



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl. C07D 333/40 (2006.01) | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2007년07월10일 10-0738165 2007년07월04일 |
|--|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2002-7010124 | (65) 공개번호 | 10-2003-0005183 |
| (22) 출원일자 | 2002년08월06일 | (43) 공개일자 | 2003년01월17일 |
| 심사청구일자 | 2006년02월07일 | | |
| 번역문 제출일자 | 2002년08월06일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/SE2001/000248 | (87) 국제공개번호 | WO 2001/58890 |
| 국제출원일자 | 2001년02월07일 | 국제공개일자 | 2001년08월16일 |

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 0003154.2 2000년02월12일 영국(GB)

(73) 특허권자 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 백스터, 앤드류
 영국엘이115알에이치레스터서주라크바로우베이크웰로드아스트라제네카알앤디찬우드

 브라흐, 스테판
 영국엘이115알에이치레스터서주라크바로우베이크웰로드아스트라제네카알앤디찬우드

파울,알란
영국에스케이104티취체셔주매클레스필드앨더리파크미어사이드아스트
라제네카알앤드디앨더리

존스톤,크레이그
영국에스케이104티취체셔주매클레스필드앨더리파크미어사이드아스트
라제네카알앤드디앨더리

맥키날리,토마스
영국엘이115알에이치레스터셔주라크바로우베이크웰로드아스트라제네
카알앤드디찬우드

(74) 대리인 김영
장수길

(56) 선행기술조사문헌 EP0853083 WO9802430

심사관 : 김윤경

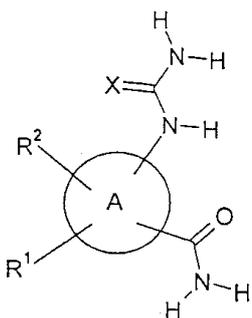
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 헤테로방향족 카르복사미드 유도체 및 I K K-2 효소억제제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 헤테로방향족 카르복사미드, 그 제조 방법 및 제조 중 사용된 중간체, 이들을 함유한 제약학적 조성물 및 치료 요법에서 이들의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



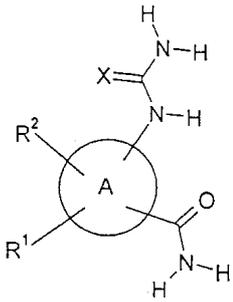
(여기서, A, R¹, R² 및 X는 본 명세서에서 정의된 것과 같다)

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



[식에서,

A는 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된 한 개 또는 두 개의 헤테로원자를 함유한 5원의 헤테로방향족 환을 나타내고,

R¹은 페닐기를 나타내거나, 또는 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7원의 헤테로방향족 환을 나타내고, 상기 페닐 또는 헤테로방향족 환은 할로젠, 시아노, 니트로, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁-C₆알킬, 트리플루오로메틸, -(CH₂)_nR¹¹, -O(CH₂)_nR¹¹ 또는 -OR¹²로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고,

R²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁷, -NR¹⁸COR¹⁹, -S(O)_mR²⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₂알킬, 트리플루오로메틸, C₂-C₃알케닐, C₂-C₃알키닐, 트리플루오로메톡시, C₁-C₂알콕시 또는 C₁-C₂알카노일을 나타내고,

X는 산소 또는 황을 나타내고,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹²은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆알킬을 나타내고,

R¹¹은 NR²¹R²² {여기서, R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소가거나, 또는 C₁-C₄알콕시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆알킬이거나, 또는 R²¹ 및 R²²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5 또는 6원의 포화 환 (추가로 O, S 또는 NR²³기를 함유할 수 있고, 여기서 R²³은 수소 또는 C₁-C₆알킬임)을 나타냄}을 나타내거나, 또는 R¹¹은 OR²⁴(여기서, R²⁴는 C₁-C₆알킬임)를 나타내고,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₂알킬을 나타내고,

m은 정수 0, 1 또는 2를 나타내고,

n은 정수 2, 3 또는 4를 나타내며,

단, A가 티오펜, 푸란 또는 피롤을 나타내는 경우, R¹은 4-피리디닐 또는 3-피라졸릴이 아니고,

A가 옥사졸, 티아졸 또는 이미다졸을 나타내는 경우, R¹은 3-피리디닐 또는 5-피리미딜이 아니고,

상기 화학식 I의 화합물에서 4-카르바모일-3-페닐피라졸-5-일티오우레아를 제외함]

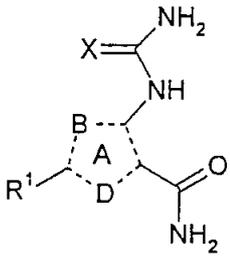
청구항 2.

제1항에 있어서, X가 산소를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 하기 화학식 Ia로 나타낸 것과 같이 치환된 것인 화학식 I의 화합물.

<화학식 Ia>



(여기서, B 및 D는 CR², S, O 및 NR²⁵로부터 선택되며, 이 때 R²는 제1항에서 정의된 것과 같고, R²⁵는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬임)

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 환 A가 티오펜인 화합물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 페닐을 나타내는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 H 또는 메틸을 나타내는 것인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, R²가 H를 나타내는 것인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물 중에서 선택되는 것인 화합물:

- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-플루오로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-이소부틸페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-티에닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-티에닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;

- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-에틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,5-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2,3-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-이소프로필페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-메톡시피리딜)]-4-메틸-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-피리미딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피라지닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4-디클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;

- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴))-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-이속사졸릴-5-일)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2,4-디플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2-메톡시피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2,4-디메톡시피리미딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(N-t-부톡시카르보닐)피롤릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노티에닐))-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3,5-디메틸-이속사졸릴-4-일)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피롤릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(5-피리미디닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-클로로티에닐))-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-트리플루오로메틸피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-브로모피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노푸릴))-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-메틸푸릴))-3-티오펜카르복사미드;

5-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(3,5-디클로로페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드;

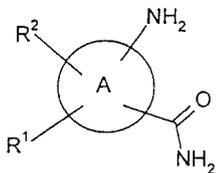
5-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드;

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드.

청구항 9.

(a) 화학식 II의 화합물과 이소시아네이트 (X=O) 또는 이소티오시아네이트 (X=S)와의 반응; 또는

<화학식 II>



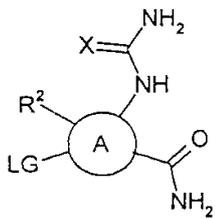
(식에서, A, R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 것과 같음)

(b) 화학식 III의 화합물과 화학식 IV의 화합물의 반응; 또는

<화학식 III>

R¹-금속

<화학식 IV>



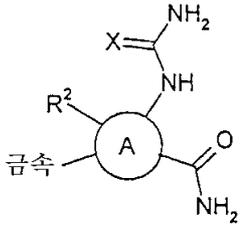
(식에서, A, X, R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 것과 같고, LG는 이탈기를 나타냄)

(c) 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물의 반응

<화학식 V>

R¹-LG

<화학식 VI>



(식에서, A, X, R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 것과 같고, LG는 이탈기를 나타냄)

을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸)피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드; 또는

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-(티아졸-4-일-메톡시)페닐)-3-티오펜카르복사미드

로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 헤테로방향족 카르복사미드 유도체, 그 제조 방법 및 중간체, 이들을 포함한 제약학적 조성물 및 치료 요법에서의 용도에 관한 것이다.

배경기술

NF- κ B(핵인자 κ B) 패밀리(family)는 전사 인자 Rel 패밀리의 동형 및 이형이량체로 구성된다. 이들 전사 인자의 중요 역할은 사이토카인, 케모카인, 인터페론, MHC 단백질, 성장 인자 및 세포 유착 분자를 포함하는 폭넓은 범위의 염증성 전구 유전자의 발현을 유도하고 조절하는 것이다 (문헌 [Verma et. al., Genes Dev. 9:2723-35, 1995; Siebenlist et. al., Ann. Rev. Cell. Biol. 10:405-455, 1994; Bauerle and Henkel, Ann. Rev. Immunol., 12:141-179, 1994; Barnes and Karin, New Engl. J. Med., 336:1066-1071, 1997]).

가장 흔히 발견되는 Rel 패밀리 이량체 복합체는 p50 NF κ B 및 p65 RelA(Baeuerle and Baltimore, Cell 53:211-217, 1988; Baeuerle and Baltimore, Genes Dev. 3:1689-1698, 1989)로 이루어진다. 휴지기 조건 하에서, NF κ B 이량체는 억제 단백질인 I κ B 패밀리 구성원에 의해 세포질 내에 머무른다 (Beg et al., Genes Dev., 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, Trends Genet. 9:427-433, 1993; Haskil et al., Cell 65:1281-1289, 1991). 그러나, 다양한 사이토카인 또는 기타 외부 자극에 의해 세포가 활성화된 후에는, I κ B 단백질의 두 중요 세린 잔기가 인산화되며 (Traenckner et al., EMBO J., 14:2876, 1995), 이후 유비퀴틴화(ubiquitination) 반응 및 프로테오솜(proteosome) 매개된 분해의 표적이 된다 (Chen, Z. J. et al., Genes and Dev. 9:1586-1597, 1995; Scherer, D.C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:11259-11263, 1996; Alkalay, I. et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 92:10599-10603, 1995). 이후, 방출된 NF κ B는 핵 안으로 이동해 갈 수 있으며, 유전자 전사를 활성화시킬 수 있다 (Beg et. al., Genes Dev., 6:1899-1913, 1992).

넓은 범위의 외부 자극이 NF- κ B를 활성화시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Baeuerle, P. A., and Baichwal, W. R., Adv. Immunol., 65:111-136, 1997). 비록 대다수의 NF- κ B 활성화제가 I κ B의 인산화를 일으키지만, 다수의 경로가 이 중요 이벤트에 이른다는 것이 분명하다. 수용체-매개된 NF- κ B 활성화는 수용체 및 어댑터/신호전달 (adaptor/signalling) 분자 (예를 들어, TRADD, RIP, TRAF, MyD88)와 관련 키나아제(IRAK, NIK) 사이의 특정 상호작용에 의존한다 (Song et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:9792-9796, 1997; Natoli et. al., JBC 272:26079-26082, 1997). UV광 및 γ -선과 같은 환경적 스트레스가 다른 덜 밝혀진 기작을 통해 NF- κ B를 자극하는 것으로 보인다.

최근 문헌은 NF- κ B 활성화를 부분적으로 밝혔다. 이 연구는 특정 I κ B/NF κ B 상호작용을 조절하는 3개의 주요 효소를 확인하였다: NF- κ B 유도 키나아제 (NIK) (Boldin et. al., Cell 85:803-815, 1996), I κ B 키나아제-1 (IKK-1) (Didonato et. al., Nature 388:548, 1997; Regnier et. al., Cell 90:373 1997) 및 I κ B 키나아제-2 (IKK-2) (Woronicz et al., Science 278:866, 1997; Zandi et. al., Cell 91:243, 1997).

NIK는 종양 괴사 인자 및 인터루킨-1에 의해 시작되는 NF- κ B 신호전달 연쇄반응의 공통된 매개인자를 나타내며, I κ B 인산화의 강력한 유도 인자이다. 그러나, NIK는 I κ B 를 직접적으로 인산화시킬 수는 없다.

IKK-1 및 IKK-2는 NIK 바로 밑에 위치하는 것으로 생각되며, 3종의 I κ B 아형을 모두 직접적으로 인산화시킬 수 있다. IKK-1 및 IKK-2는 아미노산 수준에서 52% 동일성을 갖지만, 유사한 기질 특이성을 갖는 것으로 보인다; 그러나, 효소 활성은 상이한 것으로 보인다; IKK-2는 IKK-1보다 몇 배 이상 더 강력하다. 돌연변이 유발 연구와 함께 별현 데이터는 IKK-1 및 IKK-2가 이들의 C-말단 루신 지퍼 모티브(Leucins Zipper Motif)를 통해 동형- 및 이형이량체를 형성할 수 있으며, 이형이량체 형태가 바람직하다는 것을 제시하고 있다 (Mercurio et al., Mol. Cell. Biol., 19:1526. 1999; Zandi et al., Science; 281:1360, 1998; Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319, 1998).

NIK, IKK-1 및 IKK-2는 모두 세린/트레오닌 키나아제이다. 최근 데이터는 티로신 키나아제 또한 NF- κ B의 활성화 조절에서 역할한다는 것을 보여주었다. 많은 수의 그룹이 TNF- α 유도된 NF- κ B 활성화가 단백질 티로신 포스파타아제 (PTPs) 및 티로신 키나아제에 의해 조절될 수 있다는 것을 보여주었다 (Amer et al., JBC 273:29417-29423, 1998; Hu et al., JBC 273:33561-33565, 1998; Kaekawa et al., Biochem. J. 337:179-184, 1999; Singh et al., JBC 271 31049-31054, 1996). 이들 효소의 작용 기작은 I κ B 의 인산화 상태를 조절하는 데 있는 것으로 보인다. 예를 들어, PTP1B 및 미확인된 티로신 키나아제가 I κ B- α 상의 라이신 잔기 (K42)의 인산화를 직접적으로 조절하며, 이는 이어서 IKK에 의한 인산화에 대한 표적으로서 인접한 세린 잔기의 접근용이성에 중요한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

몇몇 그룹은 IKK-1 및 IKK-2가 IKAP (Cohen et al., Nature 395:292-296, 1998; Rothwarf et al., Nature 395:297-300, 1998), MEKK-1, 추정적 MAP 키나아제 포스파타아제 (Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319-9324, 1998) 와 아울러 NIK 및 I κ B를 포함하는 추가적인 단백질들과 함께 "시그날로솜(signalosome)" 구조를 형성한다는 것을 보여주었다. 현재 드러난 데이터는 비록 IKK-1 및 IKK-2가 둘 다 NIK과 결합하지만, 이들은 서로 다르게 활성화되고, 따라서, NF- κ B 를 활성화시키는 시그날의 스펙트럼에서 중요한 통합 지점을 나타낼 것이라는 것을 제시하고 있다. 중요하게, MEKK-1 (추정적 시그날로솜의 한 구성성분이며, UV광, LPS 유도된 신호전달 분자 및 소(小) GTP아제의 표적)은 IKK-2를 활성화시키지만, IKK-1을 활성화시키지는 않는 것으로 나타났다. 유사하게, IKK-1의 NIK 인산화는 IKK-1의 활성화에서 급격한 증가를 일으키지만, IKK-2에 미치는 영향은 작다 (참조, 문헌 [Mercurio, F., and Manning, A. M., Current Opinion in Cell Biology, 11:226-232, 1999]).

NF- κ B 활성화의 억제는 염증성 질환의 치료에 폭넓은 유용성이 있을 것이다.

WO 제98/02430호 및 EP 제853,083호는 다양한 4-피리딜 유도체를 개시하고 있으며, EP 제908,456호는 다양한 3-피라졸릴 유도체를 개시하고 있다.

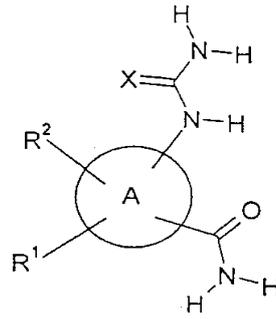
DE 제19725450호는 다양한 3-피리디닐 및 5-피리미딜 유도체를 개시하고 있다.

WO 제99/46244호, WO 제98/54116호 및 EP 제202,538호는 생물학적 활성을 가진 것으로 일컬어지는 일련의 치환된 티에닐 화합물을 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 광학 이성질체들, 라세미체들 또는 호변이성체들 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염들 또는 용매화물들이 제공된다.

화학식 I



[식에서,

A는 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된 한 개 또는 두 개의 헤테로원자를 함유한 5원의 헤테로방향족 환을 나타내고,

R¹은 페닐기를 나타내거나 또는 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7원의 헤테로방향족 환을 나타내고, 상기 페닐 또는 헤테로방향족 환은 할로젠, 시아노, 니트로, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁-C₆알킬, 트리플루오로메틸, -(CH₂)_nR¹¹, -O(CH₂)R¹¹ 또는 -OR¹²로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기로 임의로 치환되며,

R²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁷, -NR¹⁸COR¹⁹, -S(O)_mR²⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₂알킬, 트리플루오로메틸, C₂-C₃알케닐, C₂-C₃알키닐, 트리플루오로메톡시, C₁-C₂알콕시 또는 C₁-C₂알카노일을 나타내고,

X는 산소 또는 황을 나타내고,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹²은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆알킬을 나타내고;

R¹¹은 NR²¹R²² (여기서 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소이거나 또는 C₁-C₄알콕시에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이거나, 또는 R²¹ 및 R²²는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5 또는 6원의 포화 환(추가로 O, S 또는 NR²³기를 임의로 함유할 수 있고, 여기서 R²³은 수소 또는 C₁-C₆알킬임)을 나타냄)을 나타내거나, 또는 R¹¹은 OR²⁴(여기서 R²⁴는 C₁-C₆알킬임)를 나타내고,

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₂알킬을 나타내고,

m은 정수 0, 1 또는 2를 나타내고,

n은 정수 2, 3 또는 4를 나타내며,

단, A가 티오펜, 푸란 또는 피롤을 나타내는 경우, R¹은 4-피리디닐 또는 3-피라졸릴이 아니며,

A가 옥사졸, 티아졸 또는 이미다졸을 나타내는 경우, R¹은 3-피리디닐 또는 5-피리미딜이 아님]

특정 화학식 I의 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미체를 포함하여 화학식 I의 화합물의 모든 기하학적 및 광학 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다는 것을 이해해야 할 것이다. 호변이체 및 이들의 혼합물 또한 본 발명의 일면을 이룬다.

바람직하게는, X는 산소를 나타낸다.

화학식 I의 화합물 및 그 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 및 라세미체는 효소 IKK2의 억제제라는 장점을 갖는다.

아울러, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 또는 라세미체의 제조 방법을 제공한다.

본 발명에 따르면, 의약으로 사용되기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 또는 라세미체가 제공된다.

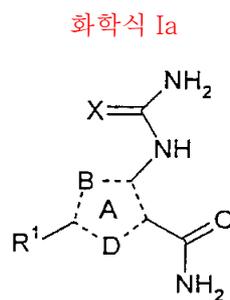
본 발명의 다른 일면은 IKK2 활성 억제가 유익한 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 또는 라세미체의 용도를 제공한다.

본 발명의 보다 구체적인 일면은 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 또는 라세미체의 용도를 제공한다.

또한 본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 에난티오머, 또는 라세미체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, IKK2 활성의 억제가 유익한 질환 또는 증상 또는 위험을 치료하거나 또는 감소시키는 방법이 제공된다.

보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 에난티오머 또는 라세미체의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환을 앓고 있거나 또는 그 위험이 있는 환자의 염증성 질환을 치료하거나 또는 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

화학식 I에서, A는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5원의 헤테로방향족 환이다. 바람직하게, A는 화학식 Ia에 나타난 것과 같이 치환되며, 여기서 B 및 D는 CR², S, O 및 NR²⁵로부터 선택되며, 이 때 R²⁵는 수소 또는 C₁-C₆알킬이다:



바람직한 A기는 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 티아졸 및 옥사졸을 포함한다. 특히 환 A가 티오펜을 나타내는 것이 바람직하다.

적합하게는, R¹은 페닐기이거나 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 헤테로방향족 환이다; 상기 페닐 또는 헤테로방향족 환은 할로젠, 시아노, 니트로, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁-C₆알킬, 트리플루오로메틸, -(CH₂)_nR¹¹, -O

$(CH_2)_nR^{11}$ 또는 $-OR^{12}$ 로부터 선택된 1 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 한 바람직한 실시태양에서, R^{11} 은 임의로 치환된 페닐을 나타낸다. 다른 바람직한 실시태양에서, R^{11} 은 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 임의로 치환된 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 환을 나타낸다.

R^{11} 인 $NR^{21}R^{22}$ 이고, R^1 및 R^2 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5- 또는 6-원의 포화 환을 형성할 때, 이같은 환의 바람직한 실시태양은 모르폴린, 피롤리딘 및 피페리딘 환을 포함한다. R^{11} 이 $NR^{21}R^{22}$ 이고, R^{21} 및 R^{22} 가 알킬일 경우, 이들 알킬기는 바람직하게는 메틸이다.

특히 유익한 화학식 I의 화합물은 R^{11} 이 임의로 치환된 페닐을 나타내는 것들이다. 보다 바람직하게는, R^{11} 은 페닐을 나타내거나 또는 할로젠, 메톡시, 히드록시, $OCH_2CH_2NMe_2$, $OCH_2CH_2CH_2NMe_2$, 모로피놀릴에톡시, 피롤리디닐에톡시 및 피페리디닐에톡시로 치환된 페닐을 나타낸다.

바람직하게는, 화학식 I의 R^2 는 H, 할로젠 또는 C_1 - C_2 알킬을 나타낸다. 보다 바람직하게는, R^2 는 H 또는 메틸을 나타낸다. 더욱 보다 바람직하게는, 화학식 I의 기 R^2 는 H를 나타낸다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 본원에서 예시된 하기 화합물들 및 그의 제약학적으로 허용되는 염들 및 용매화물들을 포함한다:

- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-플루오로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-이소부틸페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-티에닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-티에닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;

- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-에틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,5-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2,3-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-이소프로필페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;

- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-메톡시피리딜)]-4-메틸-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-피리미딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피라지닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4-디클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴))-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-이속사졸릴-5-일)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2,4-디플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-피리딜)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2-메톡시피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2,4-디메톡시피리미딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(N-t-부톡시카르보닐)피롤릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노티에닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3,5-디메틸-이속사졸릴-4-일)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;

- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피롤릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(5-피리미디닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-클로로티에닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-트리플루오로메틸피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-브로모피리딜)]-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸)피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-(티아졸-4-메톡시)페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-메틸푸릴)-3-티오펜카르복사미드;
- 5-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(3,5-디클로로페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드;
- 5-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드;
- 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드.

달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 " C_1-C_6 알킬"이란 용어는 탄소 원자 수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이같은 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸을 포함한다. " C_1-C_2 알킬"이란 용어도 유사하게 해석된다.

달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 " C_2-C_3 알케닐"이란 용어는 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합이 있는, 탄소 원자 수가 2 또는 3개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이같은 기의 예는 에테닐 및 프로페닐을 포함한다.

달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 " C_2-C_3 알키닐"이란 용어는 1개의 탄소-탄소 삼중결합이 있는, 탄소 원자 수가 2 또는 3개의 직쇄 알킬기를 나타낸다.

달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 " C_1-C_4 알콕시"란 용어는 탄소 원자 수가 1 내지 4개인 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 나타낸다. 이같은 기의 예는 메톡시, 에톡시 및 이소프로폭시를 포함한다. " C_1-C_2 알콕시"란 용어도 유사하게 해석된다.

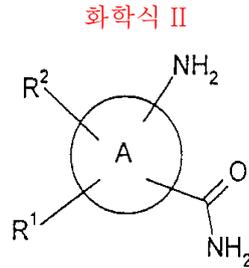
달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 " C_1-C_2 알카노일"이란 용어는 포밀 또는 아세틸기를 나타낸다.

달리 지시되지 않았다면, 본원에서 지칭된 "할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원의 헤테로방향족 환의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진을 포함한다.

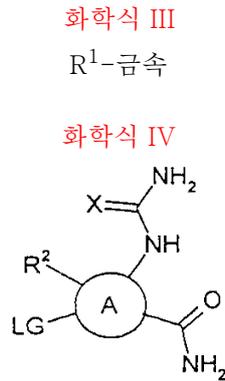
본 발명에 따르면, 또한 하기 반응을 포함하며, 필요할 경우, 생성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 다른 염을 그 제약학적으로 허용되는 염으로 전환시키거나, 또는 생성된 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환시키고, 바란다면, 생성된 화학식 I의 화합물을 그 광학 이성질체로 전환시키는, 화학식 I의 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염, 에난티오머 또는 라세미체의 제조 방법이 제공된다.

(a) 화학식 II의 화합물과 이소시아네이트 (X=O) 또는 이소티오시아네이트 (X=S)와의 반응:



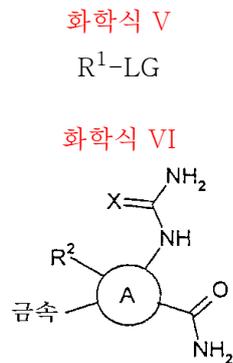
(식에서, A, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 것과 같음)

(b) 화학식 III의 화합물과 화학식 IV의 화합물의 반응: 또는



(식에서, A, X, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 것과 같고, LG는 이탈기를 나타냄)

(c) 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물의 반응



(식에서, A, X, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 것과 같고, LG는 이탈기를 나타냄).

반응 (a)에서, 적합한 이소시아네이트 반응물은 트리메틸실릴이소시아네이트, 트리메틸실릴이소티오시아네이트, 클로로술폰이소시아네이트, 트리클로로아세틸이소시아네이트 및 소듐 이소시아네이트를 포함한다. 트리메틸실릴이소시아네이트 또는 트리메틸실릴이소티오시아네이트와의 반응은 적절히 상승된 온도, 예를 들어, 반응 혼합물의 환류 온도에서 디클로로메탄/디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 클로로술폰이소시아네이트와의 반응은 주변 온도에서 톨루엔과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 소듐 이소시아네이트와의 반응은 주변 온도에서 아세트산 수용액과 같은 적합한 용매 시스템 중에서 수행될 수 있다. 트리클로로아세틸이소시아네이트 반응은 주변 온도에서 아세트니트릴과 같은 적합한 용매 시스템 중에서 수행될 수 있으며, 후속적으로 혼합물을 암모니아로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성한다.

반응 (b) 및 (c) 중에서, 화학식 III 및 IV 또는 화학식 V 및 VI의 화합물은 팔라듐 또는 니켈과 같은 전이 금속의 착물에 의해 제공된 촉매 하에서 함께 반응한다. 화학식 III 및 VI의 화합물에서, 적절한 조건 하에서, "금속"은 마그네슘, 아연, 구리, 주석, 실리콘, 지르코늄, 알루미늄 또는 붕소와 같은 금속 또는 반금속일 수 있다. 적합한 이탈기는 요오드, 브롬, 염소, 트리플레이트 또는 포스포네이트를 포함한다.

당업계에서 숙련된 기술을 가진 자들은 본 발명의 방법 중에서 출발 물질 또는 중간체 화합물 중의 히드록실 또는 아미노기와 같은 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제조는 적절한 단계에서 1 이상의 보호기의 첨가 및 제거를 수반한다.

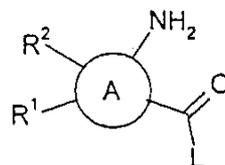
관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973); and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)]에 잘 기술되어 있다.

본 발명은 염, 특히 특정 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기산 및 무기산에 의해 형성된 염을 포함한다. 제약학적으로 허용되지 않은 염이 특정 화합물의 제조 및 정제에서 유용할 수 있지만, 이같은 산 부가염은 일반적으로 제약학적으로 허용가능하다. 따라서, 바람직한 염은 염산, 브롬산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 젯산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 형성된 것들을 포함한다.

화학식 I의 화합물의 염은 그 자유 염기, 또는 염, 에난티오머 또는 라세미체를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시켜 형성될 수 있다. 반응은 염이 녹지 않는 용매 또는 매질 또는 염이 녹는 용매, 예를 들어, 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중에서, 또는 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있고, 이는 진공 중에서 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 또한, 반응은 복분해 방법으로 수행될 수 있거나, 또는 이온 교환 수지 상에서 수행될 수 있다.

화학식 II의 화합물은 문헌[예를 들어, J. Het. Cehm. 36, 333 (1999)]에 기술된 표준 화학법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 하기 화학식 VII의 화합물과 암모니아의 반응으로 제조될 수 있다.

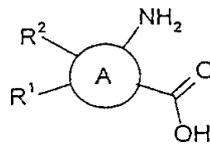
화학식 VII



(식에서, A, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 것과 같고, L은 이탈기를 나타냄. 적합한 L기는 할로젠, 특히 염소를 포함한다)

L이 할로젠인 화학식 VII의 화합물은 하기 화학식 VIII의 해당 화합물을 티오닐 클로라이드와 같은 할로겐화 물질로 처리하여 제조될 수 있다.

화학식 VIII



(식에서, A, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 것과 같다)

화학식 III, IV, V, VI 및 VII의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있거나 또는 본원에서 예시된 표준 화학 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

특정 신규 중간체가 본원 발명의 추가적인 일면을 형성한다.

화학식 I의 화합물은 제약, 특히 IKK2 효소 억제제로서 활성을 가지며, IKK2 억제제가 유익한 사람 및 사람을 제외한 동물의 증상/질환의 치료 (치료적 또는 예방적)에서 사용될 수 있다. 이같은 증상/질환의 예는 염증성 질환 또는 염증 성분에 의한 질환을 포함한다. 구체적인 질환은 류마티스성 관절염, 골관절염, 척추염, 리이터스(Reiters) 증후군, 건선 관절염, 루푸스 및 골 흡수 질환; 다발성 경화증, 크론(Chron) 병을 포함한 염증성 장 질환; 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐기종, 비염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 동종이식편대 거부반응, 건선, 피부염, 알레르기성 질환, 면역 복합체 질환, 악액질, ARDS, 독소 쇼크, 심혈관 질환, 심부전, 심근 경색, 죽상 경화증, 재혈관 손상, AIDS 및 암을 포함한다.

따라서, 본 발명은 치료 요법에서 사용하기 위한 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 치료 요법에서 사용하기 위한 의약 제조 중에서 상기에서 정의된 것과 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 IKK2 효소 활성의 조절이 유익한 질환 또는 증상의 치료를 위한 의약 제조 중에서 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 명세서의 문맥에서, "치료 요법"이란 용어는 또한 특별히 달리 지시되지 않았다면 "예방"도 포함한다. 따라서, "치료적" 및 "치료적으로"란 용어도 이와 같이 해석되어야 한다.

예방이란 구체적으로 사전 에피소드를 앓고 있거나 또는 달리 문제의 질환 또는 증상의 위험이 증가된 것으로 생각되는 사람의 치료에 관련된 것으로 예상된다. 구체적인 질환 또는 또는 증상을 나타낼 위험이 있는 사람은 일반적으로 질환 또는 증상의 가족력이 있는 사람 또는 유전적 테스트 또는 스크리닝에 의해 특히 질환 또는 증상을 나타내기 쉬운 것으로 확인된 사람을 포함한다.

또한 아울러 본 발명은 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 IKK2 매개 질환의 치료 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 염증성 질환, 특히, 천식, 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증을 앓고 있거나 또는 위험이 있는 환자에게 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 특히, 천식, 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증을 치료하는 방법을 제공한다.

상기에서 언급된 치료적 용도에서, 투여량은 당연히 사용되는 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 나타난 질환에 따라 달라질 것이다.

화학식 I의 화합물 및 그 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 단독으로 사용될 수 있지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약학적으로 허용되는 에주번트, 희석제 또는 담체와 결합된 제약학적 조성물의 형태로

투여될 것이다. 투여 방식에 따라, 제약학적 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 더욱 더 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분(모든 중량%는 총 조성물 기준임)을 포함할 것이다.

또한, 본 발명은 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 제약학적으로 허용되는 에주번트, 희석제 또는 담체가 결합된 제약학적 조성물을 제공한다.

아울러, 본 발명은 상기에서 정의된 것과 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제약학적으로 허용되는 에주번트, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 제약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.

제약학적 조성물은 국부적으로 용액, 현탁액, 헵타플루오로알칸 에어로졸 및 건조 분말 제제의 형태로, 또는 전신적으로 예를 들어, 경구 투여 (정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립의 형태로) 또는 비경구 투여 (용액 또는 현탁액 형태로), 또는 피하 투여 또는 직장 투여 (좌제 형태로)로, 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 방법은 문헌, 예를 들어 ["Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기술되어 있다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 제한되지 않고 설명된다.

실시예

실시예 1

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-페닐-2-티오펜카르복사미드 (0.5g), 트리메틸실릴이소시아네이트 (3ml), 디클로로메탄 (15ml) 및 디메틸포름아미드 (3ml)을 3일 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고형물을 여과시키고, 메탄올로 세척한 후 에테르로 세척하여 표제 우레아 (0.39g)을 생성하였다.

끓는 점 >300 °C.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.06 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.50-7.37 (5H, m), 6.63 (2H, s).

실시예 2

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

a) 메틸 3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복실레이트

얼음으로 내부 온도를 25°C 미만으로 냉각시키면서 포스포러스 옥시클로라이드 (6.7ml)을 디메틸포름아미드 (11ml)에 첨가하였다. 20분 후, 내부 온도를 30°C 미만으로 유지하면서 (3-클로로페닐)에타논 (5g)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열한 후, 히드록실아민 히드로클로라이드(10g)으로 조심스럽게 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고 물(50ml)을 첨가하였다. 추가 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜서 오일을 생성하였다. 이 오일을 메탄올 (50ml) 중에 용해시키고, 메틸 멀캅토아세테이트 (2.7ml) 및 소듐 메톡사이드 (메탄올 중 25% 용액 7.3ml)으로 처리하였다. 1시간 환류 후, 냉각된 반응 혼합물을 1/3 부피로 감소시키고 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시키고 디클로로메탄/이소헥산 혼합물로 용리시키는 실리카 상에서 잔사를 크로마토그래피하여 부표제 에스테르 (2.0g)을 생성하였다.

끓는 점 105-6 °C.

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.68 (1H, s); 7.60 (1H, m); 7.48 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.60 (2H, s); 3.74 (3H, s).

b) 3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복실산

메틸-3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복실레이트(1.0g), 2M 수산화나트륨 (2ml) 및 메탄올 (10ml)을 70°C 에서 2일 동안 가열하였다. 메탄올을 증발시키고, 2M 염산으로 잔사를 산성화시켰다. 에틸 아세테이트 증으로 추출시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켜서 부표제 산(0.8g)을 생성하였다.

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.60 (1H, m); 7.43 (2H, m); 7.02 (1H, s).

c) 3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복시산 (0.8g) 및 티오닐 클로라이드 (20ml)을 환류에서 1 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 증발시키고, 마지막 소량을 톨루엔과 공비혼합하여 제거하였다. 잔사를 아세토니트릴 (50ml) 중에 용해시키고, 암모니아 (d 0.88, 10ml)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고, 에틸 아세테이트/디클로로메탄 혼합물로 용리시키는 실리카 상에서 잔사를 크로마토그래피하였다. 에테르로 연마하여 부표제 아마이드 (0.48g)을 생성하였다.

끓는 점 164-5 °C

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.55 (1H, dd); 7.45 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.98 (2H, s); 6.50 (2H, s).

d) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 >300 °C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.03 (1H, s); 8.30 (1H, s); 7.62 (1H, d); 7.60-7.40 (4H, m); 7.30-7.00 (1H, m); 6.70 (2H, s).

실시예 3

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-플루오로페닐)-2-티오펜카르복사미드

소듐 이소시아네이트 (1.08g)을 아세트산 (150ml) 및 물(90ml) 중의 3-아미노-5-(4-플루오로메틸)-2-트리펜카르복사미드 (3.2g)의 교반된 현탁액에 조금씩 첨가하였다. 20시간 후, 고형물을 여과시키고, 물, 메탄올 및 에테르로 세척하였다. 메탄올/디메틸술폰으로부터 재결정화하여 표제 우레아 (0.5g)을 1:1 디메틸술폰/메탄올 용매화물로 생성하였다.

끓는 점 >320 °C.

MS (APCI) 278 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.07 (1H, s); 8.22 (1H, s); 7.67 (2H, t); 7.40 (2H, s); 7.29 (2H, t); 6.65 (2H, s).

실시예 3a

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(4-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드로부터 실시예 3의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.03 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.6 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.4 (2H, s), 6.8 (2H, s).

실시예 3b

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-이소부틸페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(4-이소부틸페닐)-2-티오펜카르복사미드로부터 실시예 3의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 318 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.03 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.4 (2H, s), 7.2 (2H, m), 6.6 (2H, s), 2.4 (1H, m), 1.8 (2H, m), 0.8 (6H, m).

실시예 3c

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-티에닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(2-티에닐)-2-티오펜카르복사미드로부터 실시예 3의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 266 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.03 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.4 (3H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (2H, s).

실시예 4

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(4-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 >300 °C.

MS (APCI) 292 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.06 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.55 (2H, d); 7.37 (2H, s); 7.03 (2H, d); 6.61 (2H, s); 3.80 (3H, s).

실시예 5

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-티에닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-티에닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.0 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.65 (1H, m), 7.4 (3H, m), 6.6 (2H, s).

실시예 6

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드 (0.5g), 트리메틸실릴이소시아네이트 (2ml), 디메틸포름아미드 (2ml) 및 디클로로메탄을 환류에서 3일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 고형물을 여과시킨 후, 디클로로메탄 (100ml) 중에 현탁시키고, 보론 트리브로마이드 (디클로로메탄 중의 1M 용액 5ml). 3일 후, 메탄올 (50ml)을 첨가하였다. 1시간 후, 용매를 증발시키고 2M 염산으로 잔사를 연마하였다. 표제 우레아를 여과시켰다 (0.35g).

끓는 점 >300 °C.

MS (APCI) 278 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.05 (1H, s); 9.71 (1H, s); 8.19 (1H, s); 7.41 (2H, m); 7.26 (1H, t); 7.03 (2H, m); 6.79 (1H, dd); 6.62 (2H, s).

실시예 7

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

a) 3-아미노-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복시산

3-아미노-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복실레이트로부터 실시예 2(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.60 (2H, m); 7.40 (2H, m); 6.92 (1H, s).

b) 3-아미노-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복시산

3-아미노-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복시산으로부터 실시예 2(c)의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 87-89 °C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.60 (2H, m); 7.40 (2H, m); 7.00 (2H, s); 6.90 (1H, s); 6.42 (2H, s).

c) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(2-클로로페닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 >300 °C.

MS (APCI) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.34 (2H, s); 6.80 (2H, m); 6.70 (2H, m); 6.52 (4H, m).

실시예 8

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

a) 메틸 3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복실레이트

(2-메톡시페닐)에타논으로부터 실시예 2(a)의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 119-20 °C.

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, dd); 7.40 (1H, t); 7.18 (1H, d); 7.05 (1H, s); 7.02 (1H, t);

6.45 (2H, s); 3.95 (3H, s); 3.75 (3H, s).

b) 3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복시산

메틸 3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복실레이트로부터 실시예 2(b)의 방법으로 제조하였으며 단계 (c)에 바로 사용하였다.

c) 3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복시산으로부터 실시예 2(c)의 방법으로 제조하였으며, 단계 (d)에 바로 사용하였다.

d) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 >300 °C.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.01 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.62 (1H, dd); 7.40-7.00 (5H, m); 6.57

(2H, s); 3.90 (3H, s).

실시예 9

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

a) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드 (0.1g), 보론 트리브로마이드 (디클로로메탄 중 1M 용액 2ml) 및 디클로로메탄 (10ml)을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 메탄올 (5ml)을 첨가하고 1시간 후, 용매를 증발시켰다. 2M 염산 (10ml)을 첨가하고, 1시간 동안 교반한 후, 페놀을 여과시키고 단계 (b)에 바로 사용하였다.

b) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

디메틸포름아미드 (2ml) 중에서 페놀 (0.05g), 탄산칼륨 (0.05g) 및 (2-클로로에틸)디메틸아민 히드로클로라이드 (0.03g)을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트 및 염수 상에 부었다. 수층을 분리하고 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켰다. 디클로로메탄/메탄올 혼합물로 용리시키는 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (6mg)을 생성하였다.

끓는 점 180 °C.

MS (APCI) 349 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.00 (1H, s); 8.40 (1H, s); 7.62 (1H, dd); 7.38 (3H, m); 7.20 (1H,

d); 7.05 (1H, t); 6.60 (2H, s); 4.20 (2H, t); 2.80 (2H, t); 2.50 (6H,s).

실시예 10

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

a) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(4-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드로부터 실시예 6의 방법으로 제조하였고, 단계 (b)에 바로 사용하였다.

b) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-2-티오펜카르복사미드로부터 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 >300 °C.

MS (APCI) 349 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.06 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.40 (2H, s); 7.00 (2H, d);

6.60 (2H, s); 4.10 (2H, t); 2.60 (2H, t); 2.20 (6H, s).

실시예 11

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

a) 메틸 3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복실레이트

(3-메톡시페닐)에타논으로부터 실시예 2(a)의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 81-2 °C.

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.40 (1H, t); 7.20 (1H, d); 7.15 (1H, m); 7.00 (2H, m); 6.60 (2H, s);

3.80 (3H, s); 3.70 (3H, s).

b) 3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복시산

3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복실레이트로부터 실시예 2(b)의 방법으로 제조하였고 단계 (c)에 바로 사용하였다.

c) 3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복시산으로부터 실시예 2(c)의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 101-3 °C.

MS (APCI) 249 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.35 (1H, t); 7.20 (1H, d); 7.10 (1H, m); 7.00-6.90 (4H, m); 6.42

(2H, s); 3.80 (3H, s).

d) 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드

3-아미노-5-(3-메톡시페닐)-2-티오펜카르복사미드 및 트리메틸실릴이소시아네이트로부터 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

끓는 점 105-6 °C.

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s); 8.23 (1H, s), 7.43 (2H, s); 7.39 (1H, t); 7.19 (1H, d); 7.10 (1H, s); 6.98 (1H, d); 6.62 (2H, s); 3.82 (3H, s).

실시예 12

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

클로로술폰일이소시아네이트 (0.081ml)을 0°C의 톨루엔 (10ml) 중의 2-아미노-5-페닐-3-티오펜카르복사미드 (0.2g)의 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 잔사를 아세트니트릴 (20ml) 중에 용해시켰다. 10%의 탄산수소나트륨 (2ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 2M 염산으로 산성화시킨 후, 용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켰다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리시키는 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제 우레아(0.027g)를 생성하였다.

끓는 점 395 °C.

MS (APCI) 262 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.01 (1H, s); 7.73 (1H, s); 7.69 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.40 (2H, t); 7.35-7.20 (2H, m); 7.00 (2H, s).

출발 2-아미노-5-페닐-3-티오펜카르복사미드를 다음과 같이 제조하였다:

디메틸포름아미드 (45ml) 중의 페닐아세트알데히드 (7.2g), 황 (1.92g), 시아노아세트아미드 (5.1g) 및 트리에틸아민 (4.53ml)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 (300ml)에 첨가하고, 고형 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 건조된 고형물을 에테르로 연마하고 수집하였다 (5.5g).

MS (ES) 219 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.55 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.35 (5H, m), 7.1 (1H, m).

실시예 13

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 10(a)의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)모르폴린을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 390 (M)⁺.

실시예 14

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 10(a)의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 374 (M)⁺.

실시예 15

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 10(a)의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)피페리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 388 (M)⁺.

실시예 16

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 10(a)의 생성물 및 N-(3-클로로프로필)디메틸아민을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 362 (M)⁺.

실시예 17

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 6의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)디메틸아민을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 348 (M)⁺.

실시예 18

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 6의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)모르폴린을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 390 (M)⁺.

실시예 19

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 6의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 374 (M)⁺.

실시예 20

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 6의 생성물 및 N-(2-클로로에틸)피페리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 388 (M)⁺.

실시예 21

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{3-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

실시예 6의 생성물 및 N-(2-클로로프로필)디메틸아민을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 362 (M)⁺.

실시예 22

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

N-(2-클로로에틸)모르폴린을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (APCI) 391 (M+H)⁺.

실시예 23

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

N-(2-클로로에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (APCI) 375 (M+H)⁺.

실시예 24

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[1-피페리디닐]에톡시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

N-(2-클로로에틸)피페리딘을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (APCI) 389 (M+H)⁺.

실시예 25

3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-{2-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-티오펜카르복사미드

N-(3-클로로프로필)디메틸아민을 사용하여 실시예 9(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (APCI) 363 (M+H)⁺.

실시예 26

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

a) 2-아미노-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

에탄올 (5ml) 중에서 (4-클로로페닐)아세톤 (1.7g), 시아노아세트아미드 (0.84g), 황 (0.36g) 및 모르폴린 (1ml)을 교반하고, 55°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (150ml)에 첨가하기 전에 소량의 불용성 물질로부터 여과시켰다. 침전된 고형물을 여과시키고, 물로 세척한 후 건조시켰다. 이후, 생성물을 에테르로 연마하고, 수집하였다 (1.0g).

MS (EI) 266 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.4 (2H, d), 7.3 (2H, d), 6.9 (2H, s), 6.8 (2H, s), 2.2 (3H, s).

b) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-4-메틸-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드 (0.44g)을 아세트니트릴 (25ml) 중에 현탁시키고, 10분간 교반하면서 트리클로로아세틸이소시아네이트 (0.2ml)를 첨가하였다. 실온에서 추가로 3시간 동안 교반을 계속한 후, 메탄올 (10ml) 중에 2M 암모니아를 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물로 처리하였다. 생성된 고형물을 여과시키고, 더 많은 물로 세척하였다. 디클로로메탄/메탄올 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 조 생성물을 크로마토그래피하였다. 에테르로 연마하여 우레아 (0.1g)을 생성하였다.

MS (ES) 310 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s), 7.4 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.25 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

실시예 27

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-메틸페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, m), 7.2 (6H, m), 6.7 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.25 (3H, s).

실시예 28

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-에틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

1-페닐-2-부타논으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 9.6 (1H, m), 7.2 (7H, m), 6.6 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.0 (3H, t).

실시예 29

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.25 (3H, m), 7.0 (2H, m), 6.75 (2H, m), 3.8 (3H, s), 2.2 (3H, s).

실시예 30

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-플루오로페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.05 (1H, s), 8.3 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, m), 2.2 (3H, s).

실시예 31

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3-플루오로페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.0 (1H, s), 7.4 (3H, m), 7.2 (3H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

실시예 32

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3-메틸페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS(ES) 306 (M+H)⁺.

실시예 33

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3-클로로-4-메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 340/342 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.25 (5H, m), 6.8 (2H, s), 3.9 (3H, s), 2.2 (3H, s).

실시예 34

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

(2-클로로페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 310/312 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.22 (1H, s), 7.6 (1H, m), 7.4 (3H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.05 (3H, s).

실시예 35

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3-트리플루오로메틸페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 344 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.65 (3H, m), 7.6 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

실시예 36

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3-메틸-4-메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 320 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.1 (3H, m), 6.95 (1H, d), 6.7 (2H, s), 3.8 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.15 (3H, s).

실시예 37

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,5-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3,5-디메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, m), 6.4 (3H, s), 3.8 (6H, s), 2.25 (3H, s).

실시예 38

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2,3-디메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(2,3-디메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.16 (1H, m), 7.2(1H, m), 7.05 (3H, m), 6.8 (1H, m), 6.7 (2H, m), 3.8 (3H, s), 3.5 (3H, s), 2.1(3H, s).

실시예 39

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-이소프로필페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-이소프로필페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 316 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.25 (4H, s), 7.25 (2H, m), 6.7 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.2 (6H, d).

실시예 40

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3,4,5-트리메톡시페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 364 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, m), 6.6 (2H, s), 3.8 (6H, s), 3.7 (3H, s), 2.3 (3H, s).

실시예 41

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

(4-피리딜)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 8.55 (2H, m), 7.2 (4H, m), 7.1 (2H, m), 2.35 (3H, s).

실시예 42

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

(2-피리딜)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 275 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D₆) 9.9 (1H, s), 8.5 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.7 (2H, m).

a) (2-피리딜)아세톤

2-피콜린 (2g)을 테트라히드로푸란 (30ml) 중에 용해시키고, 용액을 -75°C로 냉각시켰다. 부틸 리튬 (헥산 중 1.6M 용액 14.73ml)을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이후, 디메틸아세트아미드 (1.87ml)을 적가한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 2시간 동안 교반을 계속하였다. 물 (8.6ml) 및 36%의 염산 (1.3ml)을 첨가하고, 추가로 30분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 분리된 용매상을 염수로 세척한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 증발시킨 후, 오일을 얻었었으며, 추가 정제하지 않고 사용하였다.

MS (ES) 134 (M-H):

¹H NMR (CDCl₃) 8.6 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.2 (2H, m), 3.9 (2H, s), 2.2 (3H, s).

실시예 43

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-메톡시피리딜)]-4-메틸-3-티오펜카르복사미드

[2-(5-메톡시피리딜)]아세톤으로부터 실시예 26의 방법을 사용하여 제조하였다.

MS (ES) 307 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D₆) 9.93 (1H, s), 8.26 (1H, d), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.33 (2H, bs), 6.72 (2H, bs), 3.83 (3H, s), 2.40 (3H, s).

a) [2-(5-메톡시피리딜)]아세톤

3-메톡시-6-메틸피리딘으로부터 실시예 42(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ES) 166 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8.25 (1H, d), 7.22 - 7.10 (2H, m), 3.85 (5H, s), 2.22 (3H, s).

b) 3-메톡시-6-메틸피리딘

건조 디메틸포름아미드 (25ml) 중의 3-히드록시-6-메틸피리딘 (2.5g), 소듐 메톡사이드 (1.36g) 및 페닐트리메틸암모늄 클로라이드 (4.33g)의 용액을 아르곤 하에서 2.5시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 밤새 실온에서 교반하였다. 불용성 물질을 여과시켜 제거한 후, 에탄올로 세척하였다. 여과액을 6M 염산으로 산성화시켰으며, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 이후, 잔사를 물로 희석시키고, 2M 수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에테르로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 증발시켰다. 헥산 중 3%의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 조 생성물을 정제하였다 (1.55g, 55%).

MS (ES) 124 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 3.83 (3H, s), 2.48 (3H, s).

실시예 44

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-피리미딜)-3-티오펜카르복사미드

(4-피리미딜)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 278 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D₆) 9.95 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.50 (2H, bs),
6.84 (2H, bs), 2.54 (3H, s).

a) (4-피리미딜)아세톤

아르곤 하에서 4-메틸피리미딘 (2g)을 건조 테트라히드로푸란 (65ml) 중에서 교반하고, 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 리튬 디이소프로필아미드 (13.8ml, 2M 용액)을 20분에 걸쳐 적가하고, N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (2.49ml)을 적가하기 전에 -78°C에서 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. 1.25시간에 걸쳐 실온으로 가온하기 전에 반응 혼합물을 추가로 40분 동안 -78°C에서 교반한 후, 포화 탄산나트륨 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수층을 추가로 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 증발시켰다. 헥산 중 40-50% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 오일을 생성하였으며, 이를 방치하여 결정화시켰다 (0.70g, 24%).

MS (ES) 135 (M-H):

¹H NMR (CDCl₃) 14.40 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.35 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 5.29 (1H, s),
2.06 (3H, s).

실시예 452-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-피라지닐)-3-티오펜카르복사미드

(2-피라지닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 278 (M+H):

¹H NMR (DMSO-D₆) 9.95 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.57 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.45 (2H, bs),
6.91 (2H, bs).

a) (2-피라지닐)아세톤

2-메틸피라진으로부터 실시예 44(a)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 135 (M-H):

¹H NMR (CDCl₃) 8.56 - 8.51 (2H, m), 8.48 (1H, d), 3.95 (2H, s), 2.28 (3H, s).

실시예 462-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3,4-디클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

(3,4-디클로로페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 342 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.0 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.6 (1H, m), 7.35 (3H, m), 6.8 (2H, m),
2.2 (3H, s).

실시예 47

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-시아노페닐)아세톤으로부터 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS(ES)299(M-H)⁻.

실시예 48

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 9(a)에서와 같이 보론 트리브로마이드를 사용하여 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드를 디메틸화시켜 제조하였다.

MS (ES) 290 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.02 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.2 (3H, m), 7.15 (2H, m), 6.8 (2H, m),
2.2 (3H, s).

실시예 49

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)아세톤을 사용하여 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 401 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.04(1H,s), 7.25 (3H, m), 7.1 (2H, m), 6.7 (2H, m), 4.05 (2H, m),
2.6 (2H, m), 2.4 (4H, m), 2.2 (3H, s) 1.5 (4H, m), 1.4 (2H, m).

(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)아세톤을 다음과 같이 제조하였다:

디메틸포름아미드 (15ml) 중에서 (4-히드록시페닐)아세톤 (1.5g), N-클로로에틸피페리딘 히드로클로라이드 (2.2g) 및 탄산칼륨 (3.0g)을 교반하고, 80°C로 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 분리된 용매상을 포화 염수로 2회 세척한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 생성된 오일을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

MS(ES)262(M+H)⁺.

실시예 50

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)아세톤을 사용하여 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.35 (3H, m), 7.15 (1H, m), 7.0 (2H, m), 6.8 (2H, m), 4.05 (2H, m),
2.8 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.4 (3H, s) 1.0 (6H, t).

실시예 49(a)와 유사한 방식으로 (4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)아세톤을 제조하였다.

MS(ES)249(M+H)⁺.

실시예 51

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드

1-(2-푸릴)-프로판-2-온을 사용하여 실시예 26의 방법으로 제조하였다.

1-(2-푸릴)-프로판-2-온을 다음과 같이 제조하였다:

a) 1-(2-푸릴)-프로판-2-온

5°C로 냉각된 테트라히드로푸란 (100ml) 중의 푸란 (7.93g) 용액에 n-부틸 리튬 (80.2ml, 헥산 중 1.6M)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 프로필렌 옥사이드 (12.1ml) 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킨칭하고 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 오일을 증류시켜 1-(2-푸릴)-2-프로판-2-올(3.85g, b.p. 68-70°C, 6mm)을 생성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (1H, d), 6.3 (1H, m), 6.1 (1H, d), 4.1 (1H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.8 (1H, s), 1.2 (3H, d).

b) 1-(2-푸릴)-프로판-2-온

디클로로메탄 (200ml) 중 1-(2-푸릴)-프로판-2-올 (3.25g) 용액에 일정량의 피리디늄 클로로크로메이트 (13.0g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 실리카의 작은 베드 중으로 통과시켰다. 유기물을 증발시켜서 조 생성물을 생성하였으며, 추가 정제하지 않고 사용하였다 (3.53g).

¹H NMR (CDCl₃) 7.4 (1H, d), 6.35 (1H, m), 6.2 (1H, d), 3.7 (2H, s), 2.2 (3H, s).

실시예 52

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

a) 2-아미노-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜니트릴

에탄올 (5ml) 중에서 3,3,3-트리플루오로-1-페닐프로판-2-온 (1g), 말로노니트릴 (0.39g), 황 (0.25g), 트리에틸아민 (0.22g)의 용액을 교반하였으며, 85°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (200ml)에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (100ml) 중으로 두번 추출하였다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 건조시키고 (무수 황산나트륨), 여과시키고 농축시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 잔사를 크로마토그래피하였다. 용매를 제거하고 생성물을 수집하였다 (0.5g).

MS (ES) 267 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.65 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m).

b) 2-아미노-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜니트릴 (0.12g) 및 진한 황산 (1.5ml)의 혼합물을 교반하고, 50°C에서 8시간 동안 가열하였다. pH 7이 될 때까지 반응 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 중에 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (100ml) 중으로 추출하였으며, 유기층을 무수 황산나트륨 (3g)으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 잔사를 크로마토그래피하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 수집하였다 (0.07g).

MS (ES) 285 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 7.35-7.45 (5H, m), 7.2 (2H, s), 6.2 (2H, s).

c) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-4-트리플루오로메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드 (0.35g)을 테트라히드로푸란 (10ml) 중에 현탁시키고, 트리클로로아세트아세틸소시아네이트 (0.19g)을 5분간 교반하면서 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반을 계속한 후, 메탄올 (10ml) 중 2M 암모니아 용액을 첨가하고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 침전물이 형성되었으며, 이를 여과시키고 에틸 아세테이트 (5ml)로 세척하여 표제 우레아 (0.12g)을 생성하였다.

MS (ES) 328 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 9.2 (1H, s), 7.6 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 6.6 (2H, s).

실시예 53

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴))-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴))-3-티오펜카르복사미드를 사용하여 실시예 26(b)의 방법으로 제조하였다.

NMR (DMSO-D6) 9.9 (1H,bs), 7.45 (2H,bs), 7.19 (1H, s), 6.85 (2H, bs), 2.49 (3H, s obscured by DMSO), 2.35 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 297.3.

출발 물질의 제조를 다음과 같이 수행하였다:

a) 2-아미노-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴))-3-티오펜카르복사미드를 2-아미노-3-시아노-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴)티오펜)으로부터 실시예 52(b)의 방법으로 제조하였다.

NMR (DMSO-D6) 7.12 (2H,s), 7.08 (1H, s), 6.97 (2H, bs), 3.27 (3H,s), 2.44 (3H, s)

MS (M+H)⁺ 254.

b) 2-아미노-3-시아노-4-메틸-5-(2-(4-메틸티아졸릴)티오펜)을 1-(4-메틸티아조릴-2-일)-프로판-2-온을 사용하여 실시예 52(a)의 방법으로 제조하였다.

NMR (DMSO-D6) 7.63 (2H, s), 7.15 (1H,s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H,s)

MS (M+H)⁺ 236.

c) 1-(4-메틸티아졸-2-일)-프로판-2-온

아르곤 하, -70°C에서 건조 테트라히드로푸란 (20ml) 중 2,4-디메틸티아졸 (2g) 용액에 hexan 중 1.6M n-부틸리튬 (12ml)을 적가하고, 온도를 -70°C 미만으로 유지하였다. -60°C에서 30분 동안 교반한 후, N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (1.9ml)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온한 후, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 감압하에서 제거하여 황색 오일을 생성하였다. 이소헥산부터 40%의 에틸 아세테이트/이소헥산까지의 농도구배를 용리액으로 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 이를 정제하여 황색 오일로 생성물을 생성하였다 (630mg, 23%).

NMR (CDCl₃) 6.84 (1H, s), 4.1 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 156.

실시예 54

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드a) 2-시아노-3-벤질-but-2-에노산 아미드 (E/Z 혼합물)

(페닐)아세톤 (5g), 시아노아세트아미드 (3.15g), 암모늄 아세테이트 (0.29g) 및 아세트산 (0.45ml)의 혼합물을 물을 제거하기 위해 딘 앤드 스타크 헤드 (Dean and Stark head)를 사용하여 6시간 동안 톨루엔 (50ml) 중에서 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 결정질 생성물을 여과시켰으며 (3g), 추가 정제하지 않고 사용하였다.

MS(ES) 201 (M+H)⁺.

b) 2-아미노-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

에탄올 (10ml) 중에서 2-시아노-3-벤질-but-2-에노산 아미드 (E/Z 혼합물)(1.0g), 모르폴린 (0.5ml) 및 황 (0.18g)의 혼합물을 가열하고 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 소량의 불용성 물질로부터 혼합물을 여과시키고, 여과액을 물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 추가의 물로 세척한 후, 2-프로판올로부터 결정화시켰다 (0.35g).

MS (ES) 233 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.4 (2H, m), 7.25 (3H, m), 6.9 (2H, s), 6.8 (2H, s), 2.2 (3H, s).

c) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

빙초산 (5ml) 및 물 (0.5ml) 중 2-아미노-4-메틸-5-페닐-3-티오펜카르복사미드 (0.18g)의 혼합물에 소듐 이소시아네이트 (101mg)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 물에 부었다. 침전물을 여과시키고 추가의 물로 세척하였다. 디클로로메탄/메탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에서 생성물을 크로마토그래피하여서 표제 생성물을 고품질로 생성하였다 (30mg).

MS (ES) 276 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.05 (1H, s), 7.4 (5H, m), 7.35 (1H, m), 6.6 (2H, s), 6.4 (2H, m), 2.4 (3H, s).

실시예 55

2-[(아미노카르보닐)아미노]-4-메틸-5-(3-메틸-이속사졸릴-5-일)-3-티오펜카르복사미드

1-(3-메틸-이속사졸-5-일)-프로판-2-온으로부터 실시예 54의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 281 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 9.95 (1H, s), 7.5 (2H, bs), 6.9 (2H, bs), 6.4 (1H, s), 2.4 (3H, s), 2.25 (3H, s).

출발 1-(3-메틸-이속사졸-5-일)-프로판-2-온을 다음과 같이 제조하였다:

-75°C로 냉각된 테트라히드로푸란 (80ml) 중 3,5-디메틸이속사졸 (5.28g) 용액에 n-부틸 리튬 (37.4ml, 헥산 중 1.6M 용액)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 -75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (10ml) 중 N-메톡시-N-메틸아세트아미드 용액을 15분간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물이 실온으로 가온되도록 한 후, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 암모늄 아세테이트로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 디에틸 에테르/헥산의 1:1 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 조 생성물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오일(1.57g)로 생성하였다.

MS (ES) 140 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6.1 (1H, s), 3.8 (2H, s), 2.3 (3H, s), 2.2 (3H, s).

실시예 56

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드

a) 2-아미노-3-시아노티오펜

2,5-디히드록실-1,4-디티안 (14.3g)을 에탄올 (250ml) 중에 현탁시키고, 말로노니트릴 (13.0g)을 첨가하였다. 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 온도가 5°C에서 유지되는 속도로 에탄올 (15ml) 중 디에틸아민 (20.6ml)을 첨가하였다. 이후, 혼합물을 30-35°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 물 (280ml)을 첨가하고, 혼합물을 분쇄된 얼음 (400g) 위에 부었다. 잠시 후, 얼은 갈색의 결정이 형성되었으며, 이를 여과시키고 필터 위에서 건조시켰다 (14.6g).

MS (ES) 125 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6.7 (1H, d), 6.4 (1H, d), 4.8 (2H, bs).

b) 2-아세틸아미노-3-시아노티오펜

2-아미노-3-시아노티오펜 (12g)을 무수 아세트산 (34ml) 중에서 15분 동안 환류로 가열하고, 냉각시키고, 3시간 동안 냉장시켰다. 결정질 생성물을 여과시켰다 (13.6g).

MS (ES) 167 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.6 (1H, bs), 7.1 (2H, m), 2.1 (3H, s).

c) 2-아세틸아미노-5-브로모-3-시아노티오펜

2-아세틸아미노-3-시아노티오펜 (13.5g)을 디메틸포름아미드 (110ml) 중에 용해시키고, 얼음/물 수조에서 냉각시켰다. N-브로모숙신이미드 (15.9g)을 20분간에 걸쳐 조금씩 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 1/2 부피로 농축시키고 생성물을 침전시키기 위해 물을 첨가하였다. 이를 여과시키고, 진공 하, 60°C에서 건조시켰다 (18.8g).

¹H NMR (DMSO-D₆) 12.0 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 2.1 (3H, s).

d) 2-아세틸아미노-3-시아노-5-(4-시아노페닐)티오펜

2-아세틸아미노-5-브로모-3-시아노티오펜 (500mg), 4-시아노페닐보론산 (360mg) 및 탄산칼륨 (845mg)을 디메톡시 에탄 (15ml) 및 물 (2ml)에 첨가하고, 시스템을 아르곤으로 15분 동안 세정하였다.

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (236mg)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 3.25시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 감압하에서 농축시켜서 대부분의 디메톡시메탄을 제거하고, 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 여과시켜서 생성물을 얼은 갈색 고형물로 생성하였다 (470mg).

MS (ES) 266 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.8 (5H, m), 2.1 (3H, s).

e) 2-아미노-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드

2-아세틸아미노-3-시아노-5-(4-시아노페닐)티오펜 (470mg)을 에탄올 (15ml) 및 진한 황산 (1.5ml) 중에서 2.5 시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 농축시켰다. 냉각시키면서 잔사를 2N 염화나트륨으로 염기성화시키고, 생성물을 여과시키고 건조시켰다(360mg).

MS (ES) 242 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 7.8 (1H, s), 7.7 (4H, m), 7.5 (2H, d), 7.3 (1H, bs), 7.0 (1H, bs).

f) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-시아노페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시에 26(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 285 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 8.0 (1H, s), 7.8 (2H, d), 7.7 (3H, m), 7.4 (1H, bs), 7.0 (2H, bs).

실시에 57

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-티오펜카르복사미드

4-트리플루오로메틸페닐보로산을 사용하여 실시에 56(d-f)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 328 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 7.9 (1H, s), 7.7 (5H, m), 7.3 (1H, bs), 7.0 (2H, bs).

실시에 58

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2,4-디플루오로페닐)-3-티오펜카르복사미드

2,4-디플루오로페닐보로산을 사용하여 실시에 56(d-f)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 296 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, bs), 7.7 (2H, m), 7.6 (1H, m), 7.3 (2H, m), 7.2 (1H, m), 7.0 (2H, bs).

실시에 59

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드로부터 실시에 26(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 263 (M+H)⁺:

¹H NMR (DMSO-D6) 11.04 (1H, s), 8.46 - 8.41 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.81 - 7.73 (1H, m), 7.65 (1H, bs), 7.61 (1H, d), 7.27 (1H, bs), 7.19 - 7.12 (1H, m), 6.95 (2H, bs).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:

a) 2-(2-메톡시비닐)피리딘

아르곤 하에서 테트라히드로푸란 (60ml) 중 메톡시메틸트리페닐 포스포늄 클로라이드 (12.48g)의 교반된 현탁액을 얼음 수조에서 냉각시켰다. 이후, 포타슘 tert-부톡시드 (36.41ml, 테트라히드로푸란 중 1M 용액)을 30분간 적가하여 짙은 오렌지-레드 색을 나타내었다. 0-5℃에서 50분간 교반을 계속한 후, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 2-피리딘카르복스알데히드를 적가하고, -78℃에서 2시간 동안 교반을 계속한 후, 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반을 계속하였다. 핵산 (100ml)을 첨가하고, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중에서 증발시켰다. 핵산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하여 순수한 cis-2-(2-메톡시비닐)피리딘을 생성하였다 (0.91g, 24%):

¹H NMR (CDCl₃) 8.51 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.63 - 7.55 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 6.35 (1H, d, J = 7 Hz), 5.50 (1H, d, J = 7 Hz), 3.84 (3H, s);

시스: 트랜스 생성물의 혼합물 (1 : 1, 2.54 g, 67%):

¹H NMR (CDCl₃) 8.52 - 8.49 (0.5H, m), 8.46 - 8.41 (0.5H, m), 7.86 (0.5H, d), 7.63 - 7.48 (1.5H, m), 7.07 - 6.95 (1.5H, m), 6.35 (0.5H, d, J = 7 Hz), 5.87 (0.5H, d, J = 13 Hz), 5.50 (0.5H, d, J = 7 Hz), 3.84 (1.5H, s), 3.73 (1.5H, s).

b) 2-아미노-5-(2-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

2-(2-메톡시비닐)피리딘 (1.28g)을 에탄올 (13ml) 중에서 용해시키고, 용액에 6M 황산 (3.6ml)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열한 후, 55℃로 냉각시켰다. 모르폴린 (8ml)을 첨가한 후, 시아노아세트아미드 (0.796g) 및 황 (0.334g)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 물(100ml) 중에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 증발시켰다. 디클로로메탄 중 2-5% 에탄올로 용리시키는 실리카 겔 상에 잔사를 흡수착시켜서 오렌지색 고형물을 생성하였다 (345mg, 17%).

MS (ES) 220 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 8.36 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.76 - 7.67 (1H, m), 7.62 (2H, s), 7.54 (1H, d), 7.25 (1H, bs), 7.12 - 7.05 (1H, m), 6.83 (1H, bs).

실시에 60

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

3-(2-메톡시비닐)피리딘으로부터 실시에 59의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.02 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.66 (1H, bs), 7.38 (1H, dd), 7.33 (1H, bs), 6.98 (2H, bs).

3-(2-메톡시비닐)피리딘

3-피리딘카르복스알데히드로부터 실시에 59(b)의 방법으로 제조하였다.

1:2.1 시스:트랜스 생성물.

¹H NMR (CDCl₃) 8.66 (0.32H, d), 8.47 (0.68H, d), 8.39 - 8.32 (1H, m), 7.99 - 7.92 (0.32H, m), 7.55 - 7.49 (0.68H, m), 7.21 - 7.12 (1H, m), 7.06 (0.68H, d, J = 13 Hz), 6.25 (0.32H, d, J = 7 Hz), 5.75 (0.68H, d, J = 13 Hz), 5.20 (0.32H, d, J = 7 Hz), 3.80 (0.96H, s), 3.70 (2.04H, s).

실시예 612-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-피리딜)-3-티오펜카르복사미드

4-(2-메톡시비닐)피리딘으로부터 실시예 59의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.09 (1H, s), 8.50 (2H, d), 8.03 (1H, s), 7.72 (1H, bs), 7.44 (2H, d), 7.35 (1H, bs), 7.04 (2H, bs).

4-(2-메톡시비닐)피리딘

4-피리딘카르복스알데히드로부터 실시예 59(a)의 방법으로 제조하였다.

1:1.13 시스:트랜스 생성물.

MS (EI) 135 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.48 (0.94H, d), 8.43 (1.06H, d), 7.41 (0.94H, d), 7.25 (0.53H, d, J = 14 Hz), 7.08 (1.06H, d), 6.32 (0.47H, d, J = 8 Hz), 5.70 (0.53H, d, J = 14 Hz), 5.17 (0.47H, d, J = 8 Hz), 3.85 (1.41H, s), 3.73 (1.59H, s).

실시예 622-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2-메톡시피리딜)]-3-티오펜카르복사미드

2-메톡시-5-(2-메톡시비닐)피리딘으로부터 실시예 59의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 293 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.96 (1H, bs), 8.27 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.61 (1H, bs), 7.28 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 6.85 (1H, d), 3.84 (3H, s).

2-메톡시-5-(2-메톡시비닐)피리딘

5-(2-메톡시피리딘)카르복스알데히드로부터 실시예 59(a)의 방법으로 제조하였다.

1:1.44 시스:트랜스 생성물.

MS (EI) 165 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.24 (0.41H, d), 7.98 (0.59H, d), 7.91 (0.41H, dd), 7.47 (0.59H, dd), 6.92 (0.59H, d, J = 13 Hz), 6.70 - 6.63 (1H, m), 6.11 (0.41H, d, J = 7 Hz), 5.72 (0.59H, d, J = 13 Hz), 5.14 (0.41H, d, J = 7 Hz), 3.92 and 3.90 (3H, s), 3.76 (1.23H, s), 3.68 (1.77H, s).

5-(2-메톡시피리딘)카르복스알데히드를 다음과 같이 제조하였다:

a) 브롬 (0.99ml)을 아세트산 (10ml) 중 아세트산 나트륨 (1.59g) 및 2-메톡시피리딘 (1.93ml)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 25분간 교반한 후, 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 냉각시키고, 얼음-물에 붓고, 2M 수산화나트륨으로 중성화시키고, 에테르로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 증발시켰다. 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 조 생성물을 정제하여 5-브로모-2-메톡시피리딘을 무색의 오일 (1.75g, 51%)로 생성하였다.

MS (ES) 190, 188 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 3.90 (3H, s).

b) 5-브로모-2-메톡시피리딘 (1.53g)을 건조 테트라히드로푸란 (35ml) 중에서 아르곤 하, -78°C에서 교반하였다. 부틸리튬 (6.6ml, 1.6M 용액)을 용액에 적가하고 -78°C에서 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. 이후, 디메틸포름아미드 (1.3ml)을 적가하고, 실온으로 가온되기 전에 추가로 30분 동안 -78°C에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 중으로 붓고, 수층을 에테르로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 잔사를 정제하여 5-(2-메톡시피리딘)카르복스알데히드를 백색 고형물로 생성하였다.

(0.91g, 81%)

¹H NMR (CDCl₃) 9.95 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.04 (3H, s).

실시예 63

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[5-(2,4-디메톡시피리미딜)]-3-티오펜카르복사미드

2,4-디메톡시-5-(2-메톡시비닐)피리미딘으로부터 실시예 59의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 324 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.01 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.69 (1H, bs), 7.31 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 4.05 (3H, s), 3.94 (3H, s).

5-(2,4-디메톡시피리미딘)카르복스알데히드

5-브로모-2,4-디메톡시피리미딘으로부터 실시예 62(b)의 방법으로 제조하였다.

MS (EI) 168 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 10.17 (1H, s), 8.78 (1H, s), 4.11 (3H, s), 4.09 (3H, s).

2,4-디메톡시-5-(2-메톡시비닐)-피리미딘

5-(2,4-디메톡시피리미딘)으로부터 실시예 59(a)의 방법으로 제조하였다.

29% 트랜스 생성물 단리:

MS (EI) 196 (M⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8.06 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 13 Hz), 5.64 (1H, d, J = 13 Hz), 4.02 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.67 (3H, s).

49% 시스 생성물 단리:

¹H NMR (CDCl₃) 8.95 (1H, s), 6.19 (1H, d, J = 7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7 Hz), 3.97 (6H, s), 3.75 (3H, s).

실시예 64

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드

a) 2-아미노-3-티오펜카르복사미드

에탄올 (120ml) 중 2,5-디히드록시-1,4-디티안 (25g) 및 시아노아세트아미드 (19.3g)의 현탁액을 교반하고 50°C로 가열하였다. 트리에틸아민 (9.2ml)을 15분간 첨가하고, 혼합물을 추가로 2시간 동안 50°C에서 교반하였다. 얼음 냉각 후, 고형물을 여과시키고 건조시켰다 (21.4g).

MS(ES)143(M+ H)⁺.

b) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-3-티오펜카르복사미드

2-아미노-3-티오펜카르복사미드로부터 실시예 26(b)의 방법으로 제조하였다.

MS(ES)186(M+ H)⁺.

c) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-브로모-3-티오펜카르복사미드

2-[(아미노카르보닐)아미노]-3-티오펜카르복사미드 (1.0g)을 아세트산 (20ml) 중에 용해시키고, 아세트산 (5ml) 중 브롬 (0.35ml) 용액을 재빨리 교반하면서 5분간 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반한 후, 물 (50ml)에 첨가하였다. 생성물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다 (0.55g).

MS (ES) 262/264 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.63 (1H, s), 7.9 (1H, m), 7.8 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m).

d) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메톡시페닐)-3-티오펜카르복사미드

디메톡시에탄 (60ml) 및 물 (2ml) 중 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-브로모-3-티오펜카르복사미드 (0.55g), 탄산나트륨 (0.44g) 및 4-메톡시페닐보론산 (0.51g)을 10분 동안 아르곤으로 세정하였다.

이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.243g)을 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 18시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 스크리닝하고 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 2N 수산화나트륨 사이에 분배하고, 고형 계면층을 여과시켰다 (0.2g).

MS (ES) 290 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.54 (1H, s), 8.0 (1H, m), 7.9 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.35 (1H, m),

6.95 (2H, d), 3.8 (3H, s).

e) 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-히드록시페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 9(a)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 276 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.12 (1H, s), 8.0 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.4 (2H, d), 7.35 (1H, m),

6.9 (2H, d).

실시예 652-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-클로로페닐)-3-티오펜카르복사미드

4-클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 294 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 10.6(1H,s),8.1(1H,s),7.85(1H,s),7.5(2H,d),7.4(3H,m),7.0(2H,m).

실시예 66

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티오펜카르복사미드

4-메탄술폰닐페닐보론산을 사용하여 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 338.28 (M+H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.06 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.70 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.00 (2H, s), 3.20 (3H, s).

실시예 67

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(N-t-부톡시카르보닐)피롤릴)-3-티오펜카르복사미드

1-(t-부톡시카르보닐)피롤릴-2-보론산으로부터 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 351 (M+H):

¹H NMR (DMSO-D6) 10.97 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.2 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.85 (2H, m), 6.25 (2H, m), 1.40 (9H, s).

실시예 68

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노티오펜)-3-티오펜카르복사미드

5-시아노티오펜-2-보론산으로부터 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 291 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.1 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, d), 7.1 (2H, s).

실시예 69

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3,5-디메틸-이속사졸릴-4-일)-3-티오펜카르복사미드

3,5 디메틸이속사졸릴-4-보론산으로부터 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 279 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.3 (1H, s), 6.9 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.3 (3H, s).

실시예 70

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-푸릴)-3-티오펜카르복사미드

3-푸릴보론산으로부터 실시예 64(d)의 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 250 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 10.9 (1H, s), 7.9 (1H, s), 7.7 (1H, m), 7.6 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, s), 6.9 (2H, s), 6.5 (1H, m).

실시예 71

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-피롤릴)-3-티오펜카르복사미드

포화 탄산수소나트륨 수용액 (15ml)을 적가하기 전에 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(N-t-부톡시카르보닐)피롤릴)-3-티오펜카르복사미드(0.1g), 물 (0.1ml) 및 트리플루오로아세트산 (2ml)을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하고, 유기층을 분리하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 조 생성물을 크로마토그래피하였다. 용매를 제거하고 생성물을 수집하였다 (0.04g).

MS (ES) 249 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.04 (1H, s), 10.86 (1H, s), 7.5(1H, s), 7.2-7.15 (2H, m), 6.85 (2H, s), 6.7(1H, m), 6.15 (1H, m), 6.05 (1H, m).

실시예 72

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(5-피리미디닐)-3-티오펜카르복사미드

트라이소프로필 보레이트 (1.48ml)을 아르곤 하에서 테트라히드로푸란 (10ml) 중 5-브로모피리미딘 (200mg)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이후, 용액을 -78℃로 냉각시키고, n-부틸 리튬 (3.30ml, 헥산 중 1.6M 용액)을 적가하였다. 반응 혼합물이 실온으로 가온되기 전에 -78℃에서 5분 동안 교반을 계속하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 디메톡시에탄 (12ml)을 첨가한 후, 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-브로모-3-티오펜카르복사미드 (200mg) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (3.5ml)을 첨가하였다. 플라스크를 아르곤으로 세정하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (90mg)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 2M 수산화나트륨 및 디클로로메탄 중 10% 메탄올 중에 흡수시켰다. 층을 분리하고, 소량의 불용성 물질을 제거하기 위해 수층을 여과시켰다. 이후, 여과액을 6M 염산으로 중성화시키고, 생성된 침전물을 여과시켜 수집하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 이후, 생성물을 메탄올로 연마하고, 여과시켜 수집하고 높은 진공 하에서 건조시켰다 (47mg, 24%).

MS (ES) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.02 (1H, bs), 9.01 (1H, s), 8.91 (2H, s), 7.93 (1H, s), 7.66 (1H, bs), 7.39 (1H, bs), 7.04 (2H, bs).

실시예 73

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-클로로티에닐)-3-티오펜카르복사미드

5-클로로-2-브로모티오펜을 사용하여 실시예 72의 방법으로 제조하였다.

MS(ES) 300.18 (M-H):

¹H NMR (DMSO-D6) 11.0(1H, s), 7.75(1H,s), 7.50(1H,s), 7.25(1H,s), 7.0(1H,d), 6.95 (3H, d+bs).

실시예 74

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-트리플루오로메틸피리딜)]-3-티오펜카르복사미드

2-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘으로부터 실시예 72의 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 331 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) 11.17 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.76 (1H, bs), 7.39 (1H, bs), 7.07 (2H, bs).

실시예 75

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-[2-(5-브로모피리딘)]-3-티오펜카르복사미드

2,5-디브로모피리딘으로부터 실시예 72의 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

MS (ES) 343, 341 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) 11.07 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.63 (1H, bs), 7.58 (1H, d), 7.26 (1H, bs), 6.95 (2H, bs).

실시예 76

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-시아노푸릴))-3-티오펜카르복사미드

5-시아노-2-브로모푸란을 사용하여 실시예 72의 방법으로 제조하였다.

MS(ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.1 (1H, bs), 7.85 (1H, s), 7.8 (1H, bs), 7.6 (1H, d), 7.35 (1H, bs), 7.1 (2H, bs), 6.75 (1H, d).

실시예 77

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]브로모벤젠을 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 389(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.98 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.25 (1H, d), 6.98 (2H, d), 6.9 (2H, s), 4.15 (2H, m), 1.6 (4H, M), 1.42 (2H, m).

4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]브로모벤젠을 다음과 같이 제조하였다:

a) 디메틸포름아미드 (15ml) 중에서 4-브로모페놀(1g), N-(2-클로로에틸)피페리딘 히드로클로라이드 (0.94g) 및 탄산 칼륨 (1.76g)을 교반하고, 60°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 분리된 용매층을 2N 수산화나트륨으로 2회 세척하고, 포화 염수로 1회 세척한 후 건조시켰다 (MgSO₄). 생성된 오일을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

MS (ES) 284 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.2 (2H, d), 6.9 (2H, d), 4.05 (2H, m), 2.62 (2H, t), 2.38 (4H, m), 1.48(4H, m), 1.36 (2H, m).

실시예 78

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-테트라메틸)피페리디닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 77(a)와 유사한 방식으로 제조된 4-[2-(2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐)에톡시]브로모벤젠을 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 445(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.48 (2H, d), 6.96 (2h, d), 4.22 (2H, m), 3.62 (2H, m), 1.8 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.42 (6H, s), 1.36 (6H, s).

실시예 79

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-(티아졸-4-메톡시)페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 77(a)와 유사한 방식으로 제조된 4-[티아졸-4-일-메톡시]브로모벤젠을 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 375(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.91 (1h, s), 9.1 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.24 (1H, bs), 7.08 (2H, d), 6.9 (1H, bs), 5.11 (2H, s).

실시예 80

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 77(a)와 유사한 방식으로 제조된 4-[2-(디메틸아미노)에톡시]브로모벤젠을 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 349(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28(1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9(2H, bs), 4.45 (2H, t), 3.5 (2H, t), 2.85 (6H, s).

실시예 81

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 77(a)와 유사한 방식으로 제조된 4-[2-(디에틸아미노)에톡시]브로모벤젠을 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 377(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9 (2H, bs), 4.35 (2H, t), 3.5 (2H, t), 3.25 (4H, m), 1.2 (6H, t).

실시예 82

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]페닐)-3-티오펜카르복사미드

실시예 77(a)와 유사한 방식으로 제조된 4-[2-(1-모르폴리닐)에톡시]를 사용하여 실시예 72에서와 같이 제조하였다.

MS(ES) 391 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 10.9 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.15 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.55 (2H, bs), 4.4 (2H, s), 3.8 (4H, s), 3.4-2.8 (6H, bm).

실시예 832-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-푸릴)-3-티오펜카르복사미드

아르곤 하에서 -75℃로 냉각된 건조 테트라히드로푸란 (15ml) 중 푸란 (598mg) 용액에 n-부틸 리튬 (7.16ml, 헥산 중 1.6M 용액)을 적가하였다. 혼합물을 -10℃로 가온하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -60℃로 냉각시키고, 트라이소프로필 보레이트 (3.04ml)을 첨가하고, 혼합물을 첨가한 후, 실온으로 가온되도록 하였으며, 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디메톡시에탄 (12ml), 2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-브로모-3-티오펜카르복사미드 및 포화 탄산수소나트륨 (5.5ml)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 세정하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (O) (150mg)을 첨가한 후, 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 농축시킨 후, 에틸 아세테이트와 2N 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 증발시켰다. 메탄올/메틸렌 클로라이드 혼합물로 용리시키는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 잔사를 정제하여 표제 화합물을 고형물로 생성하였다 (152mg).

MS (ES) 235 (M-NH₂)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.7 (1H, bs), 7.65 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.3 (1H, bs), 7.25 (1H, bs), 7.0 (2H, bs), 6.5 (2H, dd).

실시예 842-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(2-(5-메틸푸릴)-3-티오펜카르복사미드

2-메틸푸란으로부터 실시예 83과 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ES) 266 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.0 (1H, bs), 7.7 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 6.35 (1H, d), 6.1 (1H, d), 2.3 (3H, s).

실시예 855-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(3,5-디클로로페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드

5-아미노-2-(3,5-디클로로페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드로부터 실시예 26 (b)에서와 같이 제조하였다.

NMR (DMSO-D₆) 7.8 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.54 (1H, bs), 7.43 (1H, bs), 6.81 (2H, bs)

MS (M+H)⁺ 315.2/317.9.

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:

진한 황산 (5ml)을 0℃에서 5-아미노-2-(3,5-디클로로페닐)-1,3-옥사졸-4-카르보닐트릴 (490mg)에 첨가하였다. 주변 온도에서 90분 동안 교반한 후, 혼합물을 얼음 위에 붓고, 탄산칼륨을 첨가하여 중성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 증발시켜서 얻은 황색 고형물 (420mg, 80%)을 생성하였다.

NMR (DMSO-D₆) 7.67(2H, s), 7.63 (1H, s), 7.15 (2H, bs), 6.99 (2H, bs).

MS (M+Na)⁺ 294.23/296.22.

실시예 865-[(아미노카르보닐)아미노]-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드

5-아미노-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드로부터 실시예 26(b)와 같이 제조하여 크림색 고형물을 생성하였다 (54%).

NMR (DMSO-D₆) 9.26 (1H, bs), 8.08 (2H, d), 7.91 (2H, d), 7.52 (1H, bs), 7.43 (1H, bs),
6.79 (2H, bs).

MS(ES) (M+H)⁺ 315.28.

출발 물질은 실시예 85에서와 같이 제조되었으나, 5-아미노-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3-옥사졸-4-카르보닐리로부터 출발하여 크림색 고형물을 생성하였다 (61%).

NMR (DMSO-D₆) 7.93 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.16 (2H, bs), 6.99 (1H, bs).

MS (M-H)⁻ 270.3.

실시예 87

2-[(아미노카르보닐)아미노]-5-페닐-3-티오펜카르복사미드

N,N-디메틸아세트아미드 중 2-아미노-5-페닐-3-티오펜카르복사미드 (1.09g, 5mmol) 및 트리메틸실릴 이소시아네이트 (0.85ml, 6mmol)의 용액을 75°C에서 7일 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 용액이 될 때까지 첨가하였다. 용매를 제거하고, 생성된 슬러리를 이소헥산 후 메틸렌 클로라이드 및 디에틸 에테르로 용리시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 황색 고형물로 생성하였다 (0.49g, 35%).

¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz) δ 12.59 (1H, s), 8.40 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H, s),
7.53 (3H, d+s), 7.39 (2H, t), 7.25 (1H, t).

MS (ES) 278 (M+H)⁺.

화합물의 약리학적 평가

IKK2 필터 키나아제 분석

필터 키나아제 분석을 사용하여 화합물의 IKK2 억제를 시험하였다. 시험 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중에 10mM로 용해시켰다. 이후, 화합물을 키나아제 완충용액 (50mM Tris, pH 7.4, 0.1mM EGTA, 0.1mM 소듐 오르토반데이트 및 0.1% β-말캅토에탄올 함유) 중에 1/40로 희석시켰다. 키나아제 완충용액 중 2.5% DMSO를 사용하여 이 용액으로부터 1/3의 연속 희석액을 제조하였다. 20μl의 화합물 희석액을 96웰 플레이트의 웰에 두번씩 첨가하였다. 대조구 웰에는 화합물 대신 20μl의 키나아제 완충용액 중 2.5%의 DMSO를 첨가하였다 (0% 억제). 백그라운드(background) 웰에는 화합물 대신 20μl의 0.5M EDTA를 첨가하였다 (100% 억제).

최종 농도가 10mM 마그네슘 아세테이트, 1μM ATP 및 0.1μCi ³³P ATP가 되도록 마그네슘 아세테이트, 비표지화된 ATP 및 ³³P-표지된 ATP의 10μl 혼합물을 각각의 웰에 첨가하였다. IKK2 (0.15 μg/웰), 1-53 GST-IκB (0.5 μg/웰) 및 소 혈청 알부민 (BSA) (8.5 μg/웰)의 20μl 혼합물을 각각의 웰에 첨가하여 반응을 시작하였다. 최종 반응 부피는 50μl이었다.

키나아제 반응을 21°C에서 80분 동안 인큐베이션 (incubation)하고, 동일 부피 (50μl)의 20% 트리클로로아세트산 (TCA)를 첨가하여 단백질을 침전시켜 반응을 정지시켰다. 10분 동안 침전물이 형성되도록 한 후, GF/C 유니필터 (unifilter) 96 웰 플레이트 상에서 여과시켰다. 각각의 필터를 약 1ml의 2% TCA로 2회 세척하였다. 필터 플레이트를 30-40°C에서 60분간 건조시키고, 20μl의 섬광물을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 팩카드 톱카운트 마이크로플레이트 (Packard Topcount microplate) 섬광 계수기 상에서 방사능을 계수하였다.

IKK1 필터 키나아제 분석

필터 키나아제 분석을 사용하여 IKK1 억제에 대해 화합물을 시험하여 화합물의 선택성을 평가하였다. 분석 조건은 반응을 시작하기 위해 각각의 웰에 IKK1 (0.25 μ g/웰) 및 1-53 GST I κ B(9 μ g/웰)의 혼합물을 첨가한다는 것을 제외하고는 IKK2 필터 키나아제 분석과 동일하였다.

PBMC에 의한 LPS-유도된 TNF α 생성의 억제

세포에서 핵 인자 카파 B(NF κ B) 활성화에 대한 시험 화합물의 영향을 박테리아 리포폴리사카리드 (LPS)에 의해 자극된 사람 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)에 의한 중앙 괴사 인자 알파 (TNF α) 생성 억제를 측정하여 평가하였다.

헤파린으로 항응고된 사람 혈액 (250ml)을 건강한 지원자로부터 수집하였다. 혈액 분취량 (25ml)을 50ml의 폴리프로필렌 원심분리 튜브 중에서 니코메드 (Nycomed) 사의 20ml 림포프렙 (Lymphoprep) 중에 깔았다. 튜브를 2,500rpm에서 30분 동안 원심분리하였다 (Sorval RT600B). PBMC를 함유한 불투명한 층을 가느다란 끝을 가진 파스퇴르 피펫으로 수집하고, 8개의 깨끗한 폴리프로필렌 원심분리 튜브 (약 10ml/ 튜브)로 옮기고, 인산 완충용액 염수 (PBS)로 50ml로 희석하였다. 이들 튜브를 2,000rpm에서 8분 동안 교반하였다. PBS(10ml)을 각각의 세포 펠릿에 첨가하고, 세포를 부드럽게 재현탁시켰다. 4개의 원심분리 튜브 중에 세포를 모으고, 부피가 50ml이 될 때까지 PBS를 각각의 튜브에 첨가하였고, 튜브를 1,400rpm에서 8분 동안 원심분리하였다. 세포 펠릿을 다시 10ml PBS 중에 재현탁시켰으며, 2개의 원심분리 튜브에 모았으며, PBS로 부피를 50ml로 만들고 튜브를 900rpm에서 10분 동안 원심분리하였다.

최종 세포 펠릿을 10ml 조직 배양 배지 (1% 가열 비활성화된 사람 혈청, L-글루타민 및 페니실린 및 스트렙토마이신을 함유한 RPMI) 중에 부드럽게 재현탁시켰으며, 1개의 튜브에 모으고 RPMI 배지로 부피를 30ml로 만들었다. 세포를 계수하고, 세포 현탁액을 2.6×10^6 세포/ml로 희석하였다.

시험 화합물을 DMSO 중에서 10mM로 용해시키고, RPMI 배지로 1/250 (40 μ M)로 희석시켰다. 이후, 화합물을 RPMI 배지 중 0.4% DMSO로 1/3로 연속적으로 희석하였다. 시험 화합물의 분취량 (50 μ l)을 96웰 플레이트의 웰 중에 옮겼다. 대조구 웰은 화합물 대신 RPMI 중 0.4% DMSO를 함유하였다.

세포 현탁액의 분취량 (100 μ l)을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 배양하였다. 40 μ g/ml의 LPS (시그마 (Sigma)사, L-4130) 50 μ l을 웰에 첨가하여 세포에 의한 TNF α 의 생성을 자극하였으며, 플레이트를 37 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션하였다. LPS 대신 RPMI 배지 (50 μ l)을 음성 대조구에 첨가하였다. 최종 인큐베이션 부피는 200 μ l이었다.

플레이트를 1,200rpm에서 4분 동안 원심분리하고, TNF α 농도 측정을 위해 상정액을 제거하였다. 나머지 세포 펠릿의 생활성을 WST-1 시약 (베링거 만하임 (Boehringer Mannheim)사, 1044807)을 사용하여 측정하였다. 10 μ l의 WST-1 시약을 함유한 100 μ l의 RPMI 배지를 각각의 웰에 첨가하였으며, 플레이트를 0.5 내지 3시간 동안 배양하였다. 이후, 96-웰 플레이트 분광 광도계를 사용하여 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

상정액 (새로 수집되거나 또는 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 보존되었음) 중에서 TNF α 를 효소 면역 측정법 (ELISA)를 사용하여 측정하였다. 96웰 플레이트의 웰을 양의 항 사람 TNF α 모노클론 항체로 코팅하여 (코팅 완충용액 중 희석된 1 μ g/ml의 항체 100 μ l; 0.5 M 탄산염/중탄산염 완충용액, 0.2g/l의 소듐 아지드 함유, pH 9.6) ELISA 플레이트를 제조하였으며, 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 블랭크(blank) 웰은 코팅하지 않았다. 0.05% Tween (PBS/Tween)을 함유한 PBS 중 0.1% BSA로 웰을 1번 세척하였으며, 코팅 완충용액 (200 μ l) 중 1% BSA와 함께 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 이후, 웰을 PBS/Tween 중 0.1% BSA로 3회 세척하였다.

PBMC 배양물로부터 상정액 샘플을 PBS/Tween 중 1% BSA로 1/3로 희석하였다. 이들 희석액의 100 μ l의 분취량을 ELISA 플레이트에 첨가하였다. 다른 웰은 100 μ l의 TNF α 표준물 (10, 3.3, 1.1, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014 및 0ng/ml)을 함유하였다. PBS/Tween 중 0.1% BSA로 웰을 3회 세척하기 전에 ELISA 플레이트를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 토끼의 항 사람 TNF α 항체 (2.5 μ g/ml 용액 100 μ l)을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 1.5시간 동안 실온에서 배양하였다. 이후, PBS/Tween 중 0.1% BSA로 웰을 3회 세척하였다. 염소의 항-토끼 IgG-양고추냉이 퍼옥시다아제 접합체 (ICN, 674371; 1/10,000 희석액 100 μ l)를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1.5시간 동안 배양하였다. PBS/Tween 중 0.1% BSA로 웰을 3회 세척하였다.

100 μ l의 DMSO 중 1mg의 TMB 정제 (시그마사, T-5525)를 용해시키고 (100 μ l), 이 용액 및 36 μ l의 UHPO (BDH, 30559; 25ml의 증류수에 용해된 1g의 정제)를 10ml의 0.1M 시트레이트/아세테이트 완충용액 (pH 6)에 첨가하여 퍼옥시

다아제 기질을 제조하였으며, 100 μ l의 기질을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 어두운 상태에서 실온에서 약 30분 동안 배양하였다. 각각의 웰에 25 μ l의 2M 황산을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 96웰 플레이트 분광 광도계 중에서 450nm에서 흡광도를 측정하였다.