마찬가지 방식으로 5-클로로-피리미딘-2-일아민으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88 (s, 1H, NH), 9.90 (s, 1H, NH), 9.20 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 2H, CH_{ar}).

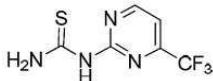
[0204] 실시예 5: 1-(5-브로모피리미딘-2-일)티오유레아의 합성.



[0205]

[0206] 1-(5-브로모피리미딘-2-일)티오유레아는 실시예 1과 마찬가지 방식으로 5-브로모-피리미딘-2-일아민으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H, NH), 9.89 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.77 (s, 2H, CH_{ar}).

[0207] 실시예 6: 1-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)티오유레아의 합성.

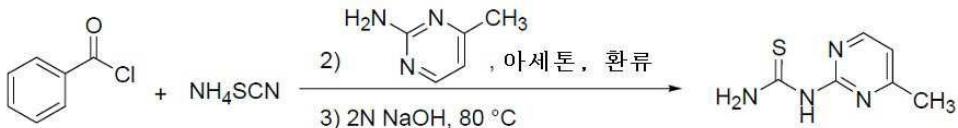


[0208]

[0209] 1-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)티오유레아는 실시예 1과 마찬가지 방식으로 4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일아민으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.85 (s, 1H, NH), 9.33 (s, 1H, NH), 8.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}).

[0210] 실시예 7: 1-(4-메틸피리미딘-2-일)티오유레아의 합성.

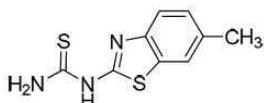
1) 건조 아세톤, 환류



[0211]

[0212] 염화벤조일(1.74mL, 15 mmol)을 실온에서 건조 아세톤(20mL) 중 암모늄 티오사이아네이트(1.90g, 25mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 이것을 15분 동안 가열 환류시키고 나서, 4-메틸피리미딘-2-아민(1.09g, 10mmol)으로 처리하였다. 30분 동안 환류를 계속하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 얼음 위에 놓고 30분 동안 교반하였다. 석출물을 여과에 의해 회수하고, 수세하고 나서, 2N 수산화나트륨(30mL) 중에서 80°C에서 30분 동안 가수분해시켰다. 이것을 실온까지 냉각시키고 빙랭 6M HCl(20mL) 중에 부었다. pH를 분말 탄산나트륨으로 8 내지 9로 조정하였다. 조절의 생성물을 여과에 의해 회수하고 수세하였다. 이것을 더욱 다이클로로메탄 중에서 슬러리화시키고, 여과시켜, 화합물 1-(4-메틸피리미딘-2-일)티오유레아 340mg을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.39 (s, 1H, NH), 10.27 (s, 1H, NH), 9.09 (s, 1H, NH), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.40 (s, 3H, ArCH₃).

[0213] 실시예 7: 1-(6-메틸벤조[d]티아졸-2-일)티오유레아의 합성.



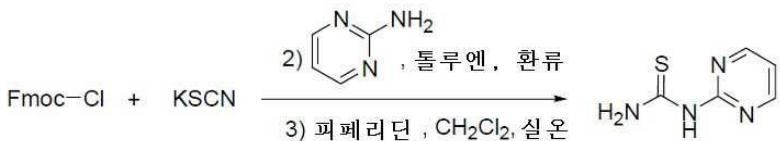
[0214]

[0215] 1-(6-메틸벤조[d]티아졸-2-일)티오유레아의 합성은 실시예 7과 마찬가지 방식으로 6-메틸-벤조티아졸-2-일아민

으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.73 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 2H, NH₂), 7.69 (s, 1H, CH_{ar}), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.37 (s, 3H, ArCH₃).

[0216] 실시예 8: 1-(파리미딘-2-일)티오유레아의 합성.

1) 견조 EtOAc, N₂, 실온

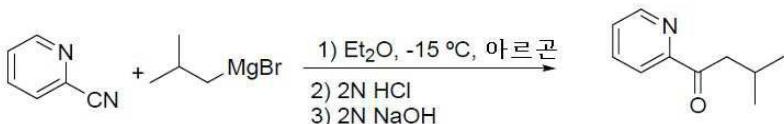


[0217]

0°C에서 아르곤 분위기 하에 무수 에틸 아세테이트(EtOAc, 50mL) 중 티오사이안산 칼륨(4.28g, 44.0mmol)의 혼탁액에 무수 에틸 아세테이트(50mL) 중 플루오레닐메틸옥시-카보닐 클로라이드(Fmoc-Cl, 10.35g, 40.0mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 헥산류(100mL)로 희석시키고 나서, 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄과 헥산류의 혼합물(25:75, 200mL)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 조절의 0-((9H-플루오렌-9-일)메틸) 카본아이소티오사이아나티데이트를 밝은-황색 오일로서 수득하였으며, 이것을 톨루엔(100mL) 중에 용해시키고 나서, 파리미딘-2-아민(3.62g, 38.0mmol)을 첨가하였다. 이것을 4시간 동안 환류시키고, 여과 후, 톨루엔(100mL)으로 세척시켜 1-Fmoc-3-(파리미딘-2-일)티오유레아를 얻었으며, 이것을 다이클로로메탄(100mL) 중에 혼탁시키고 피페리딘(24mL)으로 처리하였다. 실온에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시키고, 다이클로로메탄(100mL)에 이어서 물(100mL)로 세척하였다. 얻어진 고체를 진공 하에 건조시켜, 순수한 생성물 1-(파리미딘-2-일)티오유레아 4.45g을 밝은-갈색 고체로서 수득하였다.

[0219]

실시예 8: 1-(파리딘-2-일)프로판-1-온의 합성.

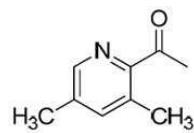


[0220]

-15°C 미만에서 아르곤 분위기 하에 무수 다이에틸 에터(20mL) 중 2-사이아노파리딘(1.04g, 10mmol)의 교반된 용액에 아이소뷰틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 2M, 6.0mL, 12mmol)를 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고 나서, 실온까지 3시간에 걸쳐서 가온시켰다. 이것을 2N HCl(6mL)로 0°C에서 반응중지시키고(quenched), 더욱 15분 동안 교반하였다. pH를 2N NaOH로 8 내지 9로 조정하였다. 이 혼합물을 물(15mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산류 = 4:96 내지 16:84)를 통해 정제시켜, 생성물 1-(파리딘-2-일)프로판-1-온 1.40g을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (dt, J = 4.2, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48-7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CO), 2.34-2.30 (m, 1H, CH), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H, C(CH₃)₂). MS: MH⁺ = 164.

[0222]

실시예 9: 1-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)에타논의 합성.

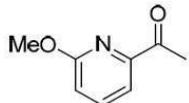


[0223]

1-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)에타논은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 3,5-다이메틸-파리딘-2-카보나이트릴 및 메틸마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.69 (s, 3H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃),

2.36 (s, 3H, CH_3CO). MS: $\text{MH}^+ = 150$.

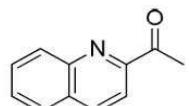
[0225] 실시예 10: 1-(6-메톡시페리딘-2-일)에타논의 합성.



[0226]

[0227] 1-(6-메톡시페리딘-2-일)에타논은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 6-메톡시-페리딘-2-카보나이트릴 및 메틸마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72–7.62 (m, 2H, CH_{ar}), 6.93 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.00 (s, 3H, CH_3OAr), 2.69 (s, 3H, CH_3CO). MS: $\text{MH}^+ = 152$.

[0228] 실시예 11: 1-(퀴놀린-2-일)에타논의 합성.

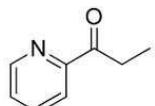


[0229]

[0230] 1-(퀴놀린-2-일)에타논은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 퀴놀린-2-카보나이트릴 및 메틸마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82–7.76 (m, 1H, CH_{ar}), 7.68–7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 2.88 (s, 3H, CH_3CO). MS: $\text{MH}^+ = 172$.

[0231]

실시예 12: 1-(페리딘-2-일)프로판-1-온의 합성.

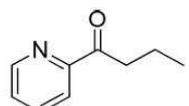


[0232]

[0233] 1-(페리딘-2-일)프로판-1-온은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 페리딘-2-카보나이트릴 및 에틸마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 밝은-황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dt, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.05 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49–7.44 (m, 1H, CH_{ar}), 3.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). MS: $\text{MH}^+ = 136$.

[0234]

실시예 13: 1-(페리딘-2-일)뷰탄-1-온의 합성.

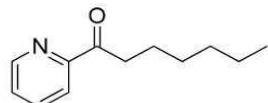


[0235]

[0236] 1-(페리딘-2-일)뷰탄-1-온은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 페리딘-2-카보나이트릴 및 프로필마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dq, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.44 (m, 1H, CH_{ar}), 3.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.81–1.74 (m, 2H, CH_2), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). MS: $\text{MH}^+ = 150$.

[0237]

실시예 14: 1-(파리딘-2-일)헵탄-1-온의 합성.

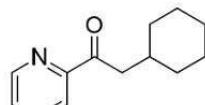


[0238]

1-(파리딘-2-일)헵탄-1-온은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 파리딘-2-카보나이트릴 및 헥실 마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.44 (m, 1H, CH_{ar}), 3.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.76–1.68 (m, 2H, CH_2), 1.42–1.26 (m, 6H, 3 x CH_2), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3). MS: $\text{MH}^+ = 192$.

[0240]

실시예 15: 2-사이클로헥실-1-(파리딘-2-일)에타논의 합성.

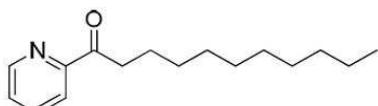


[0241]

2-사이클로헥실-1-(파리딘-2-일)에타논은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 파리딘-2-카보나이트릴 및 사이클로헥실메틸 마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dt, $J = 3.9, 0.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 3.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.04–2.00 (m, 1H, CH), 1.78–1.02 (m, 10H, 5 x CH_2). MS: $\text{MH}^+ = 204$.

[0243]

실시예 16: 1-(파리딘-2-일)운데칸-1-온의 합성.

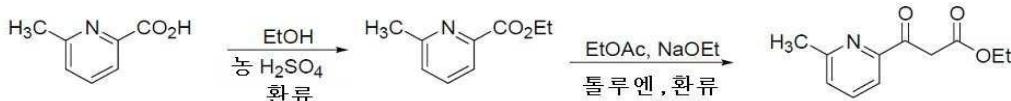


[0244]

1-(파리딘-2-일)운데칸-1-온은 실시예 8과 마찬가지 방식으로 파리딘-2-카보나이트릴 및 운데카닐 마그네슘 브로마이드로부터 합성하여, 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.83 (dt, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.48–7.43 (m, 1H, CH_{ar}), 3.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.75–1.68 (m, 2H, CH_2), 1.35–1.23 (m, 14H, 7 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3). MS: $\text{MH}^+ = 248$.

[0246]

실시예 17: 에틸 3-(6-메틸파리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트의 합성.



[0247]

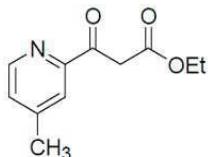
에탄올(40mL) 중 6-메틸피콜린산(1.0g, 7.3mmol) 및 농황산(~98%, 0.6mL)의 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 여분의 에탄올을 증발시키고 나서, 0°C에서 물(20mL)을 첨가하였다. pH를 중탄산나트륨 분말로 9로 조정하였다. 이어서, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 6-메틸피콜리네이트 1.20g을 무색 오일로서 수득하였다. MS: $\text{MH}^+ = 166$.

[0249]

톨루엔(10mL) 중 무수 에틸 아세테이트(1mL, 9.9mmol)의 용액을 실온에서 소듐 에톡사이드(449mg, 6.6mg)로 처리하였다. 이 혼합물을 아르곤 분위기 하에 1시간 동안 교반하고 나서, 에틸 6-메틸피콜리네이트(499mg, 3.3mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 이것을 아세트산으로

선성화(pH = 6)시키고 나서, 물(20mℓ)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(20mℓ x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산류 = 10:90 내지 20:80)를 통해 정제시켜, 화합물 에틸 3-(6-메틸피리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트 440mg을 밝은-황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.23-4.16 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.59 (s, 3H, ArCH_3), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). MS: MH^+ = 208.

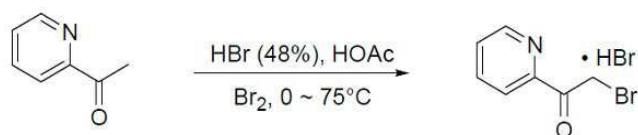
[0250] 실시예 18: 에틸 3-(4-메틸피리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트의 합성.



[0251]

[0252] 에틸 3-(4-메틸피리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트는 실시예 17과 마찬가지 방식으로 4-메틸-피리딘-2-카복실산으로부터 합성하여, 생성물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.23-4.16 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). MS: MH^+ = 208.

[0253] 실시예 19: 2-브로모-1-(피리딘-2-일)에타논 브롬화수소산염의 합성.

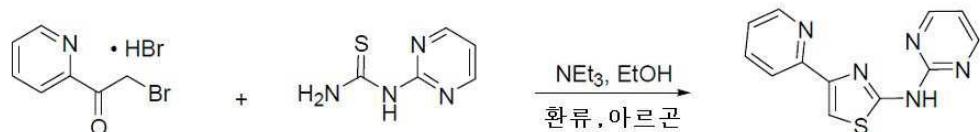


[0254]

[0255] 0°C에서 48% 브롬화수소산(2.26mℓ, 20mmol)과 아세트산(22mℓ)의 혼합물을 중 2-아세틸피리딘(2.42g, 20mmol)의 용액에 브롬(1.13mℓ, 22mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이것을 테트라하이드로퓨란(25mℓ)으로 희석시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 생성물을 여과에 의해 회수하고 나서, 테트라하이드로퓨란으로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 2-브로모-1-(피리딘-2-일)에타논 브롬화수소산염 5.38g이 백색 고체로서 수득되었다.

[0256]

실시예 20: 4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0257]

[0258] 에탄올(30mℓ) 중 2-브로모-1-(피리딘-2-일)에타논 브롬화수소산염(1.69g, 6mmol), 1-(피리미딘-2-일)티오유레아(0.93g, 6mmol) 및 트라이에틸아민(2.1mℓ, 15mmol)의 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 1시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(100mℓ)로 반응중지시키고, 더욱 2시간 동안 교반하였다. 조질의 생성물을 여과에 의해 회수하고, 메탄올 중 재결정에 의해 더욱 정제시켰다. 화합물 4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민 1.14g이 백색 고체로서 수득되었다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.88 (s, 1H, NH), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.61-8.59 (m, 1H, CH_{ar}), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.89 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33-7.31 (m, 1H, CH_{ar}), 7.06 (t, J = 5.0 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH^+ = 256. 4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 이하의 절차를 이용해서 HCl염으로 더욱 전환시켰다: 메탄올(10mℓ) 중 4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민(102mg, 0.4mmol)의 혼탁액을 4M HCl 용액(1,4-다이옥산 중, 1mℓ)으로 처리하였다. 이어서, 이것을 가열 환류시키자, 반응 혼합물이 투명한 용액으로 되었다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트 중에서의 재결정에 의해 더욱 정제

시켜, HCl염 130mg을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.71–8.67 (m, 3H, CH_{ar}), 8.33–8.24 (m, 3H, CH_{ar}), 7.71–7.67 (m, 1H, CH_{ar}), 7.09 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 256.

[0259] 실시예 21: N,4-다이페닐티아졸-2-아민의 합성.



[0260]

[0261] N,4-다이페닐티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-페닐-에타논 및 페닐-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.84 (m, 2H, CH_{ar}), 7.55 (s, 1H, NH), 7.43–7.28 (m, 7H, CH_{ar}), 7.10–7.05 (m, 1H, CH_{ar}), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 253.

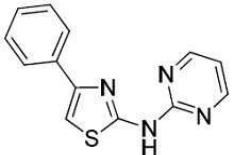
[0262] 실시예 22: N-페닐-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0263]

[0264] N-페닐-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-피리딘-2-일-에타논 및 페닐-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.62–8.60 (m, 1H, CH_{ar}), 8.00 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (dt, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44–7.34 (m, 6H, 5 x CH_{ar} 및 NH 중첩됨), 7.23–7.18 (m, 1H, CH_{ar}), 7.11–7.06 (m, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 254.

[0265] 실시예 23: 4-페닐-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0266]

[0267] 4-페닐-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-페닐-에타논 및 피리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.80 (s, 1H, NH), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.92–7.89 (m, 2H, CH_{ar}), 7.52 (s, 1H, CH_{ar}), 7.43–7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.31–7.29 (m, 1H, CH_{ar}), 7.03 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 255.

[0268] 실시예 24: N,4-다이(피리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0269]

[0270] N,4-다이(피리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-피리딘-2-일-에타논 및 피리딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ

11.45 (s, 1H, NH), 8.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.88 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.74–7.71 (m, 1H, CH_{ar}), 7.65 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33–7.30 (m, 1H, CH_{ar}), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.96–6.93 (m, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 255.

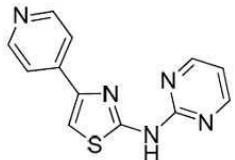
[0271] 실시예 25: 4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0272]

[0273] 4-(파리딘-3-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-3-일-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.93 (s, 1H, NH), 9.14–9.13 (m, 1H, CH_{ar}), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_{ar}), 8.51 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.25–8.21 (m, 1H, CH_{ar}), 7.70 (s, 1H, CH_{ar}), 7.46–7.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.04 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 256.

[0274] 실시예 26: 4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0275]

[0276] 4-(파리딘-4-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-4-일-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.93 (s, 1H, NH), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_{ar}), 8.59 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.89 (s, 1H, CH_{ar}), 7.85–7.83 (m, 2H, CH_{ar}), 7.05 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 256.

[0277] 실시예 27: N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0278]

[0279] N-(파라진-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.87 (s, 1H, NH), 8.60–8.57 (m, 1H, CH_{ar}), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.32 (dd, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.87 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33–7.29 (m, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 256.

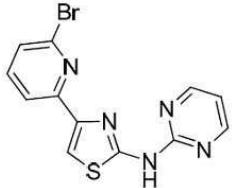
[0280] 실시예 28: 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0281]

[0282] 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-4-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 파리미딘-4-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.91 (s, 1H, NH), 8.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.60-8.57 (m, 1H, CH_{ar}), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.95 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.87 (dt, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.80 (s, 1H, CH_{ar}), 7.34-7.29 (m, 1H, CH_{ar}), 7.10 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 256.

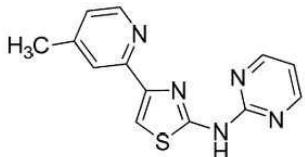
[0283] 실시예 29: 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0284]

[0285] 4-(6-브로모파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-(6-브로모-파리딘-2-일)-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.92 (s, 1H, NH), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.95 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (t, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (d, J = 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 334.

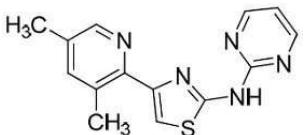
[0286] 실시예 30: 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0287]

[0288] 4-(4-메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-(4-메틸-파리딘-2-일)-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 농회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.81 (s, 1H, NH), 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.42 (dd, J = 4.2, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (t, J = 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.70 (s, 1H, CH_{ar}), 7.14-7.12 (m, 1H, CH_{ar}), 7.04 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.36 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 270.

[0289] 실시예 31: 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.

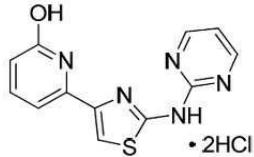


[0290]

[0291] 4-(3,5-다이메틸파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-(3,5-다이메틸-파리딘-2-일)-에타논 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.70 (s, 1H, NH), 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.24 (s, 1H, CH_{ar}), 7.46 (s, 1H, CH_{ar}), 7.41 (s, 1H, CH_{ar}), 7.02 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.52 (s, 3H, ArCH₃), 2.27 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 284.

[0292]

실시예 32: 6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올 중염산염의 합성.

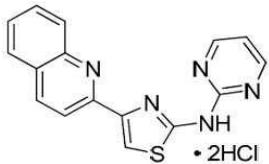


[0293]

6-(2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-4-일)파리딘-2-올 중염산염은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-(6-하이드록시-파리딘-2-일)-에타논 중염산염 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.93 (s, 1H, NH), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.92 (s, 1H, CH_{ar}), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH^+ = 272.

[0294]

실시예 33: N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민 중염산염의 합성.

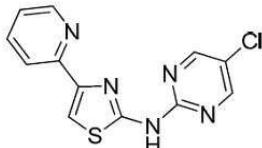


[0295]

N-(파리미딘-2-일)-4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-아민 중염산염은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-퀴놀린-2-일-에타논 중염산염 및 파리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.56 (s, 1H, CH_{ar}), 8.38 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.10 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH^+ = 306.

[0296]

실시예 34: N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.

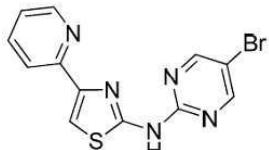


[0297]

N-(5-클로로파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-클로로-파리미딘-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.11 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 2H, CH_{ar}), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.87 (m, 1H, CH_{ar}), 7.76 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31 (m, 1H, CH_{ar}). MS: MH^+ = 290.

[0298]

실시예 35: N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



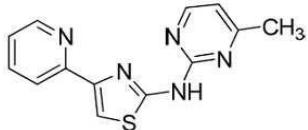
[0299]

N-(5-브로모파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-브로모-파리미딘-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.10 (s, 1H, NH), 8.79 (s, 2H, CH_{ar}), 8.58-8.57 (m, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J

= 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (s, 1H, CH_{ar}), 7.33-7.28 (m, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 334.

[0304] 실시예 36: N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.

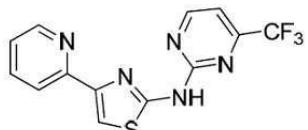


[0305]

N-(4-메틸파리미딘-2-일)-4-(파리딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (4-메틸-파리미딘-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 270.

[0306]

실시예 37: 4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0307]

4-(파리딘-2-일)-N-(4-(트라이플루오로메틸)파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (4-트라이플루오로메틸-파리미딘-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.42 (s, 1H, NH), 8.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.89-7.83 (m, 2H, CH_{ar}), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 324.

[0308]

실시예 38: 6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성.



[0309]

6-메틸-N-(4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (6-메틸-벤조티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (s, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.64-7.59 (m, 1H, CH_{ar}), 7.52-7.48 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23-7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

[0310]

실시예 39: 5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0311]

5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-메틸-티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

[0312]

5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-메틸-티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

[0313]

5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-메틸-티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

[0314]

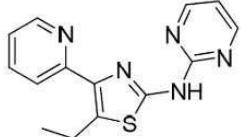
5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-메틸-티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

[0315]

5-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-파리딘-2-일-에타논 및 (5-메틸-티아졸-2-일)-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (s, 1H, CH_{ar}), 7.31-7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 325.

2-일-프로판-1-온 및 피리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28–7.24 (m, 1H, CH_{ar}), 7.01 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.72 (s, 3H, ArCH₃). MS: MH⁺ = 270.

[0316] 실시예 40: 5-에틸-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0317]

5-에틸-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-피리딘-2-일-뷰탄-1-온 및 피리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.61 (s, 1H, NH), 8.62–8.59 (m, 3H, CH_{ar}), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.84 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28–7.24 (m, 1H, CH_{ar}), 7.01 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.49–2.48 (m, 2H, ArCH₂, DMSO의 피크와 중첩됨), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 284.

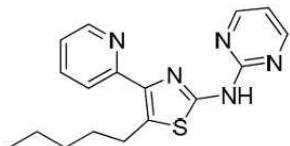
[0319] 실시예 41: 5-아이소프로필-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



[0320]

5-아이소프로필-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-3-메틸-1-피리딘-2-일-뷰탄-1-온 및 피리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1H, NH), 8.67–8.66 (m, 3H, CH_{ar}), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (m, 1H, CH_{ar}), 6.89 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.35–4.30 (m, 1H, CH), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 6H, C(CH₃)₂). MS: MH⁺ = 298.

[0322] 실시예 42: 5-펜틸-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.

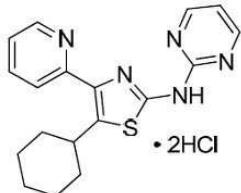


[0323]

5-펜틸-4-(피리딘-2-일)-N-(피리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-피리딘-2-일-헵탄-1-온 및 피리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H, NH), 8.66 (m, 3H, CH_{ar}), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (m, 1H, CH_{ar}), 6.89 (m, 1H, CH_{ar}), 3.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 0.89 (m, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 326.

[0325]

실시예 43: 5-사이클로헥실-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민 중염산염의 합성.



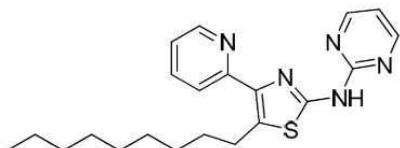
[0326]

[0327]

5-사이클로헥실-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민 중염산염은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-2-사이클로헥실-1-페리딘-2-일-에타논 중염산염 및 페리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 밝은-황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.58(m, 1H, CH), 2.02-1.29 (m, 10H, 5 x CH₂). MS: $\text{MH}^+ = 338$.

[0328]

실시예 44: 5-노닐-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



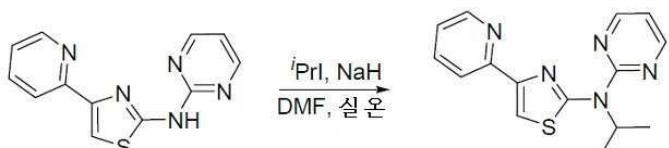
[0329]

[0330]

5-노닐-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 20과 마찬가지 방식으로 2-브로모-1-페리딘-2-일-운데칸-1-온 및 페리미딘-2-일-티오유레아로부터 합성하여, 생성물을 은회색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, CH_{ar}), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (dt, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19-7.14 (m, 1H, CH_{ar}), 6.89 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArCH₂), 1.77-1.69 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.25 (m, 12H, 6 x CH₂), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). MS: $\text{MH}^+ = 382$.

[0331]

실시예 45: N-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.



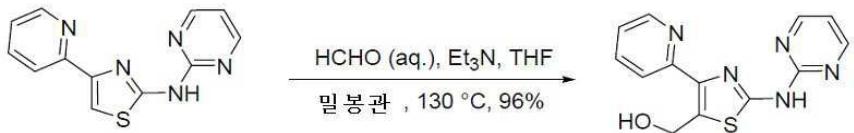
[0332]

다이메틸포름아마이드(4mL) 중 4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민(51mg, 0.2mmol)의 교반 혼탁액에, 수소화나트륨(60%, 12mg, 0.3mmol)을 첨가하고, 2분 후에, 2-아이오도프로판(20 μ L, 0.2mmol)을 첨가하였다. 24시간 동안 교반을 계속하였다. 이 반응물을 포화 염화암모늄(10mL)으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산류 = 30:70)를 통해 정제시켜 화합물 N-아이소프로필-4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민 54mg을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 3H, CH_{ar}), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.77 (s, 2H, CH_{ar}), 7.19 (s, 1H, CH_{ar}), 6.85 (s, 1H, CH_{ar}), 5.85 (m, 1H, NCH), 1.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, C(CH₃)₂). MS: $\text{MH}^+ = 298$.

- [0334] 실시예 46: N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.
- [0335]
- [0336] N-메틸-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 45와 마찬가지 방식으로 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민 및 아이오도메탄으로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 50% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.64-8.60 (m, 3H, CH_{ar}), 8.18-8.15 (m, 1H, CH_{ar}), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.72 (s, 1H, CH_{ar}), 7.22-7.17 (m, 1H, CH_{ar}), 6.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.07 (s, 3H, NCH_3). MS: $\text{MH}^+ = 270$.
- [0337] 실시예 47: N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.
- [0338]
- [0339] N-벤질-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민은 실시예 45와 마찬가지 방식으로 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민 및 브롬화벤질로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.62-8.60 (m, 3H, CH_{ar}), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75-7.70 (m, 2H, CH_{ar}), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.29-7.15 (m, 4H, CH_{ar} , CHCl_3 의 퍼크와 중첩됨), 6.88 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.98 (s, 2H, NCH_2Ar). MS: $\text{MH}^+ = 346$.
- [0340] 실시예 48: 2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올의 합성.
- [0341]
- [0342] 2-((4-(파리딘-2-일)티아졸-2-일)(파리미딘-2-일)아미노)에탄올은 실시예 45와 마찬가지 방식으로 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민 및 2-브로모에탄올로부터 합성하여, 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.63-8.60 (m, 3H, CH_{ar}), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79-7.73 (m, 2H, CH_{ar}), 7.23-7.18 (m, 1H, CH_{ar}), 6.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.94 (t, J = 5.1 Hz, 2H, NCH_2), 4.71 (t, J = 4.5 Hz, 1H, OH), 4.20-4.15 (m, 2H, OCH_2). MS: $\text{MH}^+ = 300$.
- [0343] 실시예 49: 5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민의 합성.
- [0344]
- [0345] 아세트산(2ml) 중 4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-2-아민(102mg, 0.4mmol)의 혼탁액에, 실온에서 브롬을 첨가하였다. 2시간 동안 교반을 계속하고 나서, 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 조절의 생성물을 여과에 의해 회수하고, 에틸 아세테이트 중에 재결정화시켜, 5-브로모-4-(파리딘-2-일)-N-(파리미딘-2-일)티아졸-

2-아민 130mg을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73–8.67 (m, 3H, CH_{ar}), 8.10 (d, J = 3.3 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.57–7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.11 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 334.

[0346] 실시예 50: (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올의 합성.

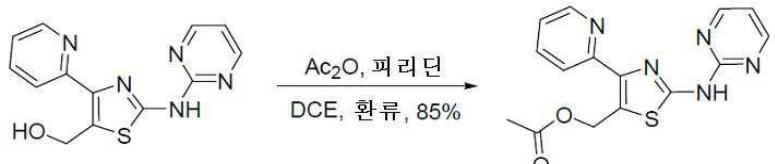


[0347]

[0348] 밀봉관 내에서 테트라하이드로퓨란(4mℓ) 중 4-(페리딘-2-일)-N-(페리미딘-2-일)티아졸-2-아민(51mg, 0.2mmol)의 혼탁액을, 수성 포름알데하이드(36.5%, 2mℓ)에 이어서, 트라이에틸아민(0.6mℓ)으로 처리하였다. 이것을 12시간 동안 130°C까지 가열하고 나서, 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 물(20mℓ)로 반응중지시키고, 교반하고 여과시켜 생성물을 얻었으며, 이것을 물 및 에틸 아세테이트로 순차 세척하고 나서, 진공 하에 건조시켰다. 순수한 화합물 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올 55mg이 백색 고체로서 수득되었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.63 (s, 1H, NH), 8.63–8.59 (m, 3H, CH_{ar}), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30–7.26 (m, 1H, CH_{ar}), 7.02 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H, OH), 5.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H, OCH₂Ar). MS: MH⁺ = 286.

[0349]

실시예 51: (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트의 합성.



[0350]

[0351] 1,2-다이클로로에탄(DCE, 5mℓ) 중 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올(29mg, 0.1mmol)의 혼탁액을 페리딘($81\mu\text{l}$, 1mmol)으로 처리하고, 아세트산 무수물($38\mu\text{l}$, 0.4mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이것을 5시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 물(50mℓ)로 반응중지시키고 나서, 분말 탄산나트륨을 이용해서 pH를 10으로 조정하고, 다이클로로메탄(30mℓ x 4)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 나서, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 여과시키고 나서, 더욱 에틸 아세테이트로 세척시켰다. (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 아세테이트 28mg이 백색 고체로서 수득되었다. MS: MH⁺ = 281

[0352]

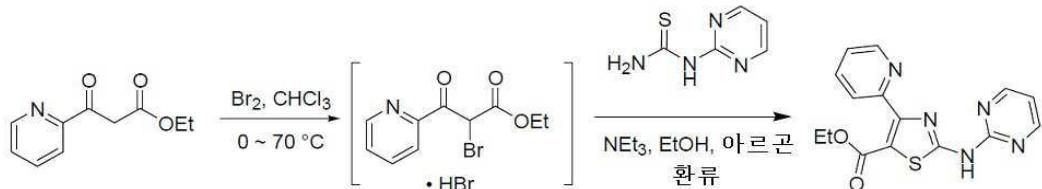
실시예 52: (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트의 합성.



[0353]

[0354] (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메틸 뷰티레이트는 실시예 49와 마찬가지 방식으로 (4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)메탄올 및 뷰티르산 무수물로부터 합성하여, 생성물을 회백색 고체로서 57% 수율로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.84 (s, 1H, NH), 8.68–8.64 (m, 3H, CH_{ar}), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.75 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (dt, J = 6.3, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.85 (s, 2H, ArCH₂O), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 1.74–1.67 (m, 2H, CH₂), 0.97 (t, J = 7.5, 3H, CH₃). MS: MNa⁺ = 378.

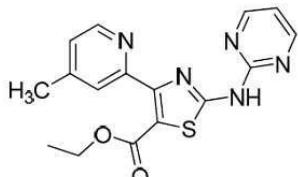
[0355] 실시예 53: 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트의 합성.



[0356] [0357] 0°C에서 CHCl₃(20mL) 중 에틸 3-옥소-3-(파리딘-2-일)프로파노에이트(1.16g, 6mmol)의 교반된 용액에 브롬(339μL, 6.6mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 처음에는 40°C에서 1시간 동안, 이어서 70 °C에서 다른 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 조절의 에틸 2-브로모-3-옥소-3-(파리딘-2-일)프로파노에이트 브롬화수소산염을 얻었다.

[0358] 에탄올(20mL) 중 조절의 에틸 2-브로모-3-옥소-3-(파리딘-2-일)프로파노에이트 브롬화수소산염, 1-(파리미딘-2-일)티오유레아(617mg, 4mmol) 및 트라이에틸아민(1.94mL, 14mmol)의 반응 혼합물을 1시간 동안 아르곤 분위기 하에 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(200mL)로 반응중지시키고 나서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 여과시키고, 회수된 고체를 에틸 아세테이트/헥산류(1:1, 20mL) 중에 슬러리화하였다. 여과 및 진공 하 건조 후에, 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트 910mg이 적갈색 고체로서 수득되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.34 (s, 1H, NH), 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43-7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.14 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 328.

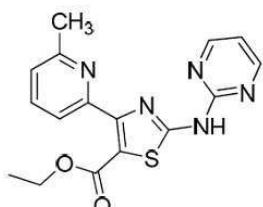
[0359] 실시예 54: 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트의 합성.



[0360]

[0361] 에틸 4-(4-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트는 실시예 53과 마찬가지 방식으로 파리미딘-2-일-티오유레아 및 3-(4-메틸-파리딘-2-일)-3-옥소-프로파온산 에틸 에스터로부터 합성하여, 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (s, 1H, CH_{ar}), 7.15 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 342.

[0362] 실시예 55: 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트의 합성.

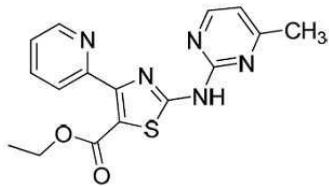


[0363]

[0364] 에틸 4-(6-메틸파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트는 실시예 53과 마찬가지 방식으로 파리미딘-2-일-티오유레아 및 3-(6-메틸-파리딘-2-일)-3-옥소-프로필온산 에틸 에스터로부터 합성하여, 생성물을 적갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1H, NH), 8.71 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}),

6.98 (m, 1H, CH_{ar}), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.66 (s, 3H, ArCH₃), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 342.

[0365] 실시예 56: 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트의 합성

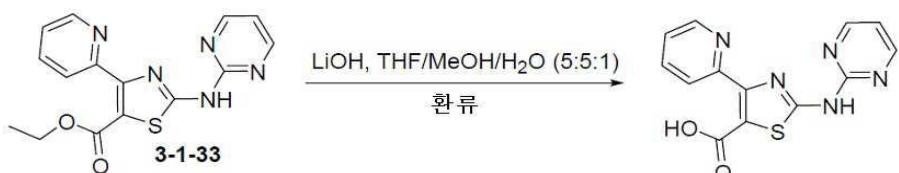


[0366]

[0367] 에틸 2-((4-메틸파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트는 실시예 53과 마찬가지 방식으로 (4-메틸-파리미딘-2-일)-티오유레아 및 3-옥소-3-파리딘-2-일-프로파온산 에틸 에스터로부터 합성하여, 생성물을 적갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.43 (s, 1H, NH), 8.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.82–7.73 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.56 (s, 3H, ArCH₃), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃). MS: MH⁺ = 342.

[0368]

실시예 57: 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산의 합성

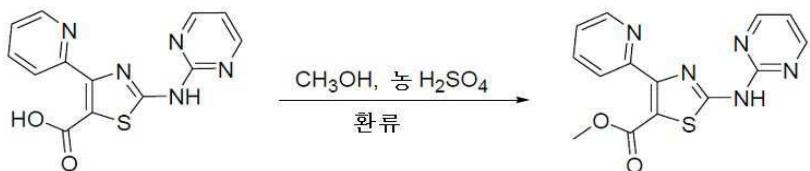


[0369]

[0370] 테트라하이드로퓨란/CH₃OH/H₂O(5:5:1, 16.5mL) 중 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트(435mg, 1.33mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물(391mg, 9.31mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 용매를 증발시키고, 물(20mL)을 첨가하여 잔사를 용해시켰다. pH를 수성 6M HCl로 6으로 조정하고, 이 혼합물을 4°C에서 16시간 동안 정치시켰다. 석출물을 여과시키고, 수세하고 나서, 진공 하에 건조시켜, 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산 385mg을 밝은-갈색 고체로서 수득하였다. MS: MNa⁺ = 322.

[0371]

실시예 58: 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트의 합성

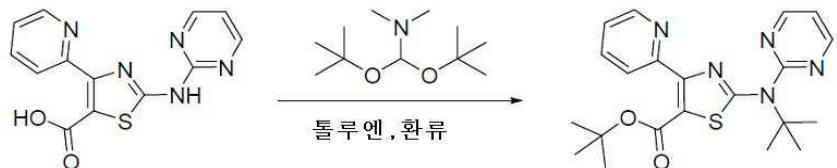


[0372]

[0373] 메탄올(10mL) 중 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(60mg, 0.2mmol)의 혼탁액을 농황산(~98%, 2 점적)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 4일 동안 환류시켰다. 냉각 후, 용매를 증발시키고, 물(20mL)을 첨가하였다. pH를 포화 중탄산나트륨으로 8로 조정하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄(20mL x 4)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 나서, 증발시켜, 메틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트 26mg을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.37 (s, 1H, NH), 8.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.67 (s, 3H, OCH₃). MS: MH⁺ = 314.

[0374]

실시예 59: tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트의 합성.



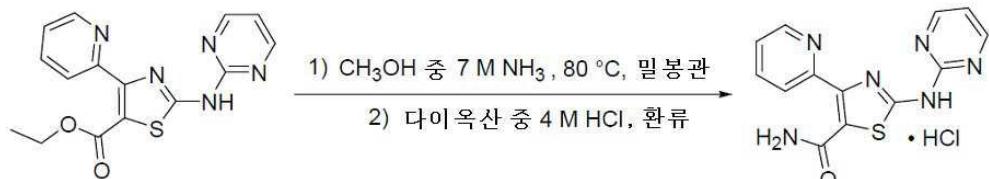
[0375]

[0376]

톨루엔(2ml) 중 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(30mg, 0.1mmol) 및 1,1-다이-tert-뷰톡시-N,N-다이메틸메탄아민(120 μ l, 0.5mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 물(20ml)로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(10ml x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 후, 분취용 TLC(에틸 아세테이트:헥산률 = 30:70)에 의해 정제시켜 tert-뷰틸 2-(tert-뷰틸(파리미딘-2-일)아미노)-4-(파리딘-2-일)티아졸-5-카복실레이트 12mg을 백색 고체로서 수득하였다. 1 H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.87 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43-7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 1.55 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃). MS: MH⁺ = 412.

[0377]

실시예 60: 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드의 합성.



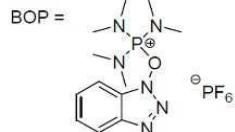
[0378]

[0379]

밀봉관 내에, 메탄올(5ml) 중 7M NH₃ 용액 중 에틸 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실레이트(16mg, 0.05mg)의 혼탁액을 80°C로 7일 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 세척시켜 순수한 아마이드를 얻었다. 이것을 메탄올 중에 혼탁시키고, 다이옥산(0.4ml) 중 4M HCl로 처리하고, 가열 환류시켰다. 용매를 증발에 의해 제거시키고, 조절의 생성물을 에틸 아세테이트로 세척하여 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드 17mg을 밝은-황색 고체로서 수득하였다. 1 H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.93-8.89 (m, 2H, CH_{ar}), 8.71-8.63 (m, 3H, CH_{ar}), 8.04 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH_{ar}). MS: MH⁺ = 299.

[0380]

실시예 61: N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드의 합성.



[0381]

[0382]

밀봉관 내에서 4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(60mg, 0.2mmol), 메틸아민 염산염(27mg, 0.4mmol), 벤조트라이아졸-1-일-옥시-트리스-(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP, 221mg, 0.5mmol), 트라이에틸아민(83 μ l, 0.6mmol)의 반응 혼합물을 24시간 동안 75°C로 가열하였다. 그 후, 이것을 물(20ml)로 반응 중지시키고, 여과시키고 수세하였다. 얻어진 고체를 메탄올(2ml) 중에 혼탁시키고, 다이옥산(0.6ml) 중 4M HCl로 처리하였다. 이것을 가열 환류시키고 나서, 증발시켜 용매를 제거하였다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 N-메틸-4-(파리딘-2-일)-2-(파리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드 염산염 64mg을 밝은-황색 고체로서 수득하였다. 1 H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85 (m, 1H, CH_{ar}), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.93-8.29 (m, 2H, CH_{ar}), 7.72 (m, 1H, CH_{ar}), 7.13 (m, 1H, CH_{ar}), 2.85 (s, 3H, NCH₃).

MS: $MH^+ = 313$.

[0383]

실시예 62: N-벤질-4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드의 합성.

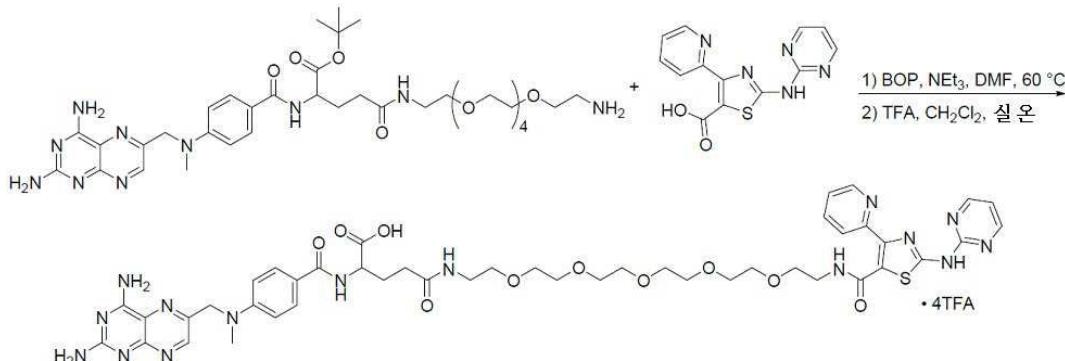


[0384]

[0385] 다이메틸포름아마이드(10mℓ) 중 4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(60mg, 0.2mmol), 벤질아민(43mg, 0.4mmol), 벤조트라이아이졸-1-일-옥시-트리스-(다이메틸아미노)-포스포늄 혼합물(195mg, 0.44mmol), 트라이에틸아민(83μℓ, 0.6mmol)의 반응 혼합물을 4일 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(50mℓ)로 반응중지시키고, 여과시키고 수세하였다. 얻어진 고체를 메탄올/다이클로로메탄(4:6) 중에 혼탁시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 아미아드 24mg을 회백색 고체로서 31% 수율로 얻었다. 상기 아마이드 8mg을 메탄올(1mℓ) 중에 혼탁시키고, 다이옥산(0.3mℓ) 중 4M HCl로 처리하였다. 이것을 가열 환류시키고 나서, 증발시켜 용매를 제거하였다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 N-벤질-4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드 염산염 9mg을 회백색 고체로서 수득하였다.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.29 (br, 1H, NH), 12.09 (br, 1H, NH), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH_{ar}), 8.40 (s, 1H, CH_{ar}), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.51 (m, 1H, CH_{ar}), 7.37-7.28 (m, 5H, CH_{ar}), 7.11 (m, 1H, CH_{ar}), 4.52 (d, J = 4.5 Hz, 2H, ArCH₂N). MS: $MH^+ = 389$.

[0386]

실시예 63: MTX 유도체, 24-((4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노) 티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산 트라이-트라이플루오로아세테이트의 합성

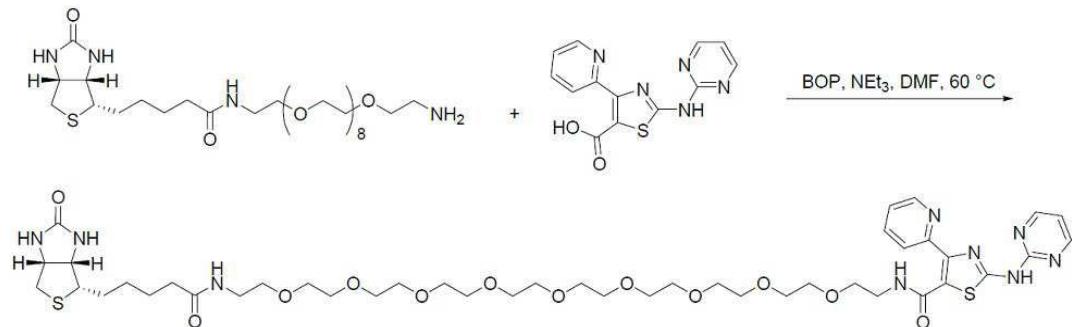


[0387]

[0388] 밀봉관 내에서, 다이메틸포름아마이드(2mℓ) 중 4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(66mg, 0.22mmol), tert-뷰틸 1-아미노-22-((4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)아미노)벤즈아마이도)-19-옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18-아자트라이코산-23-오에이트(MTX(CO₂Bu^t)-(PEG)₆-NH₂, 170mg, 0.22mmol), 벤조트라이아이졸-1-일-옥시-트리스-(다이메틸아미노)-포스포늄 혼합물(BOP, 146mg, 0.33mmol), 트라이에틸아민(55μℓ, 0.4mmol)의 반응 혼합물을 48시간 동안 60°C로 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 이것을 물(30mℓ)로 반응중지시키고, 여과 후 수세하였다. 얻어진 고체를 건조시키고 나서, 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물(6:4, 30mℓ) 중에 혼탁시켰다. 이것을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 순수한 tert-뷰틸 에스터를 얻었으며, 이것을 다이클로로메탄(10mℓ)으로 처리하고 나서, 트라이플루오로아세트산(2mℓ)을 첨가하였다. 이 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하고, 증발시켜, 24-((4-(((2,4-다이아미노프테리딘-6-일)메틸)아미노)벤즈아마이도)-1,21-다이옥소-1-(4-(피리딘-2-일)-2-(피리미딘-2-일아미노)티아졸-5-일)-5,8,11,14,17-펜타옥사-2,20-다이아자펜타코산-25-오익산 트라이-트라이플루오로아세테이트 268mg을 적갈색 고체로서 수득하였다.
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.62-8.57 (m, 4H, CH_{ar}), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.06 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}),

6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{ar}), 4.85 (s, 2H, ArCH_2N), 4.55-4.50 (m, 1H, CH), 3.70-3.42 (m, 24H), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 2.38-2.07 (m, 4H). MS: $\text{MNa}^+ = 1020$.

[0389] 실시예 64: 바이오틴 유도체, N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드의 합성

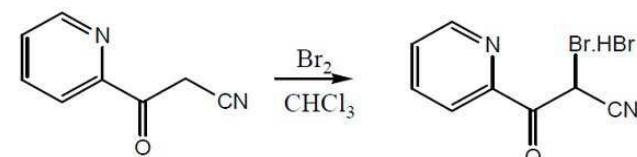


[0390]

[0391] 밀봉관 내에서, 다이메틸포름아마이드(2m ℓ) 중 4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복실산(30 mg, 0.1mmol), N-(29-아미노-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사노나코실)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사 하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아마이드(바이오틴-(PEG)₁₀-NH₂, 68mg, 0.1mmol), 벤조트라이아졸-1-일-옥시-트리스-(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP, 66mg, 0.15mmol), 트라이에틸아민(28 μ l, 0.2m mol)의 반응 혼합물을 48시간 동안 60°C로 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 이것을 물(20m ℓ)로 반응중지시키고, 다이클로로메탄(20m ℓ x 4)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 분취 TLC(메탄올 중 2M NH₃:다이클로로메탄 = 5:95)에 의해 정제시켜, N-(31-옥소-35-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사-30-아자펜타트라이아콘틸)-4-(페리딘-2-일)-2-(페리미딘-2-일아미노)티아졸-5-카복스아마이드 49mg을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (m, 1H, CH_{ar}), 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_{ar}), 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.88 (s, 1H, NH), 7.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.00 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 4.48-4.44 (m, 1H, CH), 4.29-4.25 (m, 1H, CH), 3.74-3.49 (m, 40H), 3.18-3.12 (m, 1H, CH), 2.88 (dd, $J = 12.9$, 5.4 Hz, 1H, CH), 2.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 2H). MS: $\text{MNa}^+ = 986$.

[0392]

실시예 65: 2-브로모-3-옥소-3-페리딘-2-일-프로피오나이트릴 브롬화수소산염의 합성

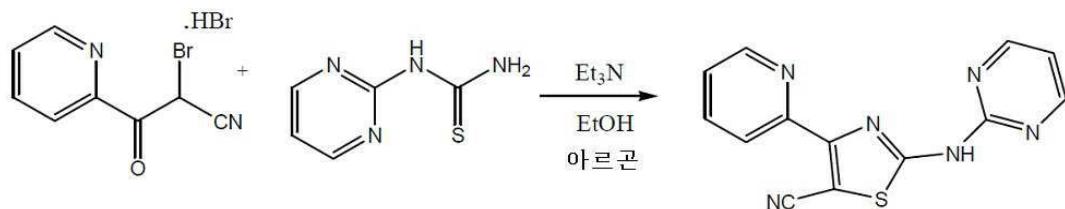


[0393]

[0394] 브롬(4m ℓ , 0.8mmol, 1 eq)을 0 내지 5°C에서 CHCl₃(5m ℓ) 중 3-옥소-3-페리딘-2-일-프로피오나이트릴(117mg, 0.8m mol, 1 eq)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안, 이어서 70°C에서 다른 시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하고, 이 조질의 생성물을 그대로 다음 단계에서 이용하였다.

[0395]

실시예 66: 4-파리딘-2-일-2-(파리미딘-2-일아미노)-티아졸-5-카보나이트릴의 합성:



[0396]

[0397]

2-브로모-3-옥소-3-파리딘-2-일-프로파오나이트릴 브롬화수소산염(46mg, 0.3mmol), 1-(파리미딘-2-일)티오유레아(0.6mmol) 및 트라이에틸아민(0.83ml, 6mmol, 15 eq)을 아르곤 하에 에탄올(5ml) 중에 함께 혼합하고, 1시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 이 반응물을 물(10ml)로 반응중지시키고 나서, 메탄올 및 염화메틸렌(1:3)(5ml x 3)의 3:1 혼합물로 추출하였다. 유기 상을 합하여 증발시켰다. 표제의 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 수득하였다. MS: M⁺ = 281.

[0398]

제형

[0399]

본 발명은 또한 본 발명에 따른 치환된 아미노티아졸을 포함하는 조성물 혹은 제형에 관한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은, 비조정 세포 성장과 연루된 질환의 치료를 제공하거나 혹은 예방하는데 효과적인 본 발명에 따른 1종 이상의 치환된 아미노티아졸 및 그의 염의 유효량; 및 1종 이상의 부형제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 간염 바이러스에 의한 감염과 연루된 질환의 치료를 제공하거나 혹은 예방하는데 효과적인 본 발명에 따른 1종 이상의 치환된 아미노티아졸 및 그의 염의 유효량; 및 1종 이상의 부형제를 포함한다.

[0400]

본 발명의 목적을 위하여, "부형제" 및 "담체"란 용어는, 본 발명의 설명 전체를 통해서 호환적으로 이용되며, 상기 용어는, 본 명세서에서 "안전하고 효과적인 약제학적 조성물을 조제하는 실무에서 이용되는 성분"으로서 정의된다.

[0401]

조제자라면, 부형제가 전달용의 전반적인 비히클의 일부로서뿐만 아니라 활성 성분의 수용체에 의해 유효한 흡수를 달성하기 위한 수단으로서도 역할하는 안전하고 안정적이며 기능적인 약제를 전달함에 있어서 주로 역할하도록 이용되는 것을 이해할 것이다. 부형제는 비활성 충전제로서 간단히 또한 직접적으로 역할을 수행할 수 있거나, 또는 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 부형제는 위에 대해서 안전하게 성분의 전달을 보증하기 위하여 pH 안정 시스템 혹은 코팅의 일부일 수 있다. 조제자라면 또한 본 발명의 화합물이 개선된 세포 잠재성, 약동학적 특성뿐만 아니라 개선된 경구 생활성을 지닌다는 사실을 이용할 수 있다.

[0402]

본 발명의 교시 내용은 또한 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물과 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 담체의 예는 당업자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]에 기재된 것들과 같은 허용가능한 약제학적 절차에 따라 제조될 수 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한"이란, 독성학적 관점으로부터 약제학적 용도에서 이용하기 위하여 허용가능하고 활성 성분과 불리하게 상호작용하지 않는 물질을 지칭한다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 담체는, 제형 내 다른 성분과 상용성이면서 생물학적으로 허용가능한 것들이다. 보조 활성 성분은 또한 약제학적 조성물내로 혼입될 수 있다.

[0403]

본 발명의 교시 내용의 화합물은, 경구 혹은 비경구적으로 순수하게 혹은 통상의 약제학적 담체와 조합하여 투여될 수 있다. 적용가능한 고체 담체는, 또한 향미제, 윤활제, 가용화제, 혼탁제, 충전제, 유동화제, 압착조제, 바인더 혹은 정제-붕해제, 또는 캡슐화 재료로서 작용할 수도 있는 1종 이상의 물질을 포함할 수 있다. 이 화합물은 통상의 방식으로, 예를 들어, 공자의 항암제로 이용되는 것과 마찬가지 방식으로 제형화될 수 있다. 화합물은 또한 통상의 방식으로, 예를 들어, 공자의 항바이러스제로 이용되는 것과 마찬가지 방식으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 경구 제형은 정제, 캡슐, 구강내 형태, 트로치, 로젠지 및 경구 액체, 혼탁액 혹은 용액을 포함하는 임의의 통상적으로 이용되는 경구 형태를 포함할 수 있다. 분말에 있어서, 담체는 미세하게 분할된 고체일 수 있고, 이는 미세하게 분할된 화합물과의 혼합물이다. 정제에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 적절한 비율로 필요한 압착 특성을 지니는 담체와 혼합되어, 필요로 하는 형상과 크기로 압착될 수 있다. 분말 및 정제는 화합물의 99%까지 함유할 수 있다.

[0404]

캡슐은 본 명세서에 개시된 1종 이상의 화합물(들)과 비활성 충전제(들) 및/또는 희석제(들), 예를 들어, 약제

학적으로 허용가능한 전분(예컨대, 옥수수, 감자 혹은 타피오카 전분), 슈가, 인공감미제, 분말화된 셀룰로스(예컨대, 결정성 및 미세결정성 셀룰로스), 가루, 젤라틴, 겔 등과의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0405] 유용한 정제 제형은 종래의 압착, 습식 과립화 혹은 건식 과립화법에 의해 제조될 수 있고, 약제학적으로 허용가능한 희석제, 결착제, 윤활제, 봉해제, 표면 개질제(계면활성제를 포함함), 현탁제 혹은 안정제를 이용하되, 이들로는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 텔크, 슈가, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐피롤리딘, 알긴산, 아카시아검, 잔탄검, 시트르산나트륨, 규산염 복합체, 탄산칼슘, 글라이신, 슈크로스, 솔비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 저용점 왁스 및 이온교환수지를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 표면 개질제로는 비이온성 및 음이온성 표면 개질제를 포함한다. 표면 개질제의 대표적인 예로는, 폴록사머 188, 염화벤잘코늄, 스테아르산칼슘, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골 유화 왁스, 솔비탄 에스터, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 도데실황산나트륨, 마그네슘 알루미늄 규산염 및 트라이에탄올아민을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서의 경구 제형은 화합물(들)의 흡수를 변경하기 위하여 표준 지연 혹은 시간-방출 제형을 이용할 수 있다. 경구 제형은 또한 필요에 따라 적절한 가용화제 혹은 유화제를 함유하는 물 혹은 과일 주스 중에 본 명세서에 개시된 화합물을 부여하는 것으로 이루어질 수 있다.

[0406] 액체 담체는 용액, 혼탁액, 에멀전, 시럽, 엘럭시르를 제조하는데 그리고 흡입 전달을 위하여 이용될 수 있다. 본 발명의 교시내용의 화합물은 물, 유기 용매 혹은 이들 둘 모두의 혼합물 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 액체 담체, 또는 약제학적으로 허용가능한 오일 혹은 지방에 용해 혹은 현탁될 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향미제, 혼탁제, 중점제, 색, 점도 조절제, 안정제 및 삼투-조절제 등과 같은 기타 적절한 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용의 액체 담체의 예로는, 물(특히 본 명세서에 기재된 바와 같은 첨가제, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스 용액 등과 같은 셀룰로스 유도체를 함유함), 알코올(1가 알코올 및 다가 알코올, 예컨대, 글라이콜을 포함함) 및 그들의 유도체, 및 오일(예컨대, 정제 코코넛 오일(fractionated coconut oil) 및 땅콩유)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위하여, 담체는 에틸 올레이트 및 아이소프로필 미리스테이트 등과 같은 유성 에스터일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여용의 멸균 액체 형태 조성물에 이용된다. 가압된 조성물용의 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다.

[0407] 멸균 용액 혹은 혼탁액인 액체 약제학적 조성물은, 예를 들어, 근육내, 복강내 혹은 피하 주사에 의해 이용될 수 있다. 멸균 용액은 또한 정맥내에 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 조성물은 액체 혹은 고체 형태일 수 있다.

[0408] 바람직하게는, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 혼탁액, 에멀전, 과립 또는 좌제로서 단위 투약 형태이다. 이러한 형태에 있어서, 약제학적 조성물은 적절한 양의 화합물을 함유하는 단위 용량(들)으로 더욱 분할될 수 있다. 단위 투약 형태는, 포장된 조성물, 예를 들어, 포장된 분말, 바이알, 앰플, 사전 충전된 주사기 혹은 액체 함유 샤큐일 수 있다. 대안적으로, 단위 투약 형태는 캡슐 혹은 정제 자체일 수 있거나, 또는 포장 형태의 적절한 수의 임의의 이러한 조성물일 수 있다. 이러한 단위 투약 형태는 화합물 약 1mg/kg 내지 화합물 약 500mg/kg을 함유할 수 있고, 1회 용량 혹은 2회 이상의 용량으로 부여될 수 있다. 이러한 용량은, 경구적으로, 임플란트를 통해서, 비경구적으로(정맥내, 복강내 및 피하 주사를 포함함), 직장으로, 질내로 및 경피적으로를 비롯하여, 수용자의 혈류에 화합물(들)을 향하게 하는데 유용한 임의의 방식으로 투여될 수 있다

[0409] 특정 질환 상태 혹은 장애의 치료 혹은 저해를 위하여 투여될 경우, 유효 용량을 이용되는 특정 화합물, 투여 모드 및 치료 중인 병태의 중증도뿐만 아니라 치료 중인 개체와 관련된 각종 신체적 요인에 따라서 변할 수 있는 것이 이해된다. 치료 용도에 있어서, 본 교시내용의 화합물은 질환 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 개선하는데 충분한 양으로 질환으로부터 이미 고통받고 있는 환자에게 제공될 수 있다. 특정 개체의 치료에서 이용될 용량은, 전형적으로 담당 의사에 의해 주관적으로 결정될 필요가 있다. 연루되는 변수로는 특정 병태 및 그의 상태뿐만 아니라 환자의 크기, 연령 및 반응 패턴을 포함한다.

[0410] 몇몇 경우에, 정량 흡입기, 호흡조작 흡입기, 다회용 건조-분말 흡입기, 펌프, 압축식 분무화 스프레이 분배기(squeeze-actuated nebulized spray dispenser), 에어로졸 분배기 및 에어로졸 분무기 등(그러나 이들로 제한되는 것은 아님)과 같은 기구를 이용해서, 환자의 기도에 직접 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수도 있다. 비강 내 혹은 기관지내 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 교시 내용의 화합물은 액체 조성물, 고체 조성물 또는

에어로졸 조성물로 조제될 수 있다. 액체 조성물은, 예시적으로, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 중에 용해되거나, 부분적으로 용해되거나 혼탁된 본 발명의 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있고, 예를 들어, 펌프 혹은 압착식 분무화 스프레이 분배기에 의해 투여될 수 있다. 용매는, 예를 들어, 등장성 식염수 혹은 정균 수일 수 있다. 고체 조성물은, 예시적으로, 기관지내 이용을 위하여 허용가능한 락토스 혹은 기타 불활성 분말과 혼합된 본 교시 내용의 1종 이상의 화합물을 포함하는 분말 제제일 수 있고, 또한, 예를 들어, 고체 조성물을 감싸고 있는 캡슐을 파괴하거나 천공하여 고체 조성물을 흡입에 의해 전달하는 기구 혹은 에어로졸 분배기에 의해 투여될 수 있다. 에어로졸 조성물은, 예시적으로, 본 교시 내용의 1종 이상의 화합물, 추진제, 계면활성제 및 공용매를 포함할 수 있고, 예를 들어, 계량 기구에 의해 투여될 수 있다. 추진제는 클로로플루오로카본(CFC), 하이드로플루오로알칸(HFA), 또는 생리학적으로 및 환경적으로 허용가능한 기타 추진제일 수 있다.

[0411] 본 명세서에 기재된 화합물은 비경구적으로 혹은 복강내에 투여될 수 있다. 이들 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 혹은 에스터의 용액 혹은 혼탁액은 하이드록실-프로필셀룰로스 등과 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물 중에 제조될 수 있다. 분산제는 또한 오일 중의 글라이세롤, 액체 폴리에틸렌글라이콜, 및 이들의 혼합물에 제조될 수 있다. 보존 및 이용의 통상의 조건 하에, 이들 제제는 전형적으로 미생물의 성장을 저해하는 방부제를 포함한다.

[0412] 주사에 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 용액 혹은 분산제, 및 멸균성의 주사가능한 용액 혹은 분산제의 즉석 조제용의 멸균 분말을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이 형태는 멸균성일 수 있고, 그의 점도는 시린지를 통한 유입을 가능하게 한다. 그 형태는 바람직하게는 제조 및 보관 조건 하에 안정적이며, 또한 박테리아 및 진균 등과 같은 미생물의 오염 작용에 대항하여 보존될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜), 이들의 적절한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 혹은 분산 매체일 수 있다.

[0413] 본 명세서에 기재된 화합물은 경피적으로 투여, 즉, 상피 및 점막 조직을 포함하는 신체 통과의 내부 라이닝 및 신체의 표면을 가로질러 투여될 수 있다. 이러한 투여는, 본 발명의 교시내용의 화합물(그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 혹은 에스터를 포함함)을 이용해서, 로션, 크림, 폼, 패취, 혼탁액, 용액 및 좌제(직장 및 질)로, 수행될 수 있다.

[0414] 경피 투여는, 본 명세서에 개시된 화합물 등과 같은 화합물, 및 해당 화합물에 대해서 불활성일 수 있고 피부에 대해서 비독성일 수 있으며 피부를 통해 혈류 내로 전신 흡수용의 화합물의 전달을 허용할 수 있는 담체를 함유하는 경피 패취의 이용을 통해서 달성될 수 있다. 담체는 크림 및 연고, 페이스트, 겔 및 밀폐 기구 등과 같은 임의의 수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수중유 혹은 유중수 형태의 점성 액체 혹은 반고체 애멀전일 수 있다. 해당 화합물을 함유하는 석유 혹은 친수성 석유 중에 분산된 흡수 분말로 구성된 페이스트도 적합 할 수 있다. 화합물을 함유하는 매트릭스 또는 담체와 함께 혹은 담체 없이 화합물을 함유하는 저장소를 덮는 반투과성 막 등과 같은, 각종 밀폐 기구가 혈류 내로 화합물을 방출하는 데 이용될 수 있다. 기타 밀폐 기구는 문헌에 공지되어 있다.

[0415] 본 명세서에 기재된 화합물은 통상의 좌제의 형태로 직장 혹은 질내에 투여될 수 있다. 좌제 제형은, 좌제의 용점을 변화시키기 위한 왁스, 및 글라이세린의 첨가와 함께 혹은 첨가 없이, 코코아 버터를 포함하는 전통적인 물질로 제조될 수 있다. 수-가용성 좌제 기제, 예컨대, 각종 문자량의 폴리에틸렌 글라이콜이 또한 이용될 수 있다.

[0416] 지질 제형 혹은 나노캡슐이 시험관내 혹은 생체내에 숙주 세포 내로 본 교시내용의 화합물을 도입하는데 이용될 수 있다. 지질 제형 및 나노캡슐은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0417] 본 교시 내용의 화합물의 유효성을 증가시키기 위하여, 화합물을 표적 질환의 치료에 효과적인 기타 제제와 병용하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 표적 질환을 치료하는데 효과적인 기타 활성 화합물(즉, 기타 활성 성분 혹은 제제)이 본 교시 내용의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 기타 제제는 본 명세서에 개시된 화합물과 동시에 혹은 다른 시기에 투여될 수 있다.

[0418] 본 교시 내용의 화합물은 포유동물, 예를 들어, 인간 대상체에서 병리학적 상태 혹은 장애의 치료 혹은 저해에 유용할 수 있다. 본 교시 내용은 따라서 본 교시 내용의 화합물(그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함), 또는 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합 혹은 연합하여 본 교시 내용의 1종 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포유동물에게 제공함으로써 병리학적 상태 혹은 장애를 치료 혹은 저해하는 방법을 제공한다. 본 교시 내용의 화합물은 병리학적 상태 혹은 장애의 치료 혹은 저해를 위하여 단독으로 또는 기타 치료학적으

로 유효한 화합물 혹은 요법과 병용하여 투여될 수 있다.

[0419] 본 발명에 따른 조성물의 비제한적인 예는 약 0.001mg 내지 약 1000mg의 본 발명에 따른 1종 이상 및 1종 이상의 부형제; 약 0.01mg 내지 약 100mg의 본 발명에 따른 1종 이상의 치환된 아미노티아졸 및 1종 이상의 부형제; 및 약 0.1mg 내지 약 10mg의 본 발명에 따른 1종 이상의 치환된 아미노티아졸; 및 1종 이상의 부형제를 포함한다.

0420] 절차

[0421] 이하의 절차는 비조정 세포 성장과 연루된 질환을 예방 혹은 치료를 제공하는데 효과적인 화합물을 평가 및 선택하는데 이용될 수 있다. 이하의 절차는 또한 간염 바이러스에 의한 감염과 연루된 질환을 치료 혹은 예방하는데 효과적인 화합물을 평가하고 선택하는데 이용될 수 있다.

[0422] 세포 배양 및 조건

[0423] 간세포 암종 세포로부터 유래된 Huh-7 세포는 Xuanyong Lu 박사(Drexel University College of Medicine, Doylestown, PA)에 의해 기증되었다. THLE-2는 ATCC(American Type Culture Collection)(버지니아주의 머내서스에 소재)로부터 구입하였다. PH5CH는 Masayuki Noguchi 박사(일본의 이바라키현에 소재한 츠쿠바 대학)에 의해 기증되었다. THLE-2 및 PH5CH는 정상 간세포에서 SV40 대형 T 항원의 안정적인 형질주입을 통해서 불멸화되었고, 이와 같이 해서 HCC 세포라기보다 오히려 정상 간세포를 대표하는 세포주이다. THLE2는 무흉선 마우스에서 종양을 형성하지 않는 것으로 확인되었다. 모든 세포주는 37°C에서 5% CO₂ 중에서 배양되고 유지되었다. Huh-7은 10% 소 태아 혈청(FBS), 100μg/ml 폐니실린, 100단위/ml 스트렙토마이신 및 50μg/ml 노모신(normocin)을 지닌 배양 배지 DMEM/F12(둘베코의 변형 이글 배지)에서 유지되었다. THLE-2 및 PH5CH는, 5 ng/ml 인간 상피 성장 인자 및 70 ng/ml 포스포에탄올아민(Lonza Walkersville Inc., 메릴랜드주의 워커스빌시에 소재)이 보충된, 사전 포장된 키트를 형성하는 이하의 첨가제: 소 뇌하수체 추출물(BPE), 인슐린, 하이드로코르티손, 레티노산, 트랜스페린, 트라이아이오도티로닌과 함께, 10% FBS, 100μg/ml 폐니실린, 100 단위/ml 스트렙토마이신을 지니는 기관지 상피 성장 배지(Brochial Epithelial Growth Media: BEGM) 중에서 유지되었다.

[0424] 치환된 아미노티아졸 유사체의 테스트

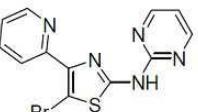
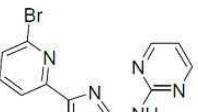
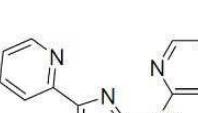
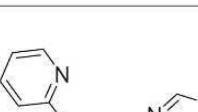
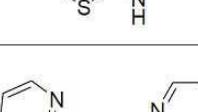
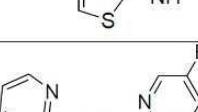
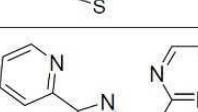
[0425] Huh7 세포를 웰당 2.0x10⁴ 세포에서 96-웰 플레이트 상에 평판배양하여 본 발명의 화합물의 존재 중에서 성장시켰다. 본 발명의 화합물은 사전 희석시키고 자동화 액체 취급에 의해 세포 플레이트로 옮겼다. 세포를 72시간 동안 본 발명의 화합물로 인큐ベ이팅하고, 그 후 배양 성장 및 생존성(viability)은 50μg/ml 3-(4,5-다이메틸-2-티아졸릴)-2,5-다이페닐-2H-테트라졸륨 브로마이드(MTT)를 첨가하여 4시간 동안 37°C에서 인큐베이션에 의해 평가하였다. 가용화 완충제(0.01M HCl, 10% SDS)를 첨가하고 37°C에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 흡광도는 570nm(기준 630nm)에서 측정하였다. 본 발명의 화합물은, 하프-로그 스텝에서 0.5% DMSO 중 50.0, 16.6, 5.0, 1.66, 0.5, 0.166, 0.05 및 0.016 μM에서(각 농도는 두 별의 웰로 함) 테스트의 8점 희석에 걸쳐서 Huh7, THLE-2 및 PH5CH에서 테스트되었다. 두 별의 웰에 대한 MTT 검정에서 생존성 신호의 감소의 평균값은, XLfit(IDBS, 영국 서레이)에 의한 곡선-적합화 분석을 이용해서, DMSO-단독의 대조군 웰(n=8)과 비교해서, 세포의 50%까지 독성인 농도(CC₅₀)를 구하는데 이용되었다. 각 화합물은 개별의 검정 시험에서 2 내지 7회 테스트되었다.

[0426] 정상의 간-유도 세포에 대한 HCC-유도 세포에서의 독성의 선택성은 전체 암종에 대해서 낮은 독성을 지니는 암을 특이적으로 표적화하는 요법을 개발할 목적을 위하여 중요하다. 선택 지수>Selective Index: SI)는 간암 유도 세포에서의 CC₅₀에 대한 정상 세포(THLE2 또는 PH5CH)의 CC₅₀의 비이며; 따라서, 이 수치가 높을수록 효과적인 용량에서의 잠재적 독성이 낮다.

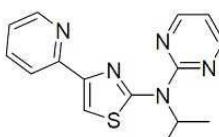
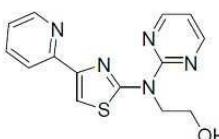
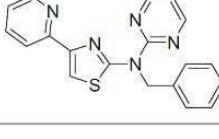
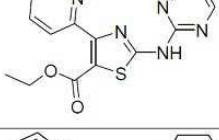
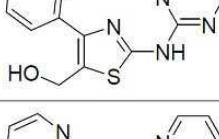
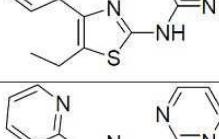
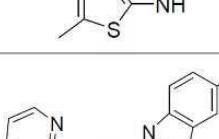
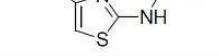
표 2

Huh-7 세포, THLE2 세포 및 PH5CH 세포를 이용한 본 발명의 화합물의 예시적인 세포 생존성 스크리닝 결과.

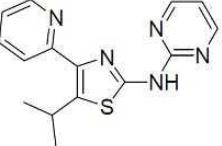
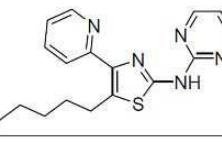
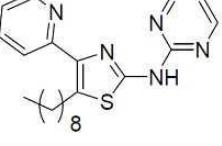
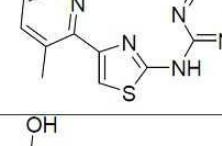
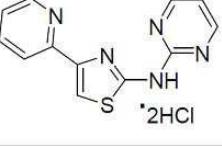
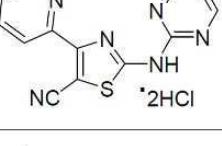
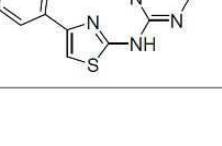
번호	구조	Huh7 CC ₅₀ (uM)	THLE2 CC ₅₀ (uM)	THLE2/ Huh7 SI	PH5CH CC ₅₀ (uM)	PH5CH/ Huh7 SI
1		1.387	39.982	28.833	50.000	36.058
2		11.300	2.905	0.257		
3		6.433	9.156	1.423		
4		6.302	8.660	1.374		
5		14.227	48.471	3.407		
6		6.526	17.783	2.725		
7		10.287	21.083	2.050		
8		0.563	14.018	24.905	33.973	60.358

9		2.532	29.911	11.816		
10		7.816	9.747	1.247		
11		5.000	0.539	0.108		
12		3.053	4.471	1.464		
13		35.016	50.000	1.428		
14		31.762	40.966	1.290		
15		5.317	49.120	9.238	49.728	9.353

[0428]

16		25.705	50.000	1.945	50.000	1.945
17		48.942	50.000	1.022	50.000	1.022
18		50.000	49.755	0.995	46.860	0.937
19		0.362	38.709	106.972	44.017	121.642
20		11.329	31.137	2.748	46.868	4.137
21		15.436	24.733	1.602	44.128	2.859
22		5.925	42.852	7.232	41.985	7.086
23		4.917	3.959	0.805	3.970	0.807

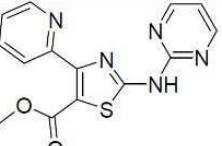
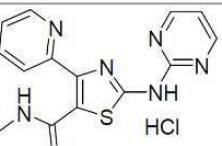
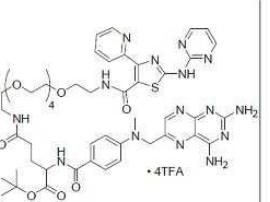
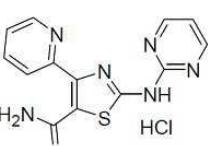
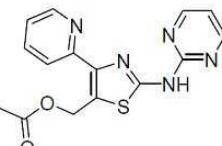
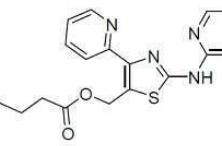
[0429]

24		11.277	50.000	4.434	50.000	4.434
25		25.877	50.000	1.932	50.000	1.932
26		12.779	2.273	0.178	50.000	3.913
27		2.737	2.234	0.816	47.616	17.397
28		46.188	50.000	1.083	50.000	1.083
29		0.016	50.00	3125	50.00	3125
30		50.000	50.000	1.000	50.000	1.000

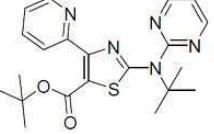
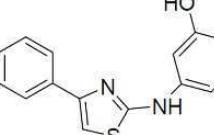
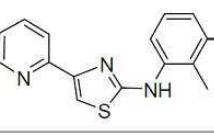
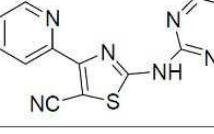
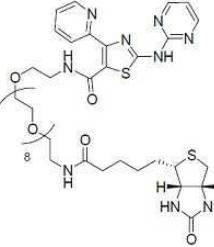
[0430]

31		0.016	50.000	3125	50.000	3125
32		50.000	8.022	0.160	50.000	1.000
33		50.000	3.537	0.071	50.000	1.000
34		26.621	37.792	1.420	50.000	1.878
35		4.717	37.206	7.888	39.233	8.317
36		50.000	50.000	1.000	50.000	1.000
37		17.742	50.000	2.818	31.485	1.775

[0431]

38		1.246	29.395	23.591	38.599	30.978
39		12.990	10.292	0.792	2.889	0.222
40		34.843	50.000	1.435	50.000	1.435
41		50.000	26.614	0.532	50.000	1.000
42		39.251	50.000	1.274	50.000	1.274
43		11.003	50.000	4.544	50.000	4.544

[0432]

44		20.478	50.000	2.442	50.000	2.442
45		8.000	50.000	6.250		
46		3.500	테스트 안함			
47		0.016	50.000	3125.00	50.000	3125.00
48						

[0433]