



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월15일
(11) 등록번호 10-0830007
(24) 등록일자 2008년05월08일

(51) Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7020441
(22) 출원일자 2006년09월29일
심사청구일자 2006년09월29일
번역문제출일자 2006년09월29일
(65) 공개번호 10-2006-0131955
(43) 공개일자 2006년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/003456
국제출원일자 2005년04월01일
(87) 국제공개번호 WO 2005/095418
국제공개일자 2005년10월13일
(30) 우선권주장
60/559,184 2004년04월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W003/080585 A
W002/46173 A
W02004/050645 A

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
베버니츠, 그레고리, 레이몬드
미국 01775 메사추세츠주 스토크 레인즈 엔드 24
굽타, 라메쉬, 칸드라
인도 380008 아메다바드 마니나가 칼리안 나가 읍
구루드와라사라티 아파트먼트 2
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 주성민

전체 청구항 수 : 총 34 항

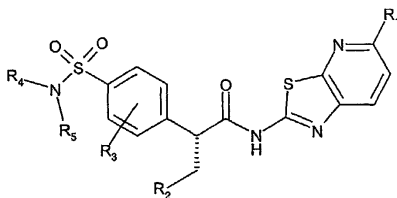
심사관 : 장봉호

(54) 2형 당뇨병 치료에 유용한 글루코키나제 활성화제로서의술폰아미드-티아졸피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 글루코키나제 활성의 활성화제인 하기 화학식 I의 화합물을 제공하며, 따라서 글루코키나제에 의해 매개되는 상태의 치료용 치료제로서 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

제그탑, 비크란트, 비제이쿠마르

인도 382007 간디나가 플롯 넘버 44/1 섹터 3에이

만다르, 아파지, 바부라오

인도 380007 아메다바드 팔디 차르 라스타 베힌드

우마 트라더즈암비카 마반 26

투리, 다빈데르

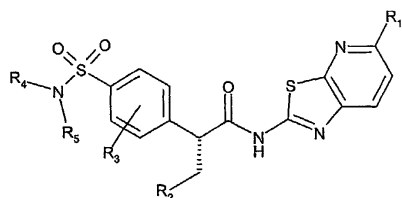
인도 382007 간디나가 섹터 6에이 431/2

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬티오노, 술폰닐, 카르복시, 카르바모일, 술파모일 또는 임의로 치환된 아미노이고;

R₂는 C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 헤테로시클릴이고;

R₃은 수소, 할로겐, 시아노, C₁-C₇ 알킬 또는 C₁-C₇ 알콕시이고;

R₄는 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬이고;

R₅는 -(CR₆R₇)_m-W-R₈이고, 여기서

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬이거나;

결합된 R₆ 및 R₇은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

m은 0 또는 1 내지 5의 정수이고;

W는 -NR₉- (여기서,

R₉는 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로시클릴이거나;

R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서

R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₁은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₁ 및 R₁₀은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이거나;

W는 결합을 나타내고;

R₈은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나;

결합된 R₈ 및 R₉는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

결합된 R₅ 및 R₄는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

R₅ 및 R₄는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 6원 내지 12원의 융합된, 가교된 또는 나선형 비시클릭 고리를 형성하며, 이는 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도 또는 헤테로시클릴로 치환될 수 있거나, 산소, 질소 및 황으로부터 선

택된 1 내지 3개의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있고;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미하고;

상기 "임의로 치환된 아미노"란 용어는 아실, 술포닐, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 헤테로아르알콕시카르보닐 또는 카르바모일로 치환되거나 치환되지 않은 아미노를 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1 이 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 알콕시, 카르복시, 카르바모일 또는 임의로 치환된 아미노이고;

R_2 가 C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_3-C_6 헤테로시클릴이고;

R_3 이 수소, 할로젠, 시아노, C_1-C_7 알킬 또는 C_1-C_7 알콕시이고;

R_4 가 수소 또는 C_1-C_7 알킬이고;

R_5 가 $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ 이고, 여기서

R_6 및 R_7 이 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬이고;

m 이 0 또는 1 내지 5의 정수이고;

W 가 $-NR_9-$ (여기서,

R_9 는 수소 또는 C_1-C_7 알킬이거나;

R_9 는 $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$ 또는 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 이고, 여기서

R_{10} 은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R_{11} 은 수소 또는 C_1-C_7 알킬이거나;

결합된 R_{11} 및 R_{10} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이거나;

W 가 결합을 나타내고;

R_8 이 수소, 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나;

결합된 R_8 및 R_9 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

결합된 R_5 및 R_4 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

R_4 가 수소 또는 C_1-C_7 알킬이고;

R_5 가 $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ 이고, 여기서

R_6 및 R_7 이 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬이고;

m 이 2 내지 5의 정수이고;

W가 -NR₉- (여기서,

R₉는 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서

R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₁은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₁ 및 R₁₀은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이고;

R₈이 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나;

결합된 R₈ 및 R₉가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R₁이 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂가 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₃이 수소이고;

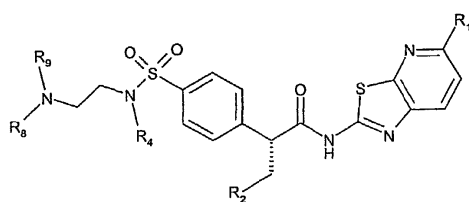
R₆ 및 R₇이 수소인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IA>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₄는 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이고;

R₈은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R₉는 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서

R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₁은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₁ 및 R₁₀은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

결합된 R₉ 및 R₈은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이며;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술폰일, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미한다.

청구항 6

제5항에 있어서,

R₁이 메톡시인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제5항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

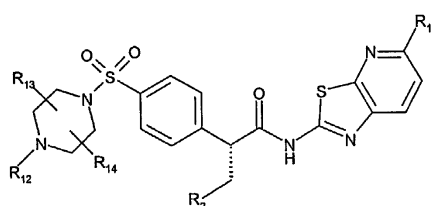
결합된 R₄ 및 R₅가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 하기 화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IB>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₁₂는 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;

R₁₂는 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서

R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₆은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이며;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미한다.

청구항 11

제10항에 있어서,

R₁이 메톡시인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제10항에 있어서,

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제10항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제10항에 있어서,

R₁₂가 메틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제10항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸이고;

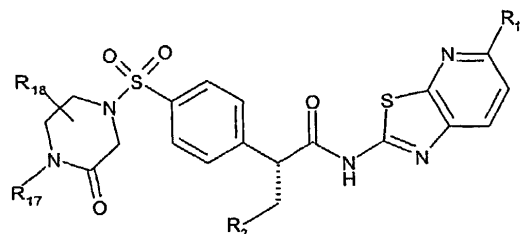
R₁₃ 및 R₁₄가 독립적으로 수소 또는 메틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제9항에 있어서, 하기 화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IC>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₁₇은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₈은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이며;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미한다.

청구항 17

제16항에 있어서,

R₁이 메톡시인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제16항에 있어서,

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제16항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제16항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸이고;

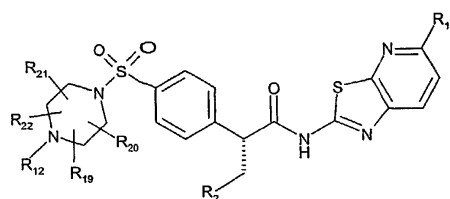
R₁₈이 수소 또는 메틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제9항에 있어서, 하기 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 ID>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₁₂는 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;

R₁₂는 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서

R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₆은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

R₁₉, R₂₀, R₂₁ 및 R₂₂는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이며;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미한다.

청구항 22

제21항에 있어서,

R₁이 메톡시인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제21항에 있어서,

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제21항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제21항에 있어서,

R₁₂가 메틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제21항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸이고;

R₁₉, R₂₀, R₂₁ 및 R₂₂가 메틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항에 있어서,

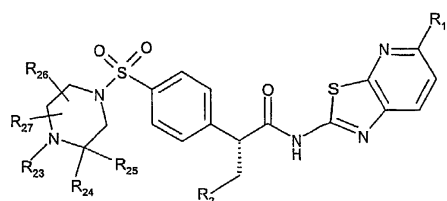
R₄ 및 R₅가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 8원 내지 12원의 융합된, 가교된 또는 나선형 비시클릭 고리를 형성 하며, 이는 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르 바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도 또는 헤테로시클릴로 치환될 수 있거나, 산소, 질소 및 황으로부터 선 택된 1 내지 3개의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있는 것인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제27항에 있어서, 하기 화학식 IE의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또 는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IE>



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

R₁₂는 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;

R₂₃은 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서

R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

R₁₆은 수소 또는 C₁-C₇ 알킬이거나;

결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

결합된 R₂₃ 및 R₂₄는 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

R₂₅는 수소이거나;

결합된 R₂₅ 및 R₂₄는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

R₂₆ 및 R₂₇은 독립적으로 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이며;

상기 "임의로 치환된 알킬"이란 용어는 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노 및 헤테로시클릴 기 중 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 의미한다.

청구항 29

제28항에 있어서,

R₁이 메톡시인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제28항에 있어서,

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제28항에 있어서,

R₁이 메톡시이고;

R₂가 시클로펜틸인

화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항에 있어서,

3-시클로펜틸-2-(4-시클로프로필술폰파모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(2-메톡시-에틸술폰파모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(3-메톡시-벤질술폰파모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-페닐술폰파모일-페닐)-프로피온아미드;

2-[4-(2-카르바모일-에틸술폰파모일)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-(4-디소프로필술폰파모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[(푸란-2-일메틸)-술폰파모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드

드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(페닐-프로필-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-(4-디메틸술포닐-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-(4-디에틸술포닐-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-(4-디프로필술포닐-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-3-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;

2-(4-시클로헥실술포닐-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(모르폴린-4-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(티오펜-2-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-3-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(2-플루오로-벤질술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(4-메톡시-벤질술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-(4-벤질술포닐-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-[4-(벤질-메틸-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-(4-디부틸술포닐-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-[4-(4-아세틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-메톡시-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-{4-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-[4-(4-벤질-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-o-톨릴-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

N-[2-(2-{4-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-프로피오닐아미노)-티아졸-5-일]-아세

트라이미드산 메틸 에스테르;

3-시클로헥틸-2-{4-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-2-{4-[(2-히드록시-에틸)-메틸-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일-에틸술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-2-{4-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;

3-시클로헥틸-2-[4-(2-디메틸아미노-에틸술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;

3-시클로헥틸-2-{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;

4-{4-[2-시클로헥틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐-피페라진-1-일)-아세트산 에틸 에스테르;

3-시클로헥틸-2-{4-[(2-디에틸아미노-에틸)-메틸-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-2-[4-(2-히드록시-에틸술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-[4-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피롤리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-2-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

4-{4-[2-시클로헥틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐아미노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

4-({4-[2-시클로헥틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐아미노)-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

3-시클로헥틸-2-{4-[(1-에틸-피롤리딘-2-일)메틸]-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페리딘-4-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피페리딘-4-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- (4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-아세트산 에틸 에스테르;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[(3-히드록시-5-히드록시메틸-2-메틸-피리딘-4-일메틸)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- (1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-아제티딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르;
- 3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- 2-[4-(아제티딘-3-일술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(3-아미노-아제티딘-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-{4-[(아제티딘-3-일메틸)-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-술포닐-페닐)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-4-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-2-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-벤조산;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(1,2,2,6,6-펜타메틸-피페리딘-4-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(1,1-디메틸-2-모르폴린-4-일-에틸술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- (S)-3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 2-[4-([1,4']비피페리디닐-1'-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(4-디에틸아미노-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-프

로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-4-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-((S)-피페리딘-3-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(1-에틸-피페리딘-3-일술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-{4-[4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(1-페닐-2-피롤리딘-1-일-에틸술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

2-[4-(4-시클로헥실-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(2-디메틸아미노-2-피리딘-3-일-에틸술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;

2-[4-(4-시클로옥틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-페네틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

(R)-3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-에톡시-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-디에틸아미노-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-((R)-피페리딘-3-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;

(1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-아제티딘-3-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

[3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-아제티딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르;

3-시클로펜틸-2-[4-(헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르;

3-시클로펜틸-2-{4-[시클로프로필-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

- 2-[4-(4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-2-[4-(4-시클로헥실-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-2-[4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-({4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- (S)-1-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- (R)-1-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- 3-시클로헥실-2-{4-[4-(2-디에틸아미노-아세틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피페리딘-3-일)메틸]-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- 2-(4-부틸술포모일-페닐)-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(4-시아노메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐아미노}-프로피온산 에틸 에스테르;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐아미노}-프로피온산;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로필술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-2-{4-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(4-시클로부틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(4-알릴-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- (1-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸}-벤젠술포닐)-아제티딘-3-일아미노)-아세트산;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일)메틸-페닐술포모일]-페닐]-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-2-{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-페닐술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-프로피오닐술포모일-페닐)-프로피온아미드;

- [3-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-메틸]-아제티딘-1-일]-아세트산;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(3-이소프로필아미노-아제티딘-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(1-이소프로필-아제티딘-3-일술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[(1-이소프로필-아제티딘-3-일메틸)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(옥사졸-2-일메틸)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-메탄술포닐-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-{4-[4-(3-시아노-프로필)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(테트라히드로-피란-4-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-아제티딘-3-일술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-3-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-부티르산 tert-부틸 에스테르;
- (S)-2-아미노-4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-부티르산;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- (4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-아세트산;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-메톡시-에틸)-피리딘-2-일메틸-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-히드록시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 2-[4-(4-벤조옥사졸-2-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- 3-시클로펜틸-2-[4-(푸란-2-일메틸-메틸-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(3-히드록시-4,7-디히드로-5H-이속사졸로[5,4-c]피리딘-6-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

2-[4-((S)-1-벤질-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;

((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산 에틸 에스테르 히드로클로라이드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드;

1'-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-[1,4']비피페리디닐-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드;

1'-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-[1,4']비피페리디닐-4-카르복실산 히드로클로라이드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸술포닐]-페닐}-프로피온아미드;

((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산;

3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르;

2-{4-[(2-시아노-에틸)-푸란-2-일메틸-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[(3-메톡시-프로필)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[(2-디에틸아미노-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-{4-[(3-디에틸아미노-프로필)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(3,3,4-트리메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;

3-시클로펜틸-2-[4-(3,3-디메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르;

3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드; 및

3-시클로펜틸-2-[4-(2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드

로부터 선택된 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

치료 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 치료용 제약 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

치료 유효량의 제1항의 화합물을 치료 유효량의 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제와 함께 포함하는, 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 치료용 제약 조성물.

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

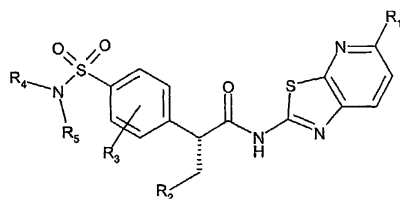
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 티아졸로피리딘 유도체, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 상기 화합물을 사용함으로써 글루코키나제 매개 상태, 특히 내당능 장애 및 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<2> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



<3>

<4> 상기 식에서,

<5> R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬티오노, 술폰, 카르복시, 카르바모일, 술파모일 또는 임의로 치환된 아미노이고;

<6> R₂는 C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 헤테로시클릴이고;

<7> R₃은 수소, 할로젠, 시아노, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;

<8> R₄는 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬이고;

<9> R₅는 -(CR₆R₇)_m-W-R₈이고, 여기서

<10> R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬이거나;

<11> 결합된 R₆ 및 R₇은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

<12> m은 0 또는 1 내지 5의 정수이고;

<13> W는 -NR₉- (여기서,

<14> R₉는 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로시클릴이거나;

<15> R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서

<16> R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

<17> R₁₁은 수소 또는 저급 알킬이거나;

<18> 결합된 R₁₁ 및 R₁₀은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이거나;

<19> W는 결합을 나타내고;

<20> R₈은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이거나;

<21> 결합된 R₈ 및 R₉는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

<22> 결합된 R₅ 및 R₄는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

<23> R₅ 및 R₄는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 6원 내지 12원의 융합된, 가교된 또는 나선형 비시클릭 고리를 형성하며, 이는 임의로 치환될 수 있거나, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다.

<24> 본 발명의 화합물은 글루코키나제 활성화제인 약리학적 약제를 제공하며, 따라서 글루코키나제에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

<25> 본 발명의 화합물을 설명하기 위해 사용된 여러 용어에 대한 정의를 하기에 나열하였다. 이러한 정의는 개별적

으로 또는 보다 큰 기의 일부의 특정예, 예를 들어 특정 기의 부착 지점이 상기 기 내부의 특정 원자로 제한되는 특정한 경우로 달리 한정되지 않는 한, 본 명세서 전반에 걸쳐서 사용된 용어들에 적용된다.

- <26> 용어 "임의로 치환된 알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비치환되거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 비치환된 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸 등이 있다. 치환된 알킬기로는 하나 이상의 기 (할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 술파모일, 카르바모일, 시아노, 카르복시, 아실, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아르알콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노, 헤테로시클릴 (이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜 등 포함))에 의해 치환된 알킬기가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.
- <27> 용어 "저급 알킬"은 1 내지 7개, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 상기 기재된 바와 같은 알킬기를 나타낸다.
- <28> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- <29> 용어 "알케닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 가지며, 부착 지점에서 탄소-탄소 이중 결합을 추가로 함유하는 상기 알킬기 중 어느 하나를 나타낸다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- <30> 용어 "알키닐"은 2개 이상의 탄소 원자를 가지며, 부착 지점에서 탄소-탄소 삼중 결합을 추가로 함유하는 상기 알킬기 중 어느 하나를 나타낸다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- <31> 용어 "알킬렌"은 O, S, S(O), S(O)₂ 또는 NR (식 중, R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아실, 카르바모일, 술포닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 등일 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자가 개재될 수 있는 단일 결합에 의해 연결된 4 내지 6개 탄소 원자를 갖는 직쇄 브릿지, 예를 들어 -(CH₂)_x- (식 중, x는 4 내지 6임)를 나타내며, 알킬렌은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 옥소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알콕시, 알콕시카르보닐 등으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.
- <32> 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기를 나타내며, 이들은 각각 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있거나, 또는 시클로알킬은 하나 이상의 치환기 (예컨대, 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카르바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 술포닐, 술포아미도, 술파모일, 헤테로시클릴 등)에 의해 치환될 수 있다.
- <33> 모노시클릭 탄화수소기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.
- <34> 비시클릭 탄화수소기의 예로는 보르닐, 인딜, 핵사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등이 있다.
- <35> 트리시클릭 탄화수소기의 예로는 아다만틸 등이 있다.
- <36> 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 나타낸다.
- <37> 용어 "알카노일"은 알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <38> 용어 "알카노일옥시"는 알킬-C(O)-O-를 나타낸다.
- <39> 용어 "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 각각 알킬-NH- 및 (알킬)₂N-를 나타낸다.
- <40> 용어 "알카노일아미노"는 알킬-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <41> 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 나타낸다.
- <42> 용어 "트리알킬실릴"은 (알킬)₃Si-를 나타낸다.
- <43> 용어 "트리알킬실릴옥시"는 (알킬)₃SiO-를 나타낸다.

- <44> 용어 "알킬티오노"는 알킬-S(O)-를 나타낸다.
- <45> 용어 "알킬술포닐"은 알킬-S(O)₂-를 나타낸다.
- <46> 용어 "알콕시카르보닐"은 알킬-O-C(O)-를 나타낸다.
- <47> 용어 "알콕시카르보닐옥시"는 알킬-O-C(O)O-를 나타낸다.
- <48> 용어 "카르바모일"은 H₂NC(O)-, 알킬-NHC(O)-, (알킬)₂NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아르알킬-NHC(O)-, 알킬(아르알킬)-NC(O)- 등을 나타낸다.
- <49> 용어 "술포모일"은 H₂NS(O)₂-, 알킬-NHS(O)₂-, (알킬)₂NS(O)₂-, 아릴-NHS(O)₂-, 알킬(아릴)-NS(O)₂-, (아릴)₂NS(O)₂-, 헤테로아릴-NHS(O)₂-, 아르알킬-NHS(O)₂-, 헤테로아르알킬-NHS(O)₂- 등을 나타낸다.
- <50> 용어 "술포아미도"는 알킬-S(O)₂-NH-, 아릴-S(O)₂-NH-, 아르알킬-S(O)₂-NH-, 헤테로아릴-S(O)₂-NH-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-NH-, 알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 아르알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아르알킬-S(O)₂-N(알킬)- 등을 나타낸다.
- <51> 용어 "술포닐"은 알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아르알킬술포닐, 헤테로아르알킬술포닐 등을 나타낸다.
- <52> 용어 "임의로 치환된 아미노"는 아실, 술포닐, 알콕시카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 헤테로아르알콕시카르보닐, 카르바모일 등과 같은 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있는 1차 또는 2차 아미노기를 나타낸다.
- <53> 용어 "아릴"은 고리 부분에서 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 비페닐, 나프틸 및 테트라히드로나프틸을 나타내며, 이들은 각각 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 임의로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술포닐, 술포아미도, 헤테로시클릴 등에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- <54> 용어 "모노시클릭 아릴"은 아릴에 대해 기재된 바와 같은 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- <55> 용어 "아르알킬"은 알킬기를 통해 직접 결합된 아릴기, 예컨대 벤질을 나타낸다.
- <56> 용어 "아르알카노일"은 아르알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <57> 용어 "아르알킬티오"는 아르알킬-S-를 나타낸다.
- <58> 용어 "아르알콕시"는 알콕시기를 통해 직접 결합된 아릴기를 나타낸다.
- <59> 용어 "아릴술포닐"은 아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- <60> 용어 "아릴티오"는 아릴-S-를 나타낸다.
- <61> 용어 "아로일"은 아릴-C(O)-를 나타낸다.
- <62> 용어 "아로일옥시"는 아릴-C(O)-O-를 나타낸다.
- <63> 용어 "아로일아미노"는 아릴-C(O)-NH-를 나타낸다.
- <64> 용어 "아릴옥시카르보닐"은 아릴-O-C(O)-를 나타낸다.
- <65> 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로"는 임의로 치환되고 완전히 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 시클릭기, 예를 들어 하나 이상의 탄소 원자-함유 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원 모노시클릭, 7원 내지 12원 비시클릭 또는 10원 내지 15원 트리시클릭 고리계를 나타낸다. 헤테로원자를 함유하는 각각의 헤테로시클릭기 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수도 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.
- <66> 모노시클릭 헤테로시클릭기의 예로는 피롤리딘, 피롤, 피라졸, 옥세타닐, 피라졸리, 이미다졸, 이미

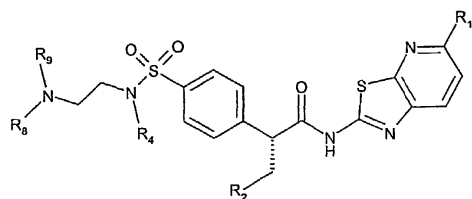
다졸리닐, 이미다졸리디닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포시드, 티아모르폴리닐 술포, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일 등이 있다.

- <67> 비시클릭 헤테로시클릭기의 예로는 인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아지닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]-피리디닐 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 프탈라지닐 등이 있다.
- <68> 트리스리클릭 헤테로시클릭기의 예로는 카르바졸릴, 디벤조아제피닐, 디티에노아제피닐, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 크산테닐, 카르볼리닐 등이 있다.
- <69> 용어 "헤테로시클릭"은 치환된 헤테로시클릭기를 포함한다. 치환된 헤테로시클릭기는 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 헤테로시클릭기를 나타낸다:
- <70> (a) 임의로 치환된 알킬;
- <71> (b) 히드록실 (또는, 보호된 히드록실);
- <72> (c) 할로;
- <73> (d) 옥소, 즉, =O;
- <74> (e) 임의로 치환된 아미노;
- <75> (f) 알콕시;
- <76> (g) 시클로알킬;
- <77> (h) 카르복시;
- <78> (i) 헤테로시클로옥시;
- <79> (j) 알콕시카르보닐, 예컨대 비치환된 저급 알콕시카르보닐;
- <80> (k) 머캡토;
- <81> (l) 니트로;
- <82> (m) 시아노;
- <83> (n) 술파모일;
- <84> (o) 알카노일옥시;
- <85> (p) 아로일옥시;
- <86> (q) 아릴티오;
- <87> (r) 아릴옥시;
- <88> (s) 알킬티오;
- <89> (t) 포르밀;
- <90> (u) 카르바모일;
- <91> (v) 아르알킬; 및
- <92> (w) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로로 임의로 치환된 아릴.

- <93> 용어 "헤테로시클로옥시"는 산소 브릿지를 통해 결합된 헤테로시클릭기를 나타낸다.
- <94> 용어 "헤테로시클로알킬"은 상기 기재된 바와 같은 비방향족 헤테로시클릭기를 나타낸다.
- <95> 용어 "헤테로아릴"은 방향족 헤테로사이클, 예를 들어 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴 등을 나타내며, 이들은 예를 들어 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로에 의해 임의로 치환된다.
- <96> 용어 "헤테로아릴술포닐"은 헤테로아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- <97> 용어 "헤테로아로일"은 헤테로아릴-C(O)-를 나타낸다.
- <98> 용어 "헤테로아로일아미노"는 헤테로아릴-C(O)NH-를 나타낸다.
- <99> 용어 "헤테로아르알킬"은 알킬기를 통해 결합된 헤테로아릴기를 나타낸다.
- <100> 용어 "헤테로아르알카노일"은 헤테로아르알킬-C(O)-를 나타낸다.
- <101> 용어 "헤테로아르알카노일아미노"는 헤테로아르알킬-C(O)NH-를 나타낸다.
- <102> 용어 "아실"은 알카노일, 아로일, 헤테로아로일, 아르알카노일, 헤테로아르알카노일 등을 나타낸다.
- <103> 용어 "아실아미노"는 알카노일아미노, 아로일아미노, 헤테로아로일아미노, 아르알카노일아미노, 헤테로아르알카노일아미노 등을 나타낸다.
- <104> 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 산과 형성된 염 (즉, 산 부가염), 예컨대 미네랄산, 유기 카르복실산 및 유기 술폰산, 예를 들어 염산, 말레산 및 메탄술폰산 각각과의 염을 나타낸다.
- <105> 유사하게, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 염기와 형성된 염 (즉, 양이온성 염), 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염 뿐만 아니라 암모늄 염, 예를 들어 암모늄, 트리메틸암모늄, 디에틸암모늄 및 트리스(히드록시메틸)-메틸암모늄 염 및 아미노산과의 염 (구조의 일부분을 구성하는 산성기 제공)을 나타낸다.
- <106> 상기 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명은 화학식 I의 티아졸로피리딘 유도체, 이를 함유하는 제약 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여함으로써 글루코키나제에 의해 매개되는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- <107> R₁이 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 알콕시, 카르복시, 카르바모일 또는 임의로 치환된 아미노이고;
- <108> R₂가 C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 헤테로시클릴이고;
- <109> R₃이 수소, 할로젠, 시아노, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;
- <110> R₄가 수소 또는 저급 알킬이고;
- <111> R₅가 -(CR₆R₇)_m-W-R₈이고, 여기서
- <112> R₆ 및 R₇이 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고;
- <113> m이 0 또는 1 내지 5의 정수이고;
- <114> W가 -NR₉- (여기서,
- <115> R₉는 수소 또는 저급 알킬이거나;
- <116> R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서
- <117> R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;
- <118> R₁₁은 수소 또는 저급 알킬이거나;

- <119> 결합된 R_{11} 및 R_{10} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이거나;
- <120> W가 결합을 나타내고;
- <121> R_8 이 수소, 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, 시클로알킬, 아틸 또는 헤테로시클릴이거나;
- <122> 결합된 R_8 및 R_9 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;
- <123> 결합된 R_5 및 R_4 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인
- <124> 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <125> R_4 가 수소 또는 저급 알킬이고;
- <126> R_5 가 $-(CR_6R_7)_m-W-R_8$ 이고, 여기서
- <127> R_6 및 R_7 이 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고;
- <128> m이 2 내지 5의 정수이고;
- <129> W가 $-NR_9-$ (여기서,
- <130> R_9 는 수소 또는 저급 알킬이거나;
- <131> R_9 는 $-C(O)R_{10}$, $-C(O)OR_{10}$ 또는 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 이고, 여기서
- <132> R_{10} 은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아틸, 헤테로아틸, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;
- <133> R_{11} 은 수소 또는 저급 알킬이거나;
- <134> 결합된 R_{11} 및 R_{10} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌임)이고;
- <135> R_8 이 수소, 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, 시클로알킬, 아틸 또는 헤테로시클릴이거나;
- <136> 결합된 R_8 및 R_9 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인
- <137> 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 보다 바람직하다.
- <138> R_1 이 수소, 할로겐, C_1-C_4 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;
- <139> R_2 가 C_3-C_5 시클로알킬이고;
- <140> R_3 이 수소이고;
- <141> R_6 및 R_7 이 수소인
- <142> 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 보다 더 바람직하다.
- <143> 하기 화학식 IA를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 가장 바람직하다.

화학식 IA



<144>

<145>

상기 식에서,

<146>

R₁은 수소, 할로겐, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

<147>

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

<148>

R₄는 수소 또는 저급 알킬이고;

<149>

R₈은 수소, 임의로 치환된 C₁-C₇ 알킬, 시클로알킬, 아틸 또는 헤테로시클릴이고;

<150>

R₉는 수소 또는 저급 알킬이거나;

<151>

R₉는 -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀ 또는 -C(O)NR₁₀R₁₁이고, 여기서

<152>

R₁₀은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아틸, 헤테로아틸, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

<153>

R₁₁은 수소 또는 저급 알킬이거나;

<154>

결합된 R₁₁ 및 R₁₀은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

<155>

결합된 R₉ 및 R₈은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이다.

<156>

R₁이 메톡시인

<157>

화학식 IA의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<158>

R₂가 시클로펜틸인

<159>

화학식 IA의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<160>

R₁이 메톡시이고;

<161>

R₂가 시클로펜틸인

<162>

화학식 IA의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<163>

A 군이라고 지정된, 결합된 R₄ 및 R₅가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌인

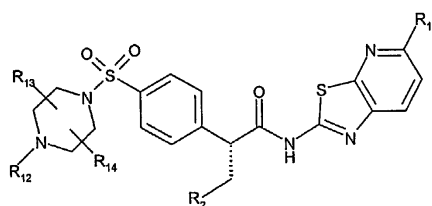
<164>

화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<165>

A 군 중 하기 화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

화학식 IB



<166>

상기 식에서,

<167>

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

<168>

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

<169>

R₁₂는 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;

<170>

R₁₂는 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서

<171>

R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

<172>

R₁₆은 수소 또는 저급 알킬이거나;

<173>

결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

<174>

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다.

<175>

R₁이 메톡시인

<176>

화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<177>

R₂가 시클로펜틸인

<178>

화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<179>

R₁이 메톡시이고;

<180>

R₂가 시클로펜틸인

<181>

화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<182>

R₁₂가 메틸인

<183>

화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<184>

R₁이 메톡시이고;

<185>

R₂가 시클로펜틸이고;

<186>

R₁₃ 및 R₁₄가 독립적으로 수소 또는 메틸인

<187>

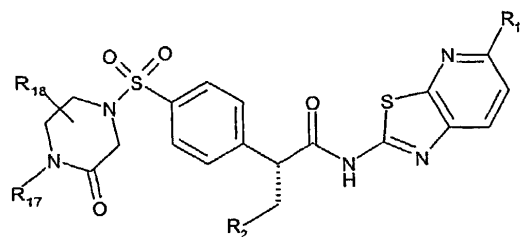
화학식 IB의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<188>

A 군 중 하기 화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<189>

화학식 IC



<190>

상기 식에서,

<191>

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

<192>

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

<193>

R₁₇은 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아틸, 헤테로아틸, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

<194>

R₁₈은 수소 또는 저급 알킬이다.

<195>

R₁이 메톡시인

<196>

화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<197>

R₂가 시클로펜틸인

<198>

화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<199>

R₁이 메톡시이고;

<200>

R₂가 시클로펜틸인

<201>

화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<202>

R₁이 메톡시이고;

<203>

R₂가 시클로펜틸이고;

<204>

R₁₈이 수소 또는 메틸인

<205>

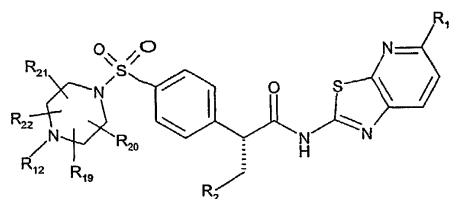
화학식 IC의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<206>

A 군 중 하기 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.

<207>

화학식 ID



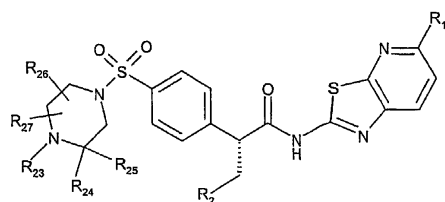
<208>

상기 식에서,

<209>

- <210> R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;
- <211> R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;
- <212> R₁₂는 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;
- <213> R₁₂는 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서
- <214> R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;
- <215> R₁₆은 수소 또는 저급 알킬이거나;
- <216> 결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;
- <217> R₁₉, R₂₀, R₂₁ 및 R₂₂는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이다.
- <218> R₁이 메톡시인
- <219> 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.
- <220> R₂가 시클로펜틸인
- <221> 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.
- <222> R₁이 메톡시이고;
- <223> R₂가 시클로펜틸인
- <224> 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.
- <225> R₁₂가 메틸인
- <226> 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.
- <227> R₁이 메톡시이고;
- <228> R₂가 시클로펜틸이고;
- <229> R₁₉, R₂₀, R₂₁ 및 R₂₂가 메틸인
- <230> 화학식 ID의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.
- <231> B 군이라고 지정된, R₄ 및 R₅가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 8원 내지 12원의 융합된, 가교된 또는 나선형 비시클릭 고리를 형성하며, 이는 임의로 치환될 수 있거나, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있는 것인
- <232> 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 또한 바람직하다.
- <233> B 군 중 하기 화학식 IE의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

화학식 IE



<234>

상기 식에서,

<235>

R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시 또는 카르바모일이고;

<236>

R₂는 C₃-C₅ 시클로알킬이고;

<237>

R₁₂는 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이거나;

<238>

R₂₃은 -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅ 또는 -C(O)NR₁₅R₁₆이고, 여기서

<239>

R₁₅는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

<240>

R₁₆은 수소 또는 저급 알킬이거나;

<241>

결합된 R₁₆ 및 R₁₅는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이거나;

<242>

결합된 R₂₃ 및 R₂₄는 이들이 부착된 질소 및 탄소 원자와 함께 4원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

<243>

R₂₅는 수소이거나;

<244>

결합된 R₂₅ 및 R₂₄는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3원 내지 7원 고리를 형성하는 알킬렌이고;

<245>

R₂₆ 및 R₂₇은 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴이다.

<246>

R₁이 메톡시인

<247>

화학식 IE의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<248>

R₂가 시클로펜틸인

<249>

화학식 IE의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<250>

R₁이 메톡시이고;

<251>

R₂가 시클로펜틸인

<252>

화학식 IE의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

<253>

본 발명의 화합물은 치환기의 특성에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 포함한다. 생성된 부분입체이성질체, 광학 이성질체, 즉 거울상이성질체, 및 기하 이성질체, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 아미드기에 인접한 탄소 원자의 치환기가 R-배위를 이루는 본 발명의 화합물이 바람직하다.

<254>

본 발명의 특정 실시양태는

<255>

3-시클로펜틸-2-(4-시클로프로필술폰과모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

<256>

3-시클로펜틸-2-[4-(2-메톡시-에틸술폰과모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

<257>

- <258> 3-시클로펜틸-2-[4-(3-메톡시-벤질술폰아미드)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <259> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-페닐술폰아미드)-프로피온아미드;
- <260> 2-[4-(2-카르바모일-에틸술폰아미드)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <261> 3-시클로펜틸-2-(4-디이소프로필술폰아미드)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <262> 3-시클로펜틸-2-{4-[(푸란-2-일메틸)-술폰아미드]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <263> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(페닐-프로필-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <264> 3-시클로펜틸-2-(4-디메틸술폰아미드)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <265> 3-시클로펜틸-2-(4-디에틸술폰아미드)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <266> 3-시클로펜틸-2-(4-디프로필술폰아미드)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <267> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-3-일메틸)-술폰아미드]-페닐}-프로피온아미드;
- <268> 2-(4-시클로헥실술폰아미드)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <269> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페리딘-1-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <270> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(모르폴린-4-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <271> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(티오펜-2-일메틸)-술폰아미드]-페닐}-프로피온아미드;
- <272> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-3-일술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <273> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-플루오로-벤질술폰아미드)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <274> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메톡시-벤질술폰아미드)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <275> 2-(4-벤질술폰아미드)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <276> 2-[4-(벤질-메틸-술폰아미드)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <277> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <278> 3-시클로펜틸-2-(4-디부틸술폰아미드)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <279> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰아미드)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <280> 2-[4-(4-아세틸-피페라진-1-술폰아미드)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <281> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페라진-1-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <282> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-페닐-피페라진-1-술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드;
- <283> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-메톡시-페닐)-피페라진-1-술폰아미드]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <284> 2-{4-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-술폰아미드]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

- <285> 2-[4-(4-벤질-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <286> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <287> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-o-톨릴-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <288> N-[2-(2-{4-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-프로피오닐아미노)-티아졸-5-일]-아세트이미드산 메틸 에스테르;
- <289> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <290> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <291> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-히드록시-에틸)-메틸-술팜로일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <292> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <293> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일-에틸술팜로일)-페닐]-프로피온아미드;
- <294> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸술팜로일)-페닐]-프로피온아미드;
- <295> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-술팜로일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <296> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-디메틸아미노-에틸술팜로일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <297> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <298> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-술팜로일]-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <299> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-술팜로일]-페닐}-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <300> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-술팜로일]-페닐}-프로피온아미드;
- <301> 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-아세트산 에틸 에스테르;
- <302> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-디에틸아미노-에틸)-메틸-술팜로일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <303> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시-에틸술팜로일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <304> 2-[4-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <305> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피롤리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <306> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-2-일술팜로일)-페닐]-프로피온아미드;

- <307> 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <308> 4-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <309> 3-시클로펜틸-2-{4-[(1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <310> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페리딘-4-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;
- <311> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피페리딘-4-일메틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <312> (4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-아세트산 에틸 에스테르;
- <313> 3-시클로펜틸-2-{4-[(3-히드록시-5-히드록시메틸-2-메틸-피리딘-4-일메틸)-술포모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <314> 3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <315> (1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-아제티딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르;
- <316> 3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <317> 1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- <318> 2-[4-(아제티딘-3-일술포모일)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <319> 2-[4-(3-아미노-아제티딘-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <320> 2-{4-[(아제티딘-3-일메틸)-술포모일]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <321> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-술포모일-페닐)-프로피온아미드;
- <322> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-4-일메틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <323> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-2-일메틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <324> 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-벤조산;
- <325> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <326> 2-[4-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <327> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(1,2,2,6,6-펜타메틸-피페리딘-4-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드;
- <328> 3-시클로펜틸-2-[4-(1,1-디메틸-2-모르폴린-4-일-에틸술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <329> (S)-3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리

딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

- <330> 2-[4-([1,4']비피페리딘-1'-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <331> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-디에틸아미노-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <332> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <333> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <334> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-4-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <335> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-((S)-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <336> 3-시클로펜틸-2-[4-(1-에틸-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <337> 2-{4-[4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <338> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <339> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(1-페닐-2-피롤리딘-1-일-에틸술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <340> 2-[4-(4-시클로헥실-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <341> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-디메틸아미노-2-피리딘-3-일-에틸술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <342> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- <343> 2-[4-(4-시클로옥틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <344> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-페네틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <345> (R)-3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <346> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-에톡시-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <347> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-디에틸아미노-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <348> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-((R)-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <349> (1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-아제티딘-3-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;
- <350> [3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-아제티딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르;

- <351> 3-시클로펜틸-2-[4-(헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <352> 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르;
- <353> 3-시클로펜틸-2-{4-[시클로프로필-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술파모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <354> 2-[4-(4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <355> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- <356> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-시클로펜틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <357> 3-시클로펜틸-2-[4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <358> 3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <359> (S)-1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- <360> (R)-1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-피롤리딘-2-카르복실산;
- <361> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-디에틸아미노-아세틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <362> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피페리딘-3-일메틸)-술파모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <363> 2-(4-부틸술포닐-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <364> 2-[4-(4-시아노메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <365> 3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-프로피온산 에틸 에스테르;
- <366> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-술파모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <367> 3-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노}-프로피온산;
- <368> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로필술포닐]-페닐}-프로피온아미드;
- <369> 3-시클로펜틸-2-{4-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <370> 2-[4-(4-시클로부틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <371> 2-[4-(4-알릴-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <372> (1-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-아제티딘-3-일아미노)-아세트산;

- <373> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일메틸-페닐술폰과모일)-페닐]-프로피온아미드;
- <374> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-페닐술폰과모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <375> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-프로피오닐술폰과모일-페닐)-프로피온아미드;
- <376> [3-({4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰닐아미노}-메틸)-아제티딘-1-일]-아세트산;
- <377> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페라진-1-술폰일]-페닐}-프로피온아미드;
- <378> 3-시클로펜틸-2-[4-(3-이소프로필아미노-아제티딘-1-술폰일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <379> 3-시클로펜틸-2-[4-(1-이소프로필-아제티딘-3-일술폰과모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <380> 3-시클로펜틸-2-{4-[(1-이소프로필-아제티딘-3-일메틸)-술폰과모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <381> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(옥사졸-2-일메틸)-술폰과모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <382> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-메탄술폰닐-에틸)-피페라진-1-술폰일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <383> 2-{4-[4-(3-시아노-프로필)-피페라진-1-술폰일]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <384> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(테트라히드로-피란-4-일술폰과모일)-페닐]-프로피온아미드;
- <385> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-아제티딘-3-일술폰과모일]-페닐}-프로피온아미드;
- <386> 4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰일}-3-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- <387> (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰닐아미노}-부티르산 tert-부틸 에스테르;
- <388> (S)-2-아미노-4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰닐아미노}-부티르산;
- <389> 3-시클로펜틸-2-{4-[4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-피페라진-1-술폰일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <390> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <391> (4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰일}-피페라진-1-일)-아세트산;
- <392> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술폰과모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <393> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-메톡시-에틸)-피리딘-2-일메틸-술폰과모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <394> 3-시클로펜틸-2-{4-[(2-히드록시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술폰과모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-

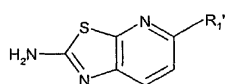
b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;

- <395> 2-[4-(4-벤조옥사졸-2-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <396> 3-시클로헥실-2-[4-(푸란-2-일메틸-메틸-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <397> 3-시클로헥실-2-[4-(3-히드록시-4,7-디히드로-5H-이속사졸로[5,4-c]피리딘-6-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <398> 2-[4-((S)-1-벤질-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <399> 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <400> ((4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산 에틸 에스테르 히드로클로라이드;
- <401> 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드;
- <402> 1'-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-[1,4']비피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드;
- <403> 1'-{4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐}-[1,4']비피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드;
- <404> 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <405> ((4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산;
- <406> 3-((4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르;
- <407> 2-[4-((2-시아노-에틸)-푸란-2-일메틸-술포닐)-페닐]-3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <408> 3-시클로헥실-2-[4-((3-메톡시-프로필)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <409> 3-시클로헥실-2-[4-((2-디에틸아미노-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <410> 3-시클로헥실-2-[4-((3-디에틸아미노-프로필)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <411> 3-((4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산;
- <412> 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <413> 3-시클로헥실-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(3,3,4-트리메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드;
- <414> 3-시클로헥실-2-[4-(3,3-디메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <415> 4-[4-[2-시클로헥실-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐]-피페라진-1,3-디

카르복실산 1-tert-부틸 에스테르;

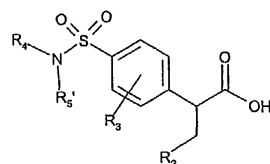
- <416> 3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드; 및
- <417> 3-시클로헥틸-2-[4-(2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드;
- <418> 또는 그의 거울상이성질체, 또는 그의 거울상이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <419> 화학식 I의 화합물은 당업계에 널리 알려진 방법을 사용하여, 예를 들어 하기 본 명세서에 개략한 바와 같은 방법 A 또는 방법 B에 따라서 제조할 수 있다.
- <420> 방법 A:
- <421> 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 아민 또는 그의 산 부가염을 하기 화학식 III의 카르복실산의 활성화된 유도체와 커플링시켜 하기 화학식 I'의 화합물을 수득함으로써 얻을 수 있다.

화학식 II



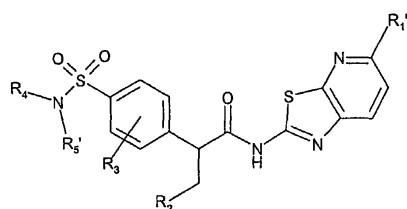
<422>

화학식 III



<423>

화학식 I'



<424>

<425>

상기 식들에서,

<426>

R1'은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 R1을 나타내거나, R1'은 R1로 전환가능한 기이고,

<427>

R2, R3 및 R4는 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지며,

<428>

R5'는 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 R5를 나타내거나, R5'는 R5로 전환가능한 기이다.

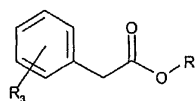
<429>

상기 본 명세서에서 인용한 커플링 반응에서, 카르복실산, 예를 들어 화학식 III의 카르복실산에 상응하는 카르복실산의 활성화된 유도체로는 산 클로라이드, 브로마이드 및 플루오라이드, 혼합 무수물, 저급 알킬 에스테르 및 이들의 활성화된 에스테르, 및 커플링제와 형성된 부가물, 예컨대 1-에틸-3-(디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI), 1-히드록시 벤조트리아졸 (HOBt), 0-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트, 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) 등이 있다. 혼합 무수물은 피발산, 또는 탄산의 저급 알킬 헤미에스테르, 예컨대 에틸 또는 이소부틸 유사체로부터의 무수물이 바람직하다. 활성화된 에스테르로는, 예를 들어 숙신이미도, 프탈리미도 또는 4-니트로페닐 에스테르가 있다. 카르복실산, 예를 들어 화학식 III의 카르복실산에 상응하는 카르복실산의 활성화된 유도체와 아민, 예를 들어 화학식 II의 아민과의 반응은 염기, 예컨대 피리딘, tri에틸아민 (TEA), 디이소프로필에틸아민 (DIEA), N-메틸모르폴린 (NMM)의 존재하에 불활성 유기 용매,

예컨대 디클로로메탄 (DCM), N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 또는 테트라히드로푸란 (THF), 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 화학식 III의 카르복실산은 본 명세서에 기재된 방법을 사용하거나 일반적으로 당업계에 공지된 방법에 따라서 그의 활성화된 유도체로 전환시킬 수 있으며, 예를 들어 화학식 III의 카르복실산은 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 클로르화제로 처리하여 그의 상응하는 산 클로라이드를 수득하거나, 또는 커플링제, 예컨대 EDCI 또는 HOBt, 또는 이들 커플링제의 혼합물로 처리함으로써 전환시킬 수 있다.

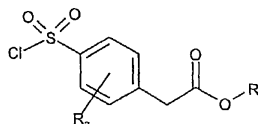
<430> 화학식 II의 아민 및 화학식 III의 카르복실산은 공지되어 있거나, 이들이 신규하다면 예시적인 실시예 또는 그의 변형법에서 본 명세서에 기재된 방법을 사용하거나 당업계에 널리 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IV의 에스테르를 임의로 고유 유기 용매의 존재하에 클로로술폰산으로 처리하여 하기 화학식 V의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응은 고유 유기 용매 없이 수행된다.

화학식 IV



<431>

화학식 V



<432>

<433> 상기 식들에서,

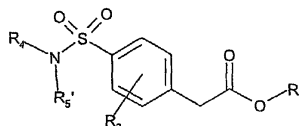
<434> R3은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지며, R은 저급 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

<435> 화학식 V의 화합물은 염기, 예컨대 피리딘, TEA, DIEA 또는 NMM의 존재하에 불활성 유기 용매, 예컨대 DCM, DMF 또는 THF, 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 하기 화학식 VI의 아민 또는 그의 산 부가염으로 처리하여 하기 화학식 VII의 화합물을 수득할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응은 약 -4℃ 내지 실온 (RT) 범위의 온도에서 수행되며, 보다 바람직하게는 반응 온도는 약 0℃이다.

화학식 VI

<436> R_4-NH-R_5'

화학식 VII



<437>

<438> 상기 식들에서,

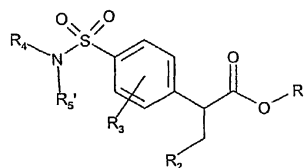
<439> R3, R4, R5' 및 R은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<440> 생성된 화학식 VII의 화합물은 그 후 염기, 예컨대 수소화나트륨, 리튬 디이소프로필아미드 (LDA) 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LHMDS), 바람직하게는 LDA로 처리한 후에 하기 화학식 VIII의 알킬화제를 첨가하여 하기 화학식 IX의 화합물을 수득할 수 있다. 알킬화 단계는 바람직하게는 극성 유기 용매, 예컨대 THF, DMF, N-메틸피롤리돈 (NMP), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리딘 (DMPU) 또는 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘 (DMTP) 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 수행된다.

화학식 VIII

<441> $R_2-(CH_2)-Lg$

화학식 IX



<442>

<443> 상기 식들에서,

<444> Lg는 이탈기, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트, 바람직하게는 요오다이드를 나타내고,

<445> R_2 , R_3 , R_4 , R_5' 및 R은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<446> 생성된 화학식 IX의 화합물은 그 후 예를 들어 수성 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨, 및 유기 용매, 예컨대 THF 또는 저급 알콜, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올의 존재하에 가수분해하여 R_2 , R_3 , R_4 및 R_5' 가 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지는 화학식 III의 카르복실산을 수득할 수 있다.

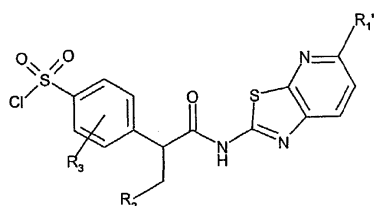
<447> 화학식 III의 카르복실산은 그 후 상기 본 명세서에 기재된 반응 조건하에 화학식 II의 아민과 커플링하여 R_1' , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5' 가 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지는 화학식 I'의 화합물을 수득할 수 있으며, 예를 들어 산의 상응하는 산 클로라이드로의 전환을 통해 또는 커플링제, 예컨대 EDCI, HOBt 또는 PyBOP, 또는 이들 커플링제의 혼합물의 존재하에 커플링할 수 있다.

<448> 별법으로, 화학식 I의 화합물은 하기 본 명세서에 개관한 바와 같이 제조할 수 있다.

<449> 방법 B:

<450> 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 염기, 예컨대 피리딘, TEA, DIEA 또는 NMM의 존재하에 불활성 유기 용매, 예컨대 DCM, DMF 또는 THF, 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 하기 화학식 VI의 아민 또는 그의 산 부가염과 반응시켜 하기 화학식 I'의 화합물을 수득함으로써 얻을 수 있다.

화학식 X

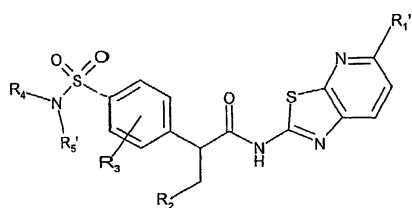


<451>

<452> <화학식 VI>

<453> R_4-NH-R_5'

<454> <화학식 I'>



<455>

<456> 상기 식들에서,

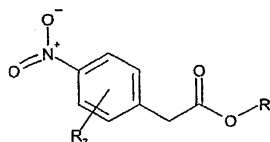
<457> R_1' 은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 R_1 을 나타내거나, R_1' 은 R_1 로 전환가능한 기이고,

<458> R_2 , R_3 및 R_4 는 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지며,

<459> R_5' 는 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 R_5 를 나타내거나, R_5' 는 R_5 로 전환가능한 기이다.

<460> 화학식 X의 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물을 염기, 예컨대 수소화나트륨, LDA 또는 LHMS, 바람직하게는 LDA로 처리한 후에 하기 화학식 VIII의 알킬화제를 첨가하여 하기 화학식 XII의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다. 알킬화 단계는 바람직하게는 극성 유기 용매, 예컨대 THF, DMF, NMP, DMPU 또는 DMTP, 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 수행된다.

화학식 XI

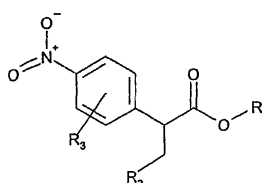


<461>

<462> <화학식 VIII>

<463> $R_2-(CH_2)-Lg$

화학식 XII



<464>

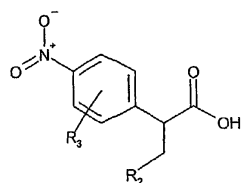
<465> 상기 식들에서,

<466> Lg는 이탈기, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트, 바람직하게는 요오다이드를 나타내고,

<467> R_2 , R_3 및 R은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<468> 생성된 화학식 XII의 화합물을 그 후 예를 들어 수성 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨, 및 유기 용매, 예컨대 THF 또는 저급 알콜, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올의 존재하에 가수분해하여 하기 화학식 XIII의 카르복실산을 수득할 수 있다.

화학식 XIII



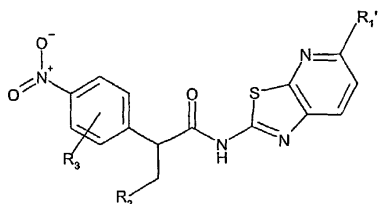
<469>

<470> 상기 식에서,

<471> R_2 및 R_3 은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<472> 화학식 XIII의 카르복실산은 그 후 상기 본 명세서에 기재된 반응 조건하에 화학식 II의 아민과 커플링하여 하기 화학식 XIV의 화합물을 수득할 수 있으며, 예를 들어 산의 상응하는 산 클로라이드로의 전환을 통해 또는 커플링제, 예컨대 EDCI, HOBt 또는 PyBOP, 또는 이들 커플링제의 혼합물의 존재하에 커플링할 수 있다.

화학식 XIV



<473>

<474>

상기 식에서,

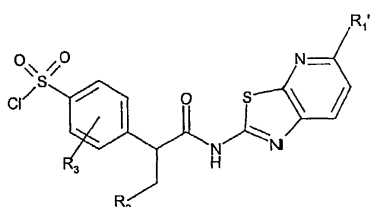
<475>

R_1' , R_2 및 R_3 은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<476>

생성된 화학식 XIV의 화합물은 그 후 아세트산 및 저급 알콜, 예컨대 에탄올의 혼합물에 예를 들어 철 분말을 사용하여 니트로기를 아미노기로 환원시킨 후 디아조화 반응시키고, 예를 들어 염화구리(II) 및 아세트산의 존재하에 이산화황으로 후속 처리함으로써 하기 화학식 XV의 술포닐 클로라이드 유도체로 전환시킬 수 있다.

화학식 XV



<477>

<478>

상기 식에서,

<479>

R_1' , R_2 및 R_3 은 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<480>

마지막으로, 화학식 XV의 술포닐 클로라이드 유도체는 염기, 예컨대 피리딘, TEA, DIEA 또는 NMM의 존재하에 불활성 유기 용매, 예컨대 DCM, DMF 또는 THF, 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 하기 화학식 VI의 아민 또는 그의 산 부가염으로 처리하여 R_1' , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5' 가 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가지는 화학식 I'의 화합물을 수득할 수 있다.

<481>

<화학식 VI>

<482>

R_4 -NH- R_5'

<483>

상기 식에서,

<484>

R_4 및 R_5' 는 상기 본 명세서에 정의한 바와 같은 의미를 가진다.

<485>

상기 본 명세서에 기재된 방법은 불활성 분위기, 바람직하게는 질소 분위기에 수행될 수 있다.

<486>

본 명세서에 기재된 방법에서 본 발명의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에 존재하는 관능기, 예컨대 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기는 제조의 유기 화학에 공통적인 통상적인 보호기에 의해 임의로 보호된다. 보호된 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기는 분자 골격을 훼손시키지 않거나 원하지 않는 다른 부반응을 수반하지 않으면서 온화한 조건하에서 유리 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실 기로 전환될 수 있는 것이다.

<487>

보호기를 도입하는 목적은 원하는 화학적 변환을 수행하는 데 사용되는 조건하에서 반응 성분과의 원하지 않는 반응으로부터 관능기를 보호하는 것이다. 특정 반응에 대한 보호기의 필요성 및 선택은 당업자에게 공지되어 있으며, 보호될 관능기 (히드록실기, 아미노기 등)의 특성, 일부가 치환된 분자의 구조 및 안정성, 및 반응 조건에 따라 달라진다.

<488>

이러한 조건을 만족시키는 익히 공지된 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는, 예를 들어 문헌 [McOmie,

"Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973)] 및 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999)]에 기재되어 있다.

- <489> 상기 언급된 반응은 각각 회석제, 바람직하게는 시약에 대해 불활성이며 이들의 용매인 회석제, 촉매, 촉합제 또는 상기 다른 제제, 및 불활성 분위기의 존재 또는 부재하에 저온, 실온 (RT) 또는 승온, 바람직하게는 사용되는 용매의 비점 또는 그 부근의 온도, 및 대기압 또는 초-대기압에서 표준 방법에 따라 수행된다. 바람직한 용매, 촉매 및 반응 조건은 첨부된 예시적 실시예에 나열되어 있다.
- <490> 또한, 본 발명은 임의의 반응 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물을 출발 물질로 사용하여 남은 단계를 수행하거나, 출발 물질이 반응 조건하에 동일계 내에서 형성되거나, 또는 반응 성분이 이들의 염 또는 광학적으로 순수한 거울상체의 형태로 사용되는, 본 발명의 방법의 임의로 변형된 방법을 포함한다.
- <491> 본 발명의 화합물 및 중간체는 당업계에 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수도 있다.
- <492> 본 발명은 또한 임의의 신규한 출발 물질, 중간체 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.
- <493> 선택된 출발 물질 및 방법에 따라, 신규 화합물은 가능한 이성질체 또는 이들의 혼합물, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (거울상체), 라세미체 또는 이들의 혼합물 중 하나의 형태일 수 있다. 상기 언급된 가능한 이성질체 또는 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.
- <494> 생성된 임의의 이성질체 혼합물은 성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- <495> 최종 생성물 또는 중간체, 예를 들어 화학식 III 및 XIII의 산의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학적으로 활성인 산 또는 염기와 함께 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하여 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 거울상체로 분할될 수 있으며, 예를 들어 화학식 III 및 XIII의 산은 1-페닐에틸아민을 사용하여 분할될 수 있다. 또한, 티아졸로피리딘 잔기는 본 발명의 화합물을 예를 들어 광학적으로 활성인 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산과 형성된 염의 분별 결정화에 의해 이들의 광학 거울상체로 분할시키는 데 사용될 수 있다. 또한, 라세미 생성물은 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할될 수 있다.
- <496> 마지막으로, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 또는 그의 염 형태로, 바람직하게는 그의 제약상 허용되는 염 형태로, 또는 그의 프로드럭 유도체로서 수득한다.
- <497> 산성 기를 함유하는 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염기와 염으로 전환될 수 있다. 이러한 염으로는 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염기와 암모늄 염, 예를 들어 트리메틸아민 염, 디에틸아민 염, 트리스(히드록시메틸)메틸아민 염, 디시클로헥실아민 염 및 N-메틸-D-글루카민 염; 아미노산과의 염, 예컨대 아르기닌, 리신의 염 등이 있다. 염은 유리하게는 에테르성 또는 알콜성 용매, 예컨대 저급 알칸올의 존재하에 통상적인 방법을 이용하여 형성될 수 있다. 후자의 용액으로부터, 염은 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르로 침전될 수 있다. 생성된 염은 산으로 처리함으로써 유리 화합물로 전환될 수 있다. 이들 염 또는 다른 염은 수득된 화합물의 정제에 사용될 수도 있다.
- <498> 본 발명의 화합물은 일반적으로 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 이들은, 예를 들어 무기산, 예컨대 미네랄산, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로젠화수소산, 또는 유기 카르복실산, 예컨대 비치환되거나 할로젠에 의해 치환된 (C₁-C₄)-알칸카르복실산, 예를 들어 아세트산, 예컨대 포화되거나 불포화된 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 숙신산, 말레산 또는 푸마르산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산, 또는 유기 술폰산, 예컨대 (C₁-C₄)-알킬술폰산, 예를 들어 메탄술폰산, 또는 비치환되거나 예를 들어 할로젠에 의해 치환된 아릴술폰산과 함께 형성된다. 염산, 말레산 및 메탄술폰산과 형성된 염이 바람직하다.
- <499> 임의의 본 발명의 화합물의 프로드럭 유도체는, 몇몇 화학적 또는 생리적 방법, 예를 들어 전구 약물이 생리적 pH에 도달한 상태에서 또는 효소 작용을 통해 모 화합물로 전환되는 방법을 통해, 투여된 후에 모 화합물을 생체내로 방출시키는 상기 화합물의 유도체이다. 프로드럭 유도체의 예로는, 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르 및 티올, 알콜 또는 페놀의 S-아실 및 O-아실 유도체가 있으며, 여기서 아실은 본 명세서에 정의된 바와 같은 의미를 가진다. 생리 조건하에서 용매 첨가 분해반응에 의해 모 카르복실산으로 전환가능한 제약상 허용

되는 에스테르 유도체가 바람직하며, 그 예로는 당업계에서 통상적으로 사용되는 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω -(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α -(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 등이 있다.

- <500> 유리 화합물, 프로드럭 유도체 및 이들의 염 형태의 화합물 사이의 밀접한 관계로 미루어 볼 때, 본 명세서에서 언급되는 화합물은 특정 상황에서 가능하거나 적절하다면 프로드럭 유도체 및 상응하는 염도 포함한다.
- <501> 이들의 염을 비롯한 화합물은 또한 이들의 수화물 형태로 수득되거나, 또는 이들의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다.
- <502> 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 글루코키나제 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 치료에 치료학상 사용될 수 있다.
- <503> 또한, 본 발명은 치료 유효량의 약리학상 활성인 본 발명의 화합물을 단독으로 포함하거나, 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <504> 본 발명에 따른 제약 조성물은 글루코키나제 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료를 위해 인간을 비롯한 포유동물에게 장 투여, 예컨대 경구 또는 직장, 경피 및 비경구 투여하기 적합한 것이다. 이러한 상태로는 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만이 있다.
- <505> 약리학상 활성인 본 발명의 화합물은 치료 유효량의 이 화합물을 경장 또는 비경구 투여에 적합한 부형제 또는 담체와 함께 또는 혼합하여 포함하는 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있다.
- <506> a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- <507> b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에는
- <508> c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요하다면
- <509> d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염; 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- <510> e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미제
- <511> 와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이 바람직하다.
- <512> 주사가능한 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액인 것이 바람직하며, 좌약은 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조되는 것이 유리하다.
- <513> 상기 조성물은 멸균되고/되거나 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 프로모터, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료학상 가치있는 물질도 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합법, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 활성 성분을 약 0.1 내지 75%, 바람직하게는 약 1 내지 50% 함유한다.
- <514> 적합한 경피 투여용 제제는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유리한 담체는 숙주의 피부를 통해 통과하는 것을 돕기 위하여 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 특징적으로, 경피 장치는 지지대 (backing member)를 포함하는 봉대, 화합물을 임의로는 담체와 함께 함유하는 저장 용기, 임의로는 장기간에 걸쳐 제어되어 미리 결정된 속도로 숙주 피부에 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 피부에 장치를 고정시키는 수단의 형태이다.
- <515> 따라서, 본 발명은 글루코키나제 활성화에 의해 매개되는 상태, 바람직하게는 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 치료를 위한 상기 기재된 제약 조성물을 제공한다.
- <516> 제약 조성물은 치료 유효량의 상기 정의된 본 발명의 화합물을 단독으로 함유하거나, 또는 다른 치료제와 함께 예를 들어 각각 당업계에 보고된 유효 치료 투여량으로 함유할 수 있다. 상기 치료제로는
- <517> a) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 유사체; 인슐린 분비촉진물질, 예컨대 술폰닐우레아, 예를 들어 글리피지드, 글리부리드 및 아마릴; 인슐린성 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를

들어, 나테글리니드 및 레파글리니드; 단백질 티로신 포스포타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; GSK3 (글리코젠 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791, AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 동시전달자 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사물질, 예컨대 엑세딘-4 및 GLP-1 유사체; DPP-IV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 LAF237;

<518> b) 혈중지질저하제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들어 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린;

<519> c) 항비만제, 예컨대 오를리스타트; 및

<520> d) 항고혈압제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄렌도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 디테키렌, 잔키렌, 테를라키렌, 알리ски렌, R0 66-1132 및 R0 66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 신타제 억제제가 있다.

<521> 다른 특정 항당뇨 화합물은 문헌 [Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-33]의 도 1 내지 7에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고문헌으로 도입된다. 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분과 동시에, 또는 다른 활성 성분을 투여하기 전후에 동일하거나 상이한 투여 경로로 개별 투여하거나, 동일한 제약 제제로 함께 투여할 수 있다.

<522> 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인된 치료학적 제제의 구조는 표준 개론 "머크 인덱스(The Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허청 (Patents International) (예를 들어, IMS 세계 공개문헌; IMS World Publications)로부터 선택할 수 있다. 이들의 상응하는 본문은 본 명세서에 참고문헌으로 도입된다.

<523> 따라서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 치료 유효량의 다른 치료제, 바람직하게는 상기 기재된 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제, 가장 바람직하게는 항당뇨병제 또는 혈중지질저하제로부터 선택된 치료제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

<524> 또한, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 상기 기재된 제약 조성물에 관한 것이다.

<525> 또한, 본 발명은 글루코키나제 활성에 의해 매개되는 상태, 바람직하게는 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만의 치료용 의약의 제조에서의 상기 기재된 제약 조성물 또는 조합물의 용도에 관한 것이다.

<526> 따라서, 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물; 글루코키나제 활성에 의해 매개되는 상태의 예방 및/또는 치료용 제약 조성물의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도; 및 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 글루코키나제 활성에 의해 매개되는 상태에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

<527> 또한, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 글루코키나제 활성에 의해 매개되는 상태의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

<528> 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 대한 단위 투여량은 활성 성분을 약 1 mg 내지 1000 mg, 유리하게는 약 5 내지 500 mg 함유할 수 있다. 활성 화합물의 치료학적 유효한 투여량은 온혈 동물 (포유동물)의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 투여 형태 및 관련된 화합물에 따라 달라진다.

<529> 이에 따라, 본 발명은 또한 적어도 다른 치료제, 바람직하게는 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 및 항고혈압제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 치료제를 포함하는 1종 이상의 제약 조성물과 동시에 또

는 순차적으로 사용되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 예를 들어 본 명세서에 정의된 임의의 방법에 사용하기 위한 치료 조합물, 예를 들어 키트, 키트의 일부를 제공한다. 상기 키트는 그의 투여에 대한 설명서를 포함한다.

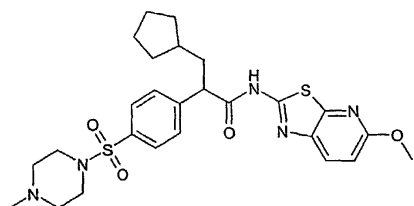
- <530> 유사하게, 본 발명은 (i) 본 발명의 제약 조성물, (ii) 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 및 항고혈압제 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 성분 (i)과 (ii)의 두 개의 개별 단위 형태로 포함하는, 키트의 일부를 제공한다.
- <531> 유사하게, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 2차 약물 (예를 들어, 상기 나타난 바와 같은 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제)를 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 정의된 방법을 제공한다.
- <532> 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여된다.
- <533> 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 글루코키나제 활성의 조절에 대해 반응하는 질환의 치료에 사용된다.
- <534> 바람직하게는, 글루코키나제 활성과 연관된 상태는 내당능 장애, 2형 당뇨병 및 비만으로부터 선택된다.
- <535> 마지막으로, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 치료 유효량의 항당뇨병제, 혈중지질저하제, 항비만제 또는 항고혈압제와 함께 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- <536> 궁극적으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 제약 조성물의 형태로 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법 또는 용도를 제공한다.
- <537> 명세서 및 청구의 범위에 걸쳐 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 당업자에게 공지된 상이한 치료 형태 또는 방식을 모두 포괄하며, 특히 예방, 치유, 진행 지연 및 완화 처리를 포함한다.
- <538> 상기 언급된 특성은, 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 이들의 제조물을 이용하여 시험관내 및 생체내 시험으로 입증할 수 있다. 상기 화합물은 용액, 예를 들어 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내 투여될 수도 있고, 예를 들어 현탁액 또는 수용액 형태로 장, 비경구, 유리하게는 정맥내로 생체내 투여될 수도 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-2} 몰농도 내지 10^{-9} 몰농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 달라지지만, 약 0.1 mg/kg 내지 1000 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 100 mg/kg의 범위일 수 있다.
- <539> 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 방법 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 평가될 수 있다:
- <540> 시험관내 글루코키나제 활성화는 GKRP (GK 억제제, 68,000 Da의 단백질)의 부재 또는 존재하에 본 발명의 화합물에 의한 재조합 GST-GK의 활성화를 측정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 분석에서, 글루코스-6-포스페이트의 형성은 티오NADH의 형성으로 직접 커플링된다. GST-GK는 글루코스와 Mg-ATP의 반응을 촉매하여 글루코스-6-포스페이트와 ADP를 생성한다. 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 (G6PDH)는 티오니코틴아미드 (티오NAD)를 티오NADH로 환원시킨다. 이 분석은 405 nM에서 NADH의 형성을 측정한다.
- <541> 기본적인 GK 분석 성분은 다음과 같다: 25 mM HEPES (pH 7.1), 25 mM KCl, 2.5 mM $MgCl_2$, 1 mM ATP (시그마 (Sigma) A-5394), 1 mM DTT, 1 mM 티오NAD (시그마 T-7375), 80 단위/ml G6PDH (시그마 G-5885), 10 mM 글루코스 및 8.7 mg/ml GST-GK (110 nM). GKRP에 의한 GK 억제의 역전을 평가하기 위해, 20 μ M 프룩토스-1-포스페이트 (F-6-P) 및 재조합 GKRP (370 nM) 25 μ g/ml를 상기 분석 성분에 첨가하였다. GK/GKRP 분석에서 1 μ M의 F-1-P를 대조군으로 사용하였다. F-1-P는 GKRP에 의한 GST-GK 억제를 역전시킨다.
- <542> 이 분석은 표준 96-웰 등근-바닥 플레이트에서 수행하였으며, 총 분석 부피는 25 μ l였다. 화합물을 100% DMSO로 순차적으로 희석하고, 100% DMSO 중에 희석된 화합물 0.5 μ l를 분석 플레이트에 첨가하였다. 분석 시약 (24.5 μ l)을 자이마크 (Zymark) 로봇식 플랫폼을 이용하여 첨가하였다. HEPES, $MgCl_2$, KCl, 티오NAD, G6PDH, F-6-P, 글루코스, GKRP 및 GST-GK를 함유하는 완충액 (5 μ l)을 자이마크 6-채널 수동 피펫을 이용하여 첨가하였다. 이어서, HEPES, $MgCl_2$, KCl, DTT 및 ATP를 함유하는 완충액 19.5 μ l를 자이마크 시약 첨가 스테이션/시약 첨가 모듈 (Zymark Reagent Addition Station/Reagent Addition Module)을 이용하여 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 이어서, 플레이트를 자이마크 XP 암 (arm)을 통해 테르모맥스 (Thermomax) 플레이트 판독기로 전달하여 RT에서 3분에 걸쳐 405 nM에서 역학적으로 판독하였다. 단위는 밀리-광학 밀도/분 (mOD/분)으로 나타내었다.

- <543> 래트 간세포에서의 글루코키나제 활성화는 다음과 같이 측정될 수 있다:
- <544> 이미 기재된 바와 같이 (문헌 [Berry et al., *J. Cell Biol.*, Vol. 43, pp. 506-520 (1969)] 참조), 밤새 금식 시킨 수컷 할렌 스프라그-돌리 (Harlen Sprague-Dawley) 래트 (미국 노쓰 캐롤라이나주 랄레프 (Raleigh) 소재의 찰스 리버 레버러토리즈; Charles River Laboratories)의 간을 콜라게나제 관류시킴으로써 간세포를 분리하였다. 세포를 각각 5% 소 태아 혈청 (FBS)을 함유하는 글루코스-무함유 돌베코 변형된 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle medium; DMEM, 기코 (Gibco) BRL) 100 ml로 3회 세척한 후에 글루코스-무함유 DMEM/5% FBS에 현탁하였다. 세포를 콜라겐 코팅된 24-웰 플레이트 (벡톤 디킨슨; Becton Dickinson)에 5% FBS로 보충된 윌리엄스 배지 E (William's Medium E; 시그마) 1 ml 중 3×10^5 개 세포/웰의 농도로 플레이팅한 후에, 5% CO₂/95% 공기 중에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 세포가 부착된 후에 (약 4 시간), 배지를 5 mM 글루코스 및 10 nM 텍사메타손을 함유하는 혈청-무함유 DMEM (시그마)로 교체하고, 세포를 추가로 16 내지 20 시간 동안 배양한 후에 사용하였다.
- <545> 글루코스 인산화의 속도는 $[2\text{-}^3\text{H}]\text{글루코스}$ 로부터의 $^3\text{H}_2\text{O}$ 의 방출에 의해 결정하였다. 배양된 간세포로부터 배지를 제거하고, 세포를 5 mM 글루코스 및 화합물 (1, 10 및 30 μM) 또는 DMSO를 함유하는 신선한 혈청-무함유 DMEM 150 μl 중에서 3시간 동안 37°C에서 미리 인큐베이션하였다. DMSO의 최종 농도는 0.2%이었다. 이어서, 배지를 제거하고, 화합물 또는 DMSO를 함유하는 DMEM/5 mM 글루코스와 1 μCi $[2\text{-}^3\text{H}]\text{글루코스}$ (NEN)의 신선한 혼합물 150 μl 를 첨가하였다. 글루코스 인산화의 자극에 대한 양성 대조군으로서, 세포를 DMSO를 함유하는 혈청-무함유 DMEM/5 mM 글루코스 배지 중에서 3시간 동안 미리 인큐베이션한 후에 0.5 mM 프룩토스/DMSO를 함유하는 표지된 글루코스 배지 (F-1-P의 전구체, BDH로부터의 아날라알(AnalaR)[®]) 중에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 모든 조건은 플레이트 당 하나의 웰에 표지된 글루코스가 첨가된 적절한 배지 200 μl (150 μl 대신)를 첨가하고, 이 중 50 μl 를 즉시 제거하고 1N HCl 10 μl 를 함유하는 1.2 ml 마이크로 원심분리 튜브 (코스타; Costar)에 넣어 4회 시험하였다. 이 샘플을 배경 $^3\text{H}_2\text{O}$ 방출 (교환값)을 측정하기 위한 0-분 시점으로 사용하였다. 표지된 글루코스 배지를 첨가한 후에, 간세포를 서서히 움직이는 라커 (rocky) 상에서 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.
- <546> 인큐베이션이 완료되면, 배양 배지 50 μl 를 1N HCl 10 μl 를 함유하는 마이크로 원심분리 튜브에 수집하고, $^3\text{H}_2\text{O}$ 를 측정하였다. 튜브를 뚜껑이 열린 상태로 방치하고, 각각을 탈이온수 1.5 ml를 함유하는 20 ml 유리 섬광 바이알 (위튼(Wheaton))에 넣었다. 바이알의 뚜껑을 단단히 닫고, 건조 인큐베이터에서 2일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다 (반응 혼합물로부터의 $^3\text{H}_2\text{O}$ 는 바이알 중의 물과 평형을 이룰 것임). $[^3\text{H}]\text{H}_2\text{O}$ (NEN)를 사용하여 표준 곡선을 그려 교환에 대해 보정하였다. 순차적으로 희석시킨 표지된 물의 분취액 50 μl 를 1 N HCl 10 μl 에 첨가하고, 샘플에 대해 상기 기재된 바와 같이 교환하였다 (통상적으로, 대략 90% 교환이 관찰됨). 이어서, 바이알로부터 마이크로 원심분리 튜브를 조심스럽게 제거하여 바이알로부터 제거되는 물의 양을 최소화하고, 섬광 각테일 18 ml (레디 세이프 (Ready Safe), 베크만 콜터 (Beckman Coulter))를 각각의 바이알에 첨가하였다. 물 중 $[2\text{-}^3\text{H}]\text{글루코스}$ 로부터 회수한 ^3H -표지를 베크만 모델 LS500 섬광계수기 (Beckman Model LS500 scintillation counter)로 측정하고, 측정값 (0-시점을 감한 값)을 $^3\text{H}_2\text{O}$ 의 회수에 대해 보정하였다. 10⁶개의 세포 당 nmole/h로 분쇄된 글루코스를 계산하고, 그 결과를 DMSO 대조군보다 증가된 %로 나타내었다.
- <547> 본 발명의 예시인 실시예 1의 화합물은 재조합 GST-GK의 활성화를 측정하는 시험관내 분석에서 약 251 nM의 EC₅₀을 나타냈다.
- <548> 하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 하는 것일 뿐, 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발 과정은 감압, 바람직하게는 약 50 mmHg 내지 100 mmHg 범위의 압력에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석, 융점 (m.p.) 및 분광 특성, 예를 들어 MS, IR 및 NMR에 의해 확인하였다. 약어는 당업계에서 통상적인 것을 사용하였다.
- <549> 하기 화합물들을 방법 A에 따라서 제조할 수 있다.

실시예

<550> 실시예 1

<551> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드



<552>

<553> A. 페닐아세트산 에틸 에스테르

<554> 에탄올 (150 ml) 중 페닐아세트산 (50 g, 0.36 mol)의 용액을 촉매량의 황산 (4 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류하였다. 그 후, 반응물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 (300 ml)에 용해하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 x 50 ml) 및 물 (1 x 100 ml)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 페닐아세트산 에틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다.

<555> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.2 (t, J=7.2, 3H), 3.6 (s, 2H), 4.1 (q, J=7.2, 2H), 7.3 (m, 5H); MS 165 $[\text{M}+1]^+$.

<556> B. (4-클로로술포닐-페닐)-아세트산 에틸 에스테르

<557> 냉각된 클로로술포산 (83.83 g, 48 ml, 0.71 mol)에 표제 A 화합물인 페닐아세트산 에틸 에스테르 (59 g, 0.35 mol)를 질소하에 1 시간에 걸쳐서 첨가하였다. 반응 온도를 RT (28°C)로 한 후, 70°C로 가열하고, 이를 이 온도에서 1 시간 동안 교반하면서 유지하였다. 반응물을 RT로 냉각하고, 포화 염화나트륨 수용액 (200 ml) 상에 부은 후, DCM (2 x 200 ml)로 추출하였다. 유기층을 물 (5 x 100 ml)로 세척한 후, 포화 염화나트륨 수용액 (1 x 150 ml)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조 (4-클로로술포닐-페닐)아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다. 추가로 100% 헥산을 사용하여 실리카 겔 (60 내지 120 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 순수한 (4-클로로술포닐-페닐)-아세트산 에틸 에스테르를 무색 오일로서 수득하였다.

<558> C. [4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르

<559> N-메틸피페라진 (9.23 g, 10.21 ml, 0.092 mol), DIEA (13 g, 17.4 ml, 0.10 mol) 및 DCM 80 ml의 용액을 0°C로 냉각하고, 여기에 DCM 50 ml 중 표제 B 화합물인 (4-클로로술포닐-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 (22 g, 0.083 mol)의 용액을 30 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물 (100 ml)로 세척한 후, 0.1N 염산 수용액 (1 x 200 ml)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조 [4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르를 수득하였다. 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 (60 내지 120 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 순수한 [4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

<560> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.3 (t, J=7.4, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 3.0 (br s, 4H), 3.7 (s, 2H), 4.2 (q, J=7.4, 2H), 7.4 (d, J=8.3, 2H), 7.7 (d, J=7.3, 2H); MS 327 $[\text{M}+1]^+$.

<561> D. 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산 에틸 에스테르

<562> THF (60 ml) 및 DMTP (10 ml)의 혼합물 중 표제 C 화합물인 [4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-아세트산 에틸 에스테르 (15 g, 0.046 mol)의 용액을 -78°C로 질소하에 냉각하였다. 얻어진 용액을 -78°C에서 45 분 동안 교반하고, 여기에 LDA (25.6 ml, 6.40 g, 0.059 mol, THF/헥산 중 25% 용액)를 첨가하였다. DMTP (12 ml) 및 THF (20 ml)의 혼합물 중 요오도메틸시클로펜탄 (11.60 g, 0.055 mol)의 용액을 15 분에 걸쳐서 -78°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 추가 3 시간 동안 교반한 후, 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (50 ml)을 적가함으로써 퀀칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 물 (50 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기 용액을 포화 수성 염화나트륨 (2 x 150 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 헥산 중 50% 에틸 아세테

이트를 용리액으로서 사용하여 실리카 겔 (60 내지 120 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산 에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.9-2.1 (m, 11H), 1.2 (t, J=7.1, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (br s, 4H), 3.0 (br s, 4H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (q, J=7.1, 2H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.7 (d, J=8.3, 2H); MS 409 [M+1]⁺.

E. 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산

메탄올:물 (30 ml:10 ml) 및 수산화나트륨 (4.11 g, 0.10 mol) 중 표제 D 화합물인 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산 에틸 에스테르 (14 g, 0.034 mol)의 용액을 60℃에서 8 시간 동안 오일 조에서 교반하였다. 그 후, 메탄올을 진공하에 45 내지 50℃에서 제거하였다. 잔류물을 물 (25 ml)로 희석하고, 에테르 (1 x 40 ml)로 추출하였다. 수성층을 3N 염산 수용액에 의해 pH 5로 산성화하였다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물 (20 ml)로 세척한 후, 이소프로필 알콜 (20 ml)로 세척하였다. 마지막으로, 고체 케이크를 헥산 100 ml로 세척하고, 진공하에 40℃에서 6 시간 동안 건조시켜 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.1-2.0 (m, 11H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (br s, 4H), 3.1 (br s, 4H), 3.6 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.6 (d, J=8.3, 2H); MS 381 [M+1]⁺.

F. 5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일아민

아세트산 10 ml 중 6-메톡시-피리딘-3-일아민 (5.0 g, 0.0403 mol)의 용액을 아세트산 100 ml 중 칼륨 티오시아네이트 (20 g, 0.205 mol)의 용액에 0℃에서 천천히 첨가한 후, 아세트산 5 ml 중 브롬 (2.5 ml, 0.0488 mol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 0℃에서 교반한 후, RT로 가온하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세트산으로 세척한 후, 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨에 분배하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 유기층을 증발시키고, 건조시켜 5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일아민을 황갈색 고체로서 수득하였다.

G. 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드

DCM (250 ml) 중 표제 E 화합물인 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산 (5 g, 0.013 mol)의 용액을 0℃로 냉각한 후, HOBt 수화물 (2.66 g, 0.019 mol) 이어서 EDCI 히드록로라이드 (6 g, 0.031 mol)를 충전하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5 시간 동안 교반하였다. DCM (60 ml) 및 DMF (20 ml)의 혼합물 중 표제 F 화합물인 5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일아민 (2.36 g, 0.013 mol) 및 DIEA (8 ml, 0.046 mol)의 용액을 30 분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 온도를 0℃에서 3 시간 동안 유지한 후, RT (28℃)에서 3 일 동안 유지하였다. 반응물을 물 (60 ml)로 희석하고, 유기층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 50 ml)으로 세척한 후, 물 (2 x 50 ml)로 세척하고 이어서 포화 염화나트륨 수용액 (1 x 150 ml)으로 세척하였다. 마지막으로 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 조 생성물을 헥산 중 40 % 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 실리카 겔 (60 내지 120 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.9-2.1 (m, 11H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (br s, 4H), 3.1 (br s, 4H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 6.8 (d, J=8.8, 1H), 7.5 (d, J=8.3, 2H), 7.7 (d, J=8.3, 2H), 7.8 (d, J=8.8, 1H), 8.6 (s, 1H); MS 617 [M+1]⁺.

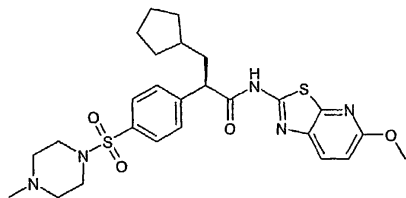
H. 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 디히드록로라이드

표제 G 화합물인 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)프로피온아미드 (2.8 g, 0.0051 mol)를 이소프로판올 (3.75 ml) 중 10% 염산의 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 후, RT에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 분리하고, 이소프로판올 10 ml로 연화처리하고, 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산 50 ml로 세척하였다. 고체를 70℃에서 48 시간 동안 건

조시커 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 디히드로클로라이드를 회백색 고체로서 수득하였다.

<574> 실시예 2

<575> (R)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드



<576>

<577> 표제 화합물을 하기 추가 채용해 단계를 이용함으로써 실시예 1과 유사하게 수득하였다:

<578> 1,4-디옥산 (500 ml) 중 실시예 1의 라세미 표제 E 화합물인 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산 (10 g, 0.026 mol)을 가열 맨틀, 물 응축기, 염화칼슘 보호장치(guard) 튜브 및 기계적 교반기가 장착된, (R)-(+)-1-페닐에틸아민 3.18 g (0.026 mol)이 충전된 1 리터 들이 삼구 플라스크에서 처리하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 환류하였다. 투명한 반응 용액을 RT (27℃)로 냉각하고, 10 시간 동안 교반하였다. 결정화된 염을 진공하에 여과에 의해 수집하고, 헥산 5 ml로 세척하고, 진공하에 건조시켜 염 A를 수득하였다.

<579> 염 A를 1,4-디옥산 (500 ml)에 용해하고, 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 투명한 반응 용액을 RT (27℃)로 냉각하고, 10 시간 동안 교반하였다. 결정화된 생성물을 진공하에 여과에 의해 수집하고, 헥산 50 ml로 세척하고, 진공하에 건조시켜 염 B를 수득하였다.

<580> 염 B를 1,4-디옥산 (290 ml)에 용해하고, 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 투명한 반응 용액을 RT (27℃)로 냉각하고, 10 시간 동안 교반하였다. 결정화된 생성물을 진공하에 여과에 의해 수집하고, 헥산 30 ml로 세척하고, 진공하에 건조시켜 염 C를 수득하였다.

<581> 염 C를 1,4-디옥산 (100 ml)에 용해하고, 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 투명한 반응 용액을 RT (27℃)로 냉각하고, 10 시간 동안 교반하였다. 결정화된 생성물을 진공하에 여과에 의해 수집하고, 헥산 30 ml로 세척하고, 진공하에 건조시켜 염 D를 수득하였다.

<582> 염 D를 염산 수용액 (20 ml, 물 100 ml로 희석된 진한 염산 1 ml)으로 처리하고, 5 분 동안 교반하였다. 백색 고체가 침전되었으며, 이를 진공 여과에 의해 수집하고, 냉수 10 ml, 이소프로판올 5 ml 및 헥산 20 ml로 세척하고, 진공하에 건조시켜 (R)-(-)-3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산의 히드로클로라이드 염인 염 E를 수득하였다.

<583> 염 E를 중탄산나트륨 수용액 (10 ml, 물 120 ml에 용해된 중탄산나트륨 1 g)으로 5 분 동안 교반하면서 중화시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 냉수 10 ml, 헥산 100 ml로 세척하고, 건조시켜 (R)-(-)-3-시클로펜틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온산을 수득하였다. m.p. 202.2 내지 203.4℃.

<584> 별법으로, 표제 화합물을 하기 정제용 키랄 HPLC 방법을 이용하여 실시예 1의 라세미 표제 화합물을 채용해함으로써 수득할 수 있다:

<585> 컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-R (250 x 20 mm) 일본의 다이셀(Diacel) 제조;

<586> 용매 A: 물:메탄올:아세토니트릴 (10:80:10 v/v/v);

<587> 용매 B: 물:메탄올:아세토니트릴 (05:90:05 v/v/v);

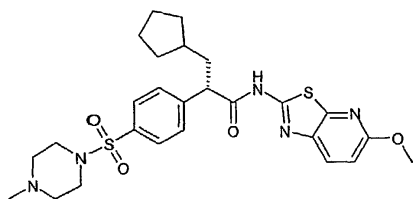
<588> 기울기 용리를 사용함: 기울기 프로그램 (시간, 분/%B): 0/0, 20/0, 50/100, 55/0, 70/0;

<589> 유속: 6.0 ml/min; 및

<590> 검출: 305 nm에서 UV에 의함.

<591> 실시예 3

<592> (S)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드

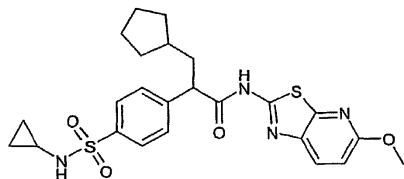


<593>

<594> 표제 화합물을 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

<595> 실시예 4

<596> 3-시클로펜틸-2-(4-시클로프로필술포아모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<597>

<598> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

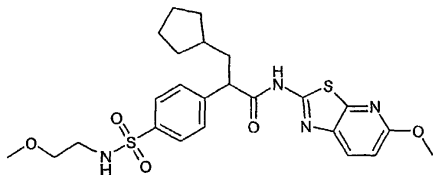
MS m/z (ES) 499 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 235-237°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.68 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.89 (d, $J=2.4$, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$, 2H), 7.63 (d, $J=8.4, 2H$), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H), 4.08 (t, $J=7.2$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 3H), 1.56-1.62 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 0.44-0.48 (m, 2H), 0.34-0.38 (m, 2H).

<599>

<600> 실시예 5

<601> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-메톡시-에틸술포아모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<602>

<603> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

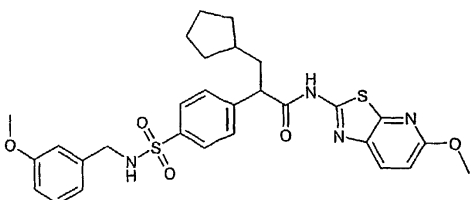
MS m/z (ES) 519 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 209-211°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$, 2H), 7.69 (t, $J=5.6$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$, 1H), 4.06 (t, $J=7.6$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 2H).

<604>

<605> 실시예 6

<606> 3-시클로펜틸-2-[4-(3-메톡시-벤질술포아모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<607>

<608> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

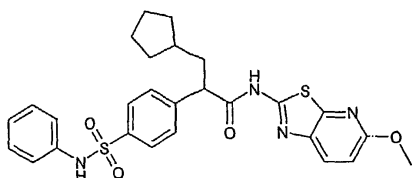
MS m/z (ES) 579 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 179-181°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.67 (s, 1H), 8.15 (t, $J=6.4$, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$, 2H), 7.08 (t, $J=8.0$, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.63-6.68 (m, 1H), 4.04 (t, $J=7.6$, 1H), 3.98 (d, $J=6.0$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<609>

<610> 실시예 7

<611> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-페닐술파모일-페닐)-프로피온아미드



<612>

<613> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

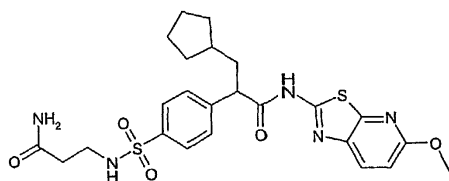
MS m/z (ES) 535 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 223-226°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.65 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$, 2H), 7.56 (d, $J=8.4$, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$, 1H), 4.06 (t, $J=7.6$, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 3H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<614>

<615> 실시예 8

<616> 2-[4-(2-카르바모일-에틸술파모일)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<617>

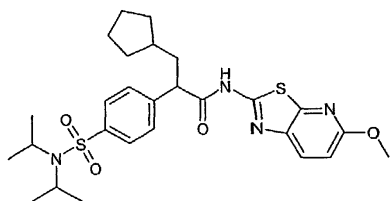
<618> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS m/z (ES) 532.1 ($M+1^+$, 100%);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.69 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$, 2H), 7.62 (d, $J=8.0$, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.07 (t, $J=7.6$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.21 (t, $J=7.2$, 2H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H).

<619>

<620> 실시예 9

<621> 3-시클로펜틸-2-(4-디이소프로필술파모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<622>

<624> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

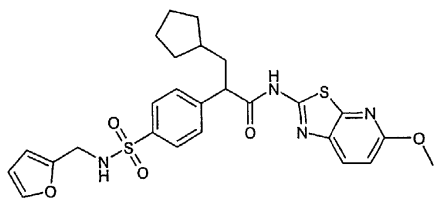
MS m/z (ES) 545.5 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 83-85°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.68 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$, 1H), 4.05 (t, $J=7.6$, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 1.68-1.70 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 3H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.22-1.24 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.8$, 12H), 0.83-0.85 (m, 1H).

<625>

<625> 실시예 10

<626> 3-시클로헥틸-2-{4-[(푸란-2-일메틸)-술폰모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<627>

<628> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

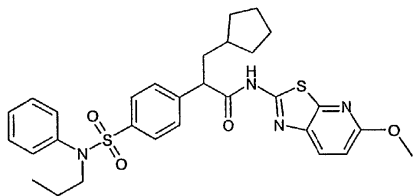
MS m/z (ES) 541 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 244-247°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$, 2H), 7.56 (d, $J=8.0$, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.8$, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H).

<629>

<630> 실시예 11

<631> 3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(페닐-프로필-술폰모일)-페닐]-프로피온아미드



<632>

<633> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

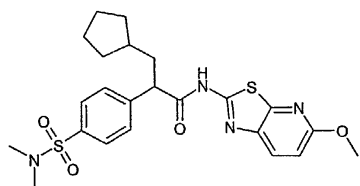
MS m/z (ES) 579 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 83-85°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.69 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.55-7.61 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H), 4.07 (t, $J=7.2$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.52 (t, $J=6.8$, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 3H), 1.56-1.61 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.27-1.33 (m, 3H), 1.12-1.14 (m, 2H), 0.79-0.83 (t, $J=7.2$, 3H).

<634>

<635> 실시예 12

<636> 3-시클로헥틸-2-(4-디메틸술폰모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<637>

<638> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

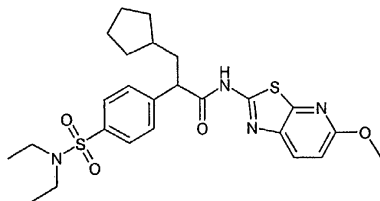
MS *m/z* (ES) 487 (*M*+1⁺, 100%);

m.p. 229-234°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.70 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.75 (d, J=8.4, 2H), 7.67 (d, J=8.4, 2H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.09 (t, J=7.6 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 2H).

<639>

<640> 실시예 13

<641> 3-시클로펜틸-2-(4-디에틸술폰파모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<642>

<643> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

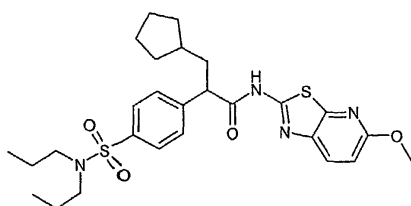
MS *m/z* (ES) 515 (*M*+1⁺, 100%);

m.p. 150-152°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.69 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.78 (d, J=8.0, 2H), 7.61 (d, J=8.0, 2H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.06 (t, J=7.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (q, J=7.2, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.68-1.90 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 2H), 1.00-1.06 (m, 6H),

<644>

<645> 실시예 14

<646> 3-시클로펜틸-2-(4-디프로필술폰파모일-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<647>

<648> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

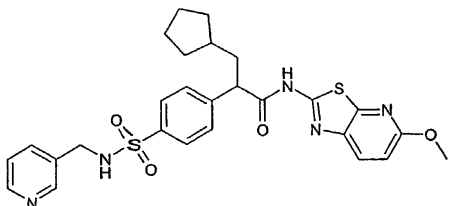
MS *m/z* (ES) 545 (*M*+1⁺, 100%);

m.p. 64-66°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.79 (d, J=8.4, 2H), 7.62 (d, J=8.4, 2H), 6.90 (d, J=8.8, 1H), 4.07 (t, J=7.2, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (t, J=7.2, 4H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 3H), 1.54-1.62 (m, 3H), 1.35-1.51 (m, 6H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 6H).

<649>

<650> 실시예 15

<651> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피리딘-3-일메틸)-술폰파모일]-페닐}-프로피온아미드



<652>

<653> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

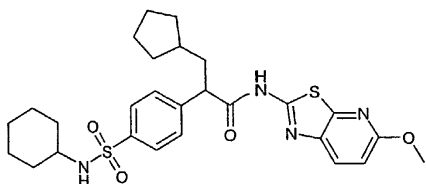
MS m/z (ES) 550 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 227-229°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.4, 1H), 7.74 (d, J=8.0, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.02-4.06 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<654>

<655> 실시예 16

<656> 2-(4-시클로헥실설파모일-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<657>

<658> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

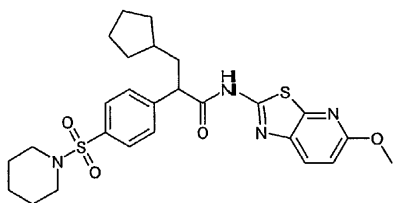
MS m/z (ES) 541.6 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 228-23°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.69 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.79 (d, J=8.4, 2H), 7.59 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.05 (t, J=6.8, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 1H), 2.2-2.2 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 7H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.06-1.20 (m, 7H).

<659>

<660> 실시예 17

<661> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페리딘-1-설폰닐)-페닐]-프로피온아미드



<662>

<663> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

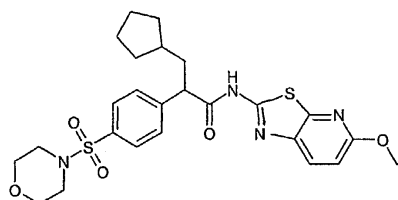
MS m/z (ES) 527 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 184-18°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.71 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.64-7.74 (m, 4 H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.08 (t, J=7.2, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.86 (m, 5H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 8H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H).

<664>

<665> 실시예 18

<666> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(모르폴린-4-설폰닐)-페닐]-프로피온아미드



<667>

<668> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

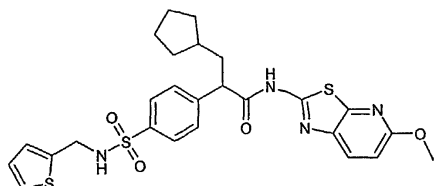
MS m/z (ES) 529 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 120-123°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.70 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.4$, 1H), 7.68-7.77 (m, 4 H), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H), 4.11 (t, $J=6.8$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.5-1.70 (m, 3H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 2H).

<669>

<670> 실시예 19

<671> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(티오펜-2-일메틸)-술포모일]-페닐}-프로피온아미드



<672>

<673> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

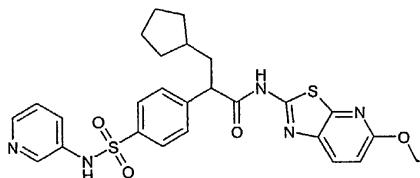
MS m/z (ES) 555 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 263-268°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$, 2H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.34 (d, $J=3.6$, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.61 (d, $J=8.4$, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 3H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 2H).

<674>

<675> 실시예 20

<676> 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-3-일술포모일)-페닐]-프로피온아미드



<677>

<678> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

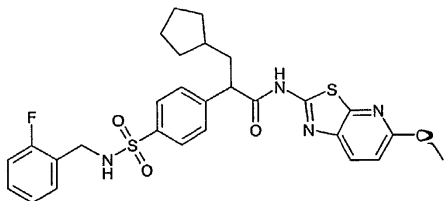
MS m/z (ES) 536 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 125-127°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.66 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 8.02 (d, $J=8.8$, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<679>

<680> 실시예 21

<681> 3-시클로펜틸-2-[4-(2-플루오로-벤질술포모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<682>

<683> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

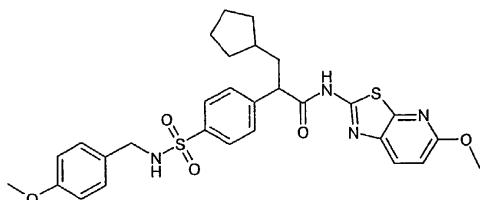
MS *m/z* (ES) 567 (*M*-1⁺, 100%);

m.p. 238-240°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.67 (s, 1H), 8.19 (t, J=5.6, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.73 (d, J=8.0, 2H), 7.54 (d, J=8.0, 2H), 7.24 (t, J=6.4, 1H), 7.00-7.18 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 4.04 (m, 3H) 3.91 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<684>

<685> 실시예 22

<686> 3-시클로펜틸-2-[4-(4-메톡시-벤질술폰파모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<687>

<688> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

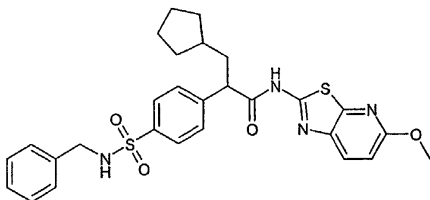
MS *m/z* (ES) 565 (*M*-1⁺, 100%);

m.p. 170-172°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.64 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.67 (d, J=8.0, 2H), 7.54 (d, J=8.4, 2H), 6.91 (d, J=8.8, 2H), 6.63-6.78 (m, 3H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<689>

<690> 실시예 23

<691> 2-(4-벤질술폰파모일-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<692>

<693> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

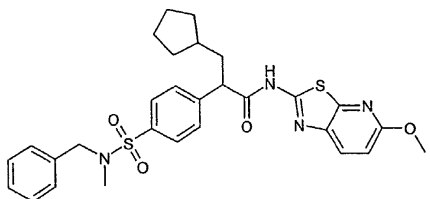
MS *m/z* (ES) 549 (*M*-1⁺, 100%);

m.p. 237-240°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H), 8.16 (t, J=6.4, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.74 (d, J=8.4, 2H), 7.56 (d, J=8.4, 2H), 7.01-7.30 (t, 5H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 3.92-4.10 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 2H).

<694>

<695> 실시예 24

<696> 2-[4-(벤질-메틸-술폰파모일)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<697>

<698> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

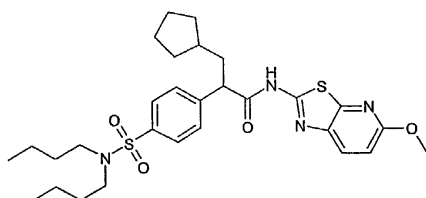
MS m/z (ES) 565 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 206-208°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.73 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$, 2H), 7.67 (d, $J=8.0$, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 6.91 (d, $J=8.8$, 1H), 4.08-4.13 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 2H).

<699>

<700> 실시예 25

<701> 3-시클로헥틸-2-(4-디부틸술폰아미드-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<702>

<703> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

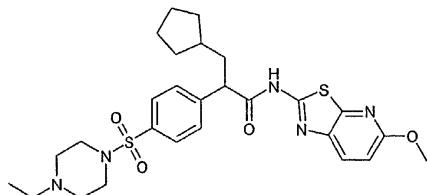
MS m/z (ES) 573.4 ($M+1^+$, 100%);

m.p. 65-67°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.66 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$, 2H), 7.62 (d, $J=8.4$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$, 1H), 4.06 (t, $J=7.6$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (t, $J=7.6$, 4H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 3H), 1.32-1.44 (m, 6H), 1.13-1.30 (m, 6H), 0.78-0.82 (m, 6H).

<704>

<705> 실시예 26

<706> 3-시클로헥틸-2-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<707>

<708> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

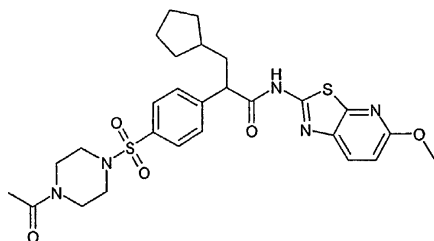
MS m/z (ES) 556 ($M-1^+$, 100%);

m.p. 106-10°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.71 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.66-7.75 (m, 4H), 6.91 (d, $J=8.4$, 1H), 4.09 (t, $J=7.6$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.85-2.88 (m, 4H), 2.34-2.38 (m, 4H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 3H), 1.55-1.61 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 3H).

<709>

<710> 실시예 27

<711> 2-[4-(4-아세틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드



<712>

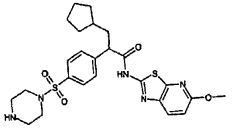
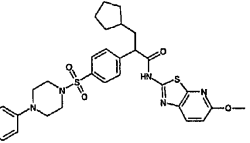
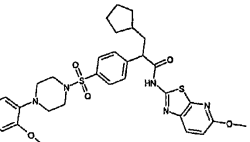
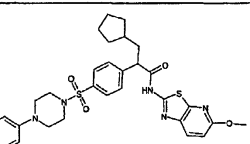
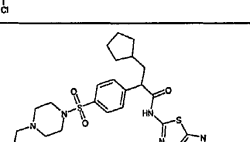
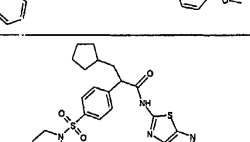
<713> 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

MS m/z (ES) 572 ($M+1^+$, 100%);
m.p. 215-217°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.72 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$, 1H), 7.66-7.76 (m, 4H), 6.91 (d, $J=8.4$, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 4H), 2.84-2.91 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 3H).

<714>

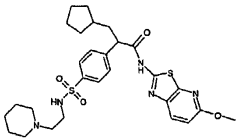
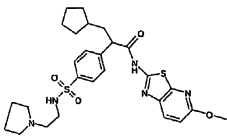
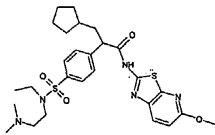
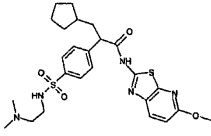
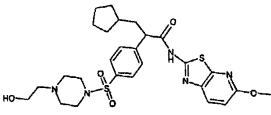
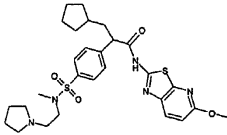
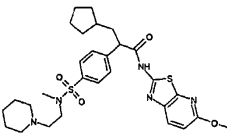
<715> 하기 화합물을 또한 방법 A에 따라서 제조할 수 있다.

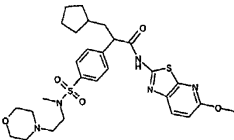
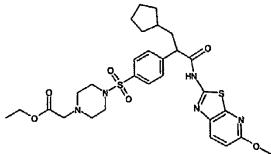
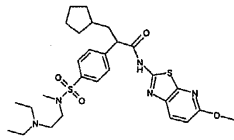
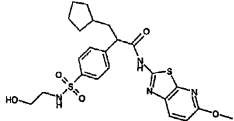
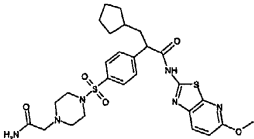
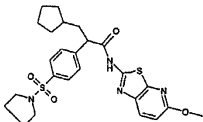
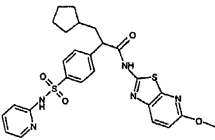
<716> 실시예 28

실시예	구조	화학명	MS; $M+1^+$
28-1		3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드	530.68
28-2		3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	606.78
28-3		3-시클로헥틸-2-[4-[4-(2-메톡시-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	636.81
28-4		2-[4-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐]-3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	641.23
28-5		2-[4-(4-벤질-피페라진-1-술포닐)-페닐]-3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	620.81
28-6		3-시클로헥틸-2-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	572.77

<717>

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
28-7		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-o-톨릴-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	620.81
28-8		N-[2-(2-{4-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-프로피오닐아미노)-티아졸-5-일]-아세트아미드산 메틸 에스테르	641.23
28-9		3-시클로펜틸-2-{4-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	624.77
28-10		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	607.77
28-11		3-시클로펜틸-2-(4-[(2-히드록시-에틸)-술포모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	519.66
28-12		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	607.77

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
28-13		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일-에틸술폰모일)-페닐]-프로피온아미드	572.77
28-14		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸술폰모일)-페닐]-프로피온아미드	558.74
28-15		3-시클로펜틸-2-(4-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-술폰모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드록로라이드	560.76
28-16		3-시클로펜틸-2-[4-(2-디메틸아미노-에틸술폰모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드록로라이드	532.7
28-17		3-시클로펜틸-2-(4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-술폰]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	574.74
28-18		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-[메틸-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-술폰모일]-페닐]-프로피온아미드 히드록로라이드	572.77
28-19		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-[메틸-(2-피페리딘-1-일-에틸)-술폰모일]-페닐]-프로피온아미드 히드록로라이드	586.79

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
28-20		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-술폰도일]-페닐]-프로피온아미드	588.77
28-21		4-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일카르보일)-에틸]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-아세트산 에틸 에스테르	616.78
28-22		3-시클로펜틸-2-[4-[(2-디에틸아미노-에틸)-메틸-술폰도일]-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	574.78
28-23		3-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시-에틸술폰도일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	505.63
28-24		2-[4-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	587.74
28-25		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피롤리딘-1-술폰닐)-페닐]-프로피온아미드	515.67
28-26		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-2-일술폰도일)-페닐]-프로피온아미드	538.66

<720>

<721>

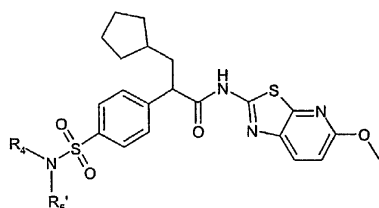
하기 화합물들을 방법 B에 따라서 제조할 수 있다.

<722>

실시예 29

<723>

하기 화학식의 4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰아미드



<724>

<725>

A. 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르

<726>

9:1 THF/DMPU 250 mL를 함유하는 1 L 들이 등근 바닥 플라스크에 -78°C에서 질소하에 무수 DIEA 11 mL (78.6 mmol)를 첨가하고 이어서 hexan 중 2.5M n-BuLi 32 mL를 빠르게 첨가하였다. 10 분 후 -78°C에서 9:1 THF/DMPU 100 mL 중 p-니트로-페닐아세트산, 에틸 에스테르 15.4 g (74 mmol)의 용액을 30 분에 걸쳐서 적가하였다. 질은 보라색 용액을 얻었으며, 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반한 후, 9:1 THF/DMPU 50 mL 중 시클로펜틸 메틸 요오다이드 (17.6 g, 78 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT 온도로 밤새 천천히 가온하면서 교반하였다. 혼합물을 1N HCl (aq) 1 L에 붓고, 메틸-t-부틸에테르 (MTBE)로 2회 추출하였다. 합한 MTBE 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 주황색 오일로 감소시켰다. 4:1 hexan/MTBE로 용리하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피하여 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산 에틸

에스테르를 주황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.2 (t, 3H, J=7.2), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.74 (t, 1H, J=7.8), 4.1 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8).

B. 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산

표제 A 화합물인 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (3.6 g, 12.3 mmol)를 메탄올 25 ml에 용해하고, 수성 NaOH (물 4 ml 중 0.70 g, 17.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 100 ml로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 그 후, 수성층을 1N HCl (aq)로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 주황색 조 오일로 감소시켰다. 조 오일을 헥산 100 ml/에테르 10-15ml로 연화 처리하여 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산을 고체로서 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.74 (t, 1H, J=7.8), 7.51 (d, 2H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.8).

C. 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-니트로-페닐)-프로피온아미드

표제 B 화합물인 3-시클로펜틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피온산 (7.5 g, 28.5 mmol)을 티오닐 클로라이드 25 ml 및 소량의 DMF에 용해하고, 혼합물을 RT에서 5 내지 6 시간 동안 교반하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 제거하였다. 그 후, 잔류물을 DCM에 녹이고, 피리딘 25 ml 중 아미노티아졸 5.2 g (28.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반한 후, 증발시켜 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수에 분배하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 후, 주황색-갈색 고체로 감소시켰다. 그 후, 이를 진공 건조시켜 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-니트로-페닐)-프로피온아미드를 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.6 (t, 1H, J=7.8), 4.01 (s, 3H), 6.8 (d, 1H, J=8.8), 7.4 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.19 (d, 2H, J=8.6 Hz), 9.3 (s, 1H).

D. 2-(4-아미노-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드

표제 C 화합물인 3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-니트로-페닐)-프로피온아미드 (12 g, 28.2 mmol)를 에탄올 160 ml 및 아세트산 150 ml로 희석하였다. 철 분말 8 g (325 메쉬, 0.14 mol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 환류하기 시작하면 혼합물을 격렬하게 교반한 후, 가열을 중지하고, 혼합물을 천천히 냉각되도록 하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 250 ml로 처리하였다. 포화 중탄산나트륨을 조심스럽게 첨가하여 혼합물을 pH 8 내지 9로 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 헥산으로부터 연화처리한 주황색 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 2-(4-아미노-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.6 (t, 1H, J=7.8), 3.98 (s, 3H), 6.7 (d, 1H, J=8.8), 6.8 (d, 2H, J=8.6), 7.2 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8).

E. 4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸]-벤젠술포닐 클로라이드

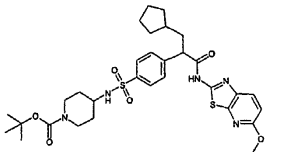
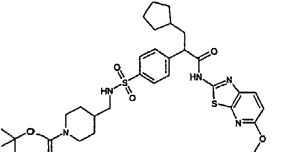
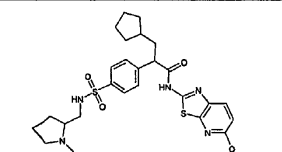
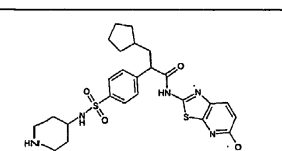
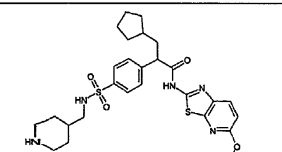
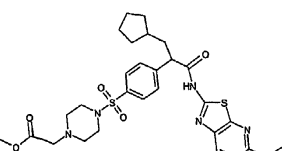
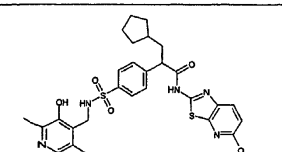
표제 D 화합물인 2-(4-아미노-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 (2.0 g, 5.1 mmol)를 아세트산 50 ml 및 진한 HCl 20 ml에 용해하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 물 5 ml 중 NaNO₂ 0.35 g (5.1 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 얻어진 황색 용액을 녹색 용액 (이산화황 기체 74 g을 빙초산 740 ml에 버블링한 다음 물 35 내지 40 ml 중 CuCl₂ 30 g을 첨가함으로써 제조하였다. 얻어진 혼합물을 여과지를 통해 여과하여 투명한 녹색 용액을 얻었다.) 180 ml에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다 (초기의 검정색-녹색 용액은 24 시간 후 밝은 녹색 용액으로 전환됨). 얻어진 혼합물을 얼음 500 g 상에 붓고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 후, 에틸 아세테이트에 용

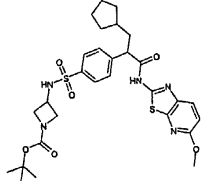
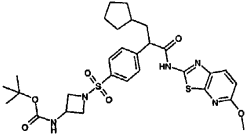
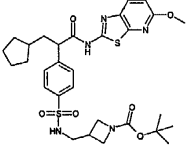
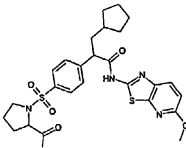
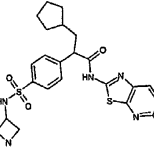
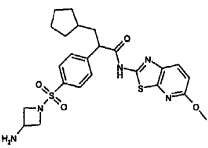
해하고, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 이 물질을 7:3 hexan/에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피하여 4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐 클로라이드를 안정한 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.7 (t, 1H, J=7.8), 4.01 (s, 3H), 6.8 (d, 1H, J=8.8), 7.5 (d, 2H, J=8.6), 7.8 (d, 1H, J=8.8), 8.19 (d, 2H, J=8.6), 9.3 (s, 1H).

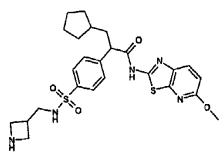
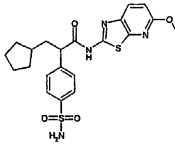
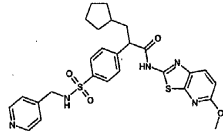
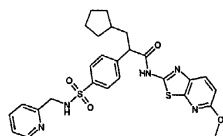
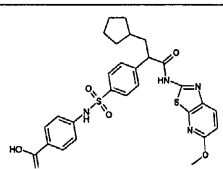
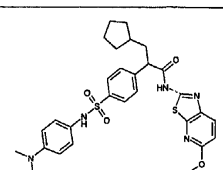
G. 화학식 R₄-NH-R₅'의 아민과 4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐 클로라이드의 커플링

표제 E 화합물인 4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐 클로라이드를 당업계에 널리 알려진 방법에 따라서, 예를 들어 표제 C 화합물의 제조에 대한 실시예 1에 기재된 바와 같은 반응 조건을 사용하여 화학식 R₄-NH-R₅' 목적 아민과 반응시킬 수 있다.

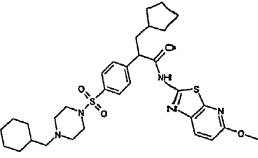
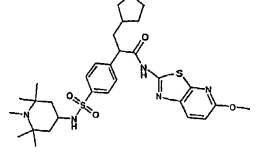
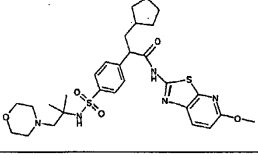
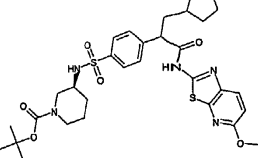
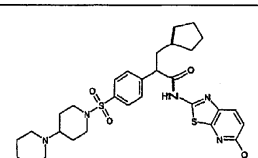
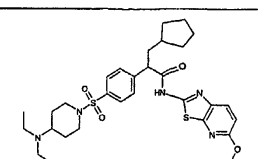
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-1		4-((4-(2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸)-벤젠술포닐아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	644.83
29-2		4-((4-(2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸)-벤젠술포닐아미노)-메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	658.86
29-3		3-시클로펜틸-2-((4-((1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-술포아미드)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	572.77
29-4		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-((4-(피페리딘-4-일메틸)-술포아미드)-페닐)-프로피온아미드	544.71
29-5		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-((4-((피페리딘-4-일메틸)-술포아미드)-페닐)-프로피온아미드	558.74
29-6		4-((4-(2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸)-벤젠술포닐)-피페리딘-1-일)-아세트산 에틸 에스테르	616.78
29-7		3-시클로펜틸-2-((4-((3-히드록시-5-히드록시메틸-2-메틸-피리딘-4-일메틸)-술포아미드)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	612.74

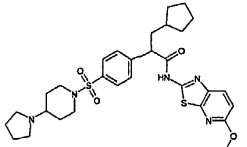
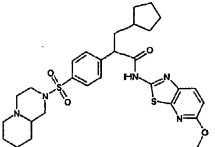
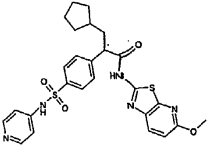
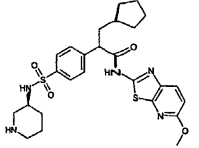
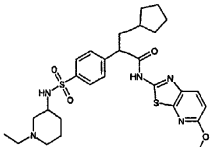
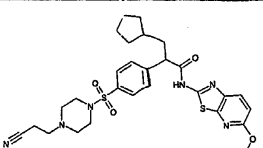
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-8		3-((4-(2-cyclopentyl-1-((5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)carbamoyl)ethyl)benzenesulfonylamino)acetate)tert-butyl ester	616.78
29-9		(1-((4-(2-cyclopentyl-1-((5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)carbamoyl)ethyl)benzenesulfonylamino)acetate)tert-butyl ester	616.78
29-10		3-((4-(2-cyclopentyl-1-((5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)carbamoyl)ethyl)benzenesulfonylamino)acetate)tert-butyl ester	630.8
29-11		1-((4-(2-cyclopentyl-1-((5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)carbamoyl)ethyl)benzenesulfonylamino)acetate)tert-butyl ester	559.68
29-12		2-((4-(3-ethylsulfonylphenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)propanamide	516.66
29-13		2-((4-(3-amino-1-sulfonylphenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-2-ethylpyridin-2-yl)propanamide	516.66

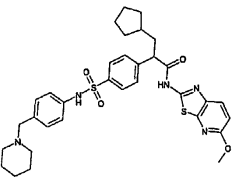
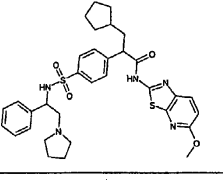
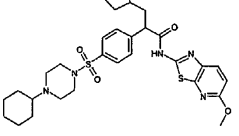
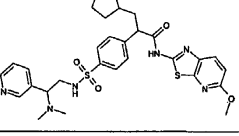
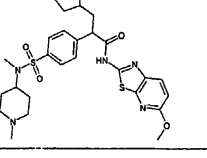
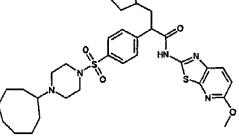
<743>

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-14		2-(4-((아제티딘-3-일메틸)- 술폰모일)-페닐)-3- 시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-프로피온아미드	530.68
29-15		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-2-(4-술폰모일-페닐)- 프로피온아미드	461.58
29-16		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-2-(4-((피리딘-4- 일메틸)-술폰모일)-페닐)- 프로피온아미드	552.69
29-17		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-2-(4-((피리딘-2-일메틸)- 술폰모일)-페닐)- 프로피온아미드	552.69
29-18		4-(4-(2-시클로펜틸-1-(5- 메톡시-티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일카르바모일)- 에틸)-벤젠술폰닐아미노)- 벤조산	581.69
29-19		3-시클로펜틸-2-(4-(4- 디메틸아미노-페닐술폰모일)- 페닐)-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-프로피온아미드	580.75

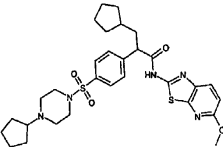
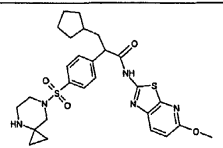
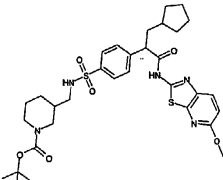
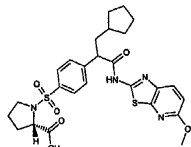
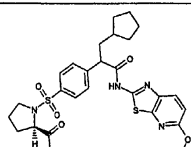
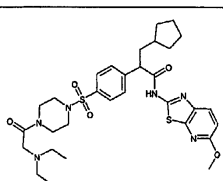
<744>

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-20		2-[4-(4-시클로헥실메틸- 피페리딘-1-술포닐)-페닐]- 3-시클로펜틸-N-(5- 메톡시-티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일)-프로피온아미드	626.86
29-21		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘-2- 일)-2-[4-(1,2,2,6,6- 펜타메틸-피페리딘-4- 일술포모일)-페닐]- 프로피온아미드	614.85
29-22		3-시클로펜틸-2-[4-(1,1- 디메틸-2-모르폴린-4-일- 에틸술포모일)-페닐]-N- (5-메톡시-티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일)-프로피온아미드	602.79
29-23		(S)-3-{4-[2-시클로펜틸- 1-(5-메톡시-티아졸로 [5,4-b]피리딘-2- 일카르바모일)-에틸]- 벤젠술포닐아미노}- 피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	644.83
29-24		2-[4-([1,4']비피페리딘- 1'-술포닐)-페닐]-3- 시클로펜틸-N-(5-메톡시- 티아졸로[5,4-b]피리딘- 2-일)-프로피온아미드	612.83
29-25		3-시클로펜틸-2-[4- (4-디에틸아미노-피페리딘- 1-술포닐)-페닐]-N- (5-메톡시-티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일)- 프로피온아미드	600.82

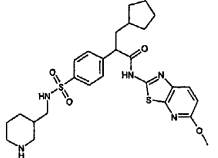
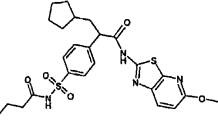
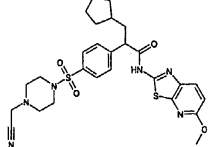
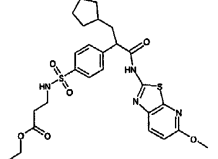
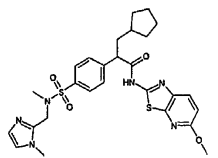
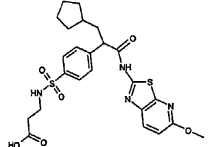
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-26		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	598.8
29-27		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(옥타하드로-피리도[1,2-a]피라진-2-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	584.78
29-28		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(피리딘-4-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드	538.66
29-29		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-((S)-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-프로피온아미드	544.71
29-30		3-시클로펜틸-2-[4-(1-에틸-피페리딘-3-일술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	572.77
29-31		2-{4-[4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-술포닐]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	583.75

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
29-32		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐술폰파모일)-페닐]-프로피온아미드	634.84
29-33		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(1-페닐-2-피롤리딘-1-일-에틸술폰파모일)-페닐]-프로피온아미드	634.84
29-34		2-[4-(4-시클로헥실-피페라진-1-술폰)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	612.83
29-35		3-시클로펜틸-2-[4-(2-디메틸아미노-2-피리딘-3-일-에틸술폰파모일)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	609.79
29-36		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술폰파모일]-페닐]-프로피온아미드	572.77
29-37		2-[4-(4-시클로옥틸-피페라진-1-술폰)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	640.89

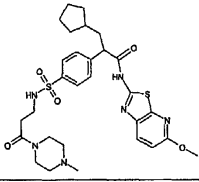
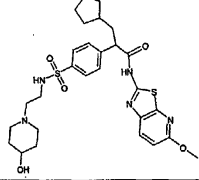
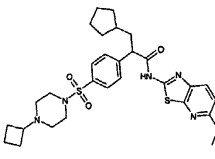
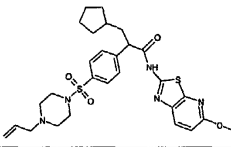
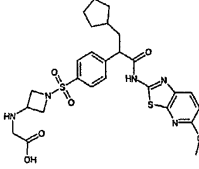
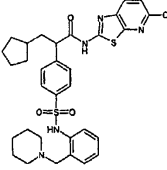
실시예	구조	화학명	MS; M+1*
29-44		3-((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-메틸)-아제티딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르	616.78
29-45		3-시클로펜틸-2-[4-(헥사하이드로-피롤로[1,2-a]파라진-2-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	570.75
29-46		4-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르	616.78
29-47		3-시클로펜틸-2-[4-[시클로프로필-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	598.8
29-48		2-[4-(4-벤질-4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	646.85
29-49		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피페리딘-1-술포닐)-페닐]-프로피온아미드	627.85

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-50		3-(시클로펜틸-2-[4-(4-시클로펜틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	598.8
29-51		3-(시클로펜틸-2-[4-(4,7-디아자-스피로[2.5]옥탄-7-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	556.72
29-52		3-((4-[2-(시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	658.86
29-53		(S)-1-(4-[2-(시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산	559.68
29-54		(R)-1-(4-[2-(시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피롤리딘-2-카르복실산	559.68
29-55		3-(시클로펜틸-2-[4-(4-(2-디에틸아미노-아세틸)-피페라진-1-술포닐)-페닐]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	643.85

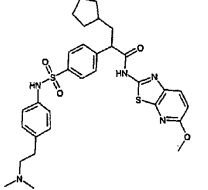
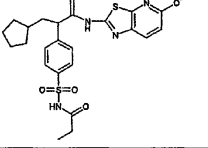
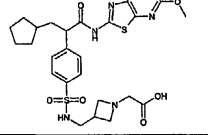
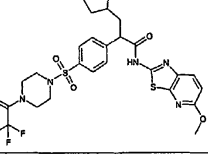
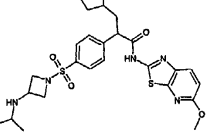
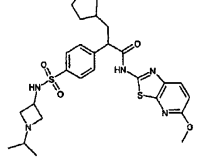
<750>

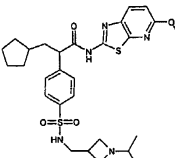
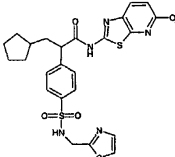
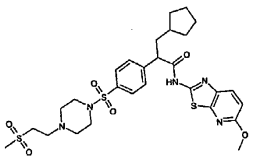
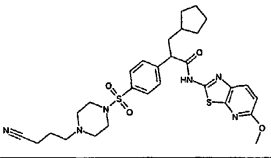
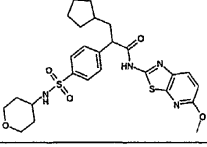
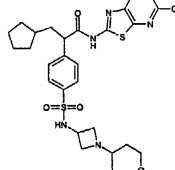
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-56		3-(시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[(피페리딘-3-일메틸)-술폰아미드]-페닐}-프로피온아미드	558.74
29-57		2-(4-(부틸술폰아미드)-페닐)-3-(시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	531.67
29-58		2-[4-(4-시아노메틸-피페라진-1-술폰)-페닐]-3-(시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	569.72
29-59		3-{4-[2-(시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰아미노}-프로피온산 에틸 에스테르	561.7
29-60		3-(시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[메틸-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-술폰아미드]-페닐}-프로피온아미드	569.72
29-61		3-{4-[2-(시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰아미노}-프로피온산	533.64

<751>

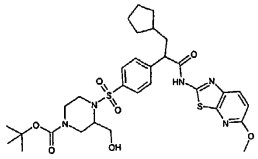
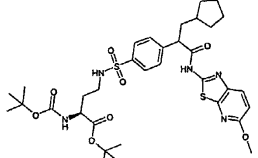
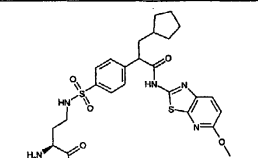
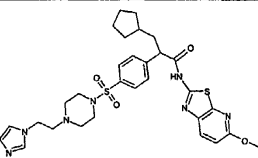
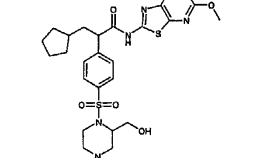
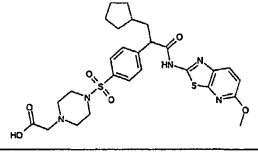
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-62		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로필술폰아미드]-페닐}-프로피온아미드	615.79
29-63		3-시클로펜틸-2-{4-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-에틸술폰아미드]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	588.77
29-64		2-[4-(4-시클로부틸-피페라진-1-술폰)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	584.78
29-65		2-[4-(4-알릴-피페라진-1-술폰)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	570.75
29-66		(1-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바미드]-에틸)-벤젠술폰)-아세트산	574.69
29-67		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(2-피페리딘-1-일메틸-페닐술폰아미드)-페닐]-프로피온아미드	634.84

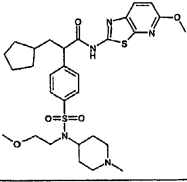
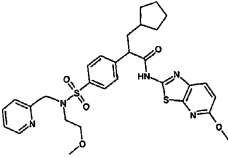
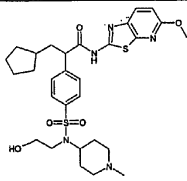
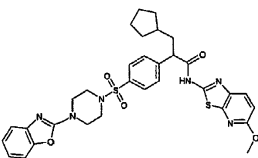
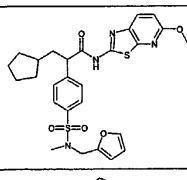
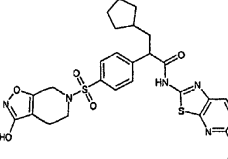
<752>

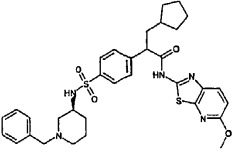
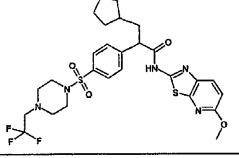
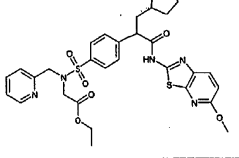
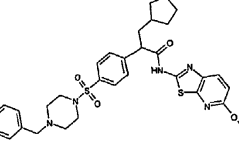
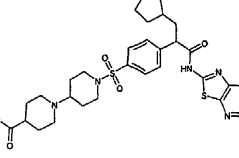
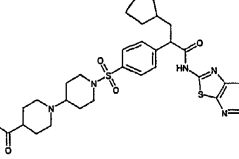
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-68		3-시클로펜틸-2-([4-(2-디메틸아미노-에틸)-페닐술폰파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	608.8
29-69		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-(4-프로피오닐술폰파모일)-프로피온아미드	517.64
29-70		[3-((4-([2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸)-벤젠술폰아미노)-메틸]-아세트산	588.72
29-71		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-([4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페라진-1-일]-술폰)-프로피온아미드	626.69
29-72		3-시클로펜틸-2-[4-(3-이소프로필아미노-아제티딘-1-일)-술폰]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	558.74
29-73		3-시클로펜틸-2-[4-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-술폰]-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	558.74

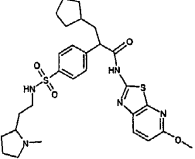
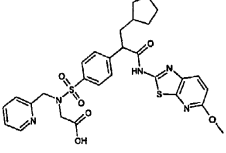
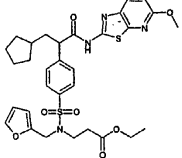
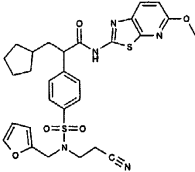
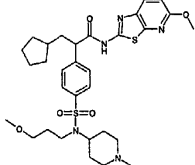
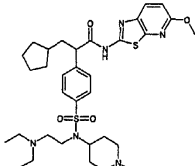
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-74		3-시클로펜틸-2-([4-((1-이소프로필-1H-테트라졸-3-일메틸)-술폰파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	572.77
29-75		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-([4-((옥사졸-2-일메틸)-술폰파모일]-페닐)-프로피온아미드	542.65
29-76		3-시클로펜틸-2-([4-((2-메탄술폰닐-에틸)-피페라진-1-일)-술폰파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	636.83
29-77		2-([4-([4-(3-시아노-프로필)-피페라진-1-일)-술폰파모일]-페닐)-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	597.78
29-78		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-([4-((테트라히드로-피란-4-일)술폰파모일)-페닐]-프로피온아미드	545.7
29-79		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-([4-([1-((테트라히드로-피란-4-일)술폰파모일)-페닐]-아제티딘-3-일)-아제티딘-3-일)술폰파모일]-페닐)-프로피온아미드	600.78

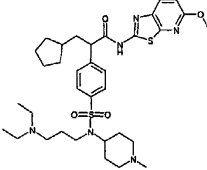
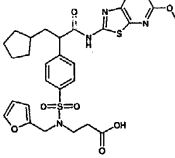
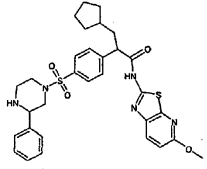
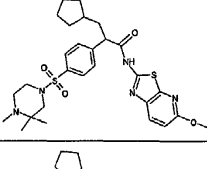
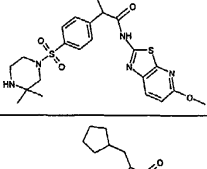
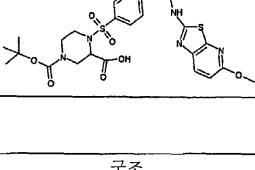
<754>

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
29-80		4-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-3-히드록시메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	660.83
29-81		(S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-부티르산 tert-부틸 에스테르	718.91
29-82		(S)-2-아미노-4-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐아미노)-부티르산	562.68
29-83		3-시클로펜틸-2-(4-(4-(2-이미다졸-1-일-에틸)-피페라진-1-일-에틸)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	624.8
29-84		3-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시메틸-피페라진-1-일-에틸)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	560.71
29-85		(4-(4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술포닐)-피페라진-1-일)-아세트산	588.72

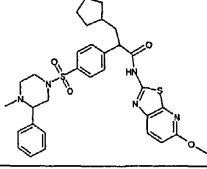
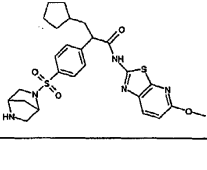
실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-86		3-시클로헥틸-2-4-[(2-메톡시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	616.82
29-87		3-시클로헥틸-2-4-[(2-메톡시-에틸)-피리딘-2-일메틸-술파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드 히드로클로라이드	610.77
29-88		3-시클로헥틸-2-4-[(2-히드록시-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술파모일]-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	602.79
29-89		2-[4-(4-벤조옥사졸-2-일-피페라진-1-일)술파모일]-페닐)-3-시클로헥틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	647.79
29-90		3-시클로헥틸-2-4-(푸란-2-일메틸-메틸-술파모일)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	555.69
29-91		3-시클로헥틸-2-4-(3-히드록시-4,7-디히드로-5H-이속사졸로[5,4-c]피리딘-6-일)술파모일)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	584.69

실시예	구조	화학명	MS; M+1*
29-92		2-[4-((S)-1-벤질-피페리딘-3-일술폴파모일)-페닐]-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	634.84
29-93		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-{4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-술폴닐}-페닐]-프로피온아미드	612.71
29-94		((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폴닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산 에틸 에스테르 히드로클로라이드	638.78
29-95		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-[4-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-술폴닐)-페닐]-프로피온아미드 히드로클로라이드	621.8
29-96		1'-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폴닐}-[1,4']비피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드	684.9
29-97		1'-{4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폴닐}-[1,4']비피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드	656.84

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-98		3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-{4-[2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸술폰파모일]-페닐}-프로피온아미드	572.77
29-99		((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰닐)-피리딘-2-일메틸-아미노)-아세트산	610.73
29-100		3-((4-[2-시클로펜틸-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-에틸]-벤젠술폰닐)-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르	641.78
29-101		2-{4-[(2-시아노-에틸)-푸란-2-일메틸-술폰파모일]-페닐}-3-시클로펜틸-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	594.73
29-102		3-시클로펜틸-2-{4-[(3-메톡시-프로필)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술폰파모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	630.85
29-103		3-시클로펜틸-2-{4-[(2-디에틸아미노-에틸)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-술폰파모일]-페닐}-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	657.92

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-1 04		3-(시클로헥틸)-2-((4-((3-(4-메틸-1H-피리딘-4-일)-술포닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	671.94
29-1 05		3-((4-([2-(시클로헥틸)-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸)-벤젠술포닐)-푸란-2-일메틸-아미노)-프로피온산	613.73
29-1 06		3-(시클로헥틸)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-((4-(3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐)-프로피온아미드	606.78
29-1 07		3-(시클로헥틸)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-((4-(3,3,4-트리메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐)-프로피온아미드	572.77
29-1 08		3-(시클로헥틸)-2-((4-(3,3-디메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	558.74
29-1 09		4-((4-([2-(시클로헥틸)-1-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)카르바모일]-에틸)-벤젠술포닐)-피페라진-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르	674.81

<759>

실시예	구조	화학명	MS; M+1 ⁺
29-110		3-(시클로헥틸)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-2-((4-(4-메틸-3-페닐-피페라진-1-술포닐)-페닐)-프로피온아미드	620.81
29-111		3-(시클로헥틸)-2-((4-(2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄-2-술포닐)-페닐)-N-(5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)-프로피온아미드	542.7

<760>