



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055039
(43) 공개일자 2024년04월26일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 285/08 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 285/08 (2013.01)
A61K 31/433 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7010453</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년09월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년03월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2022/052234</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/031609
국제공개일자 2023년03월09일</p> <p>(30) 우선권주장
2112529.9 2021년09월02일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
베타게논 에이비
스웨덴 903 26 우메아 베스트라 스트란드가탄 9비</p> <p>(72) 발명자
에들룬드, 토마스
스웨덴 90326 우메아 쿡스가탄 46비야
베스트만, 야카브
스웨덴 74497 예를로사 온순드 블룸스베리 109</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이윤기</p> |
|---|--|

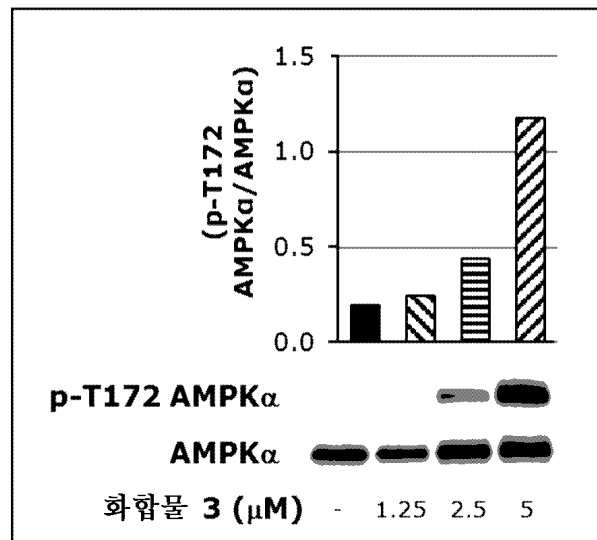
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 AMPK 활성화제로서 유용한 티아디아졸론 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물: (I) (여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 명세서에 정의된 바와 같음)에 관한 것이며, 상기 화합물은 AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료에, 특히 전구약물로서 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)

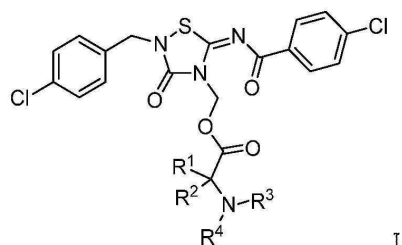
C07D 417/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:

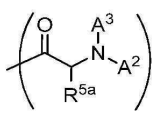
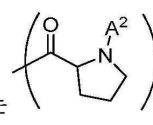


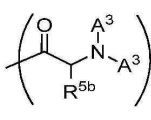
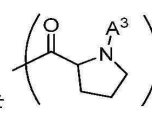
여기서:

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 단백질생성 아미노산의 측쇄, 및 $-OH$, $-NH_2$ 및 $-C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 A^1 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 (또는 R^2) 및 R^3 (또는 R^4)는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

A^1 은  또는  을 나타내고;

A^2 는 수소, 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,  또는  을 나타내고;

각각의 A^3 은 독립적으로 수소, 또는 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, 단백질생성 아미노산의 측쇄, 및 $-OH$, $-NH_2$ 및 $-C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^1 이 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이거나; 또는

R^2 가 수소이고, R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^1 이 수소, 또는 Arg, His, Lys 및 Trp로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이거나; 또는

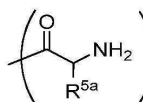
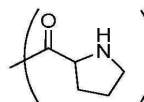
R^2 가 수소이고, R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^1 이 아스파르트산의 측쇄인 화합물.

청구항 5

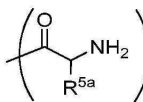
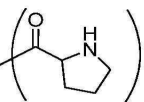
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치

환된 C_{1-3} 알킬,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

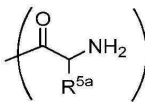
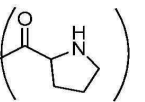
R^{5a} 는 수소 또는 단백질생성 아미노산의 측쇄인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치

환된 C_{1-3} 알킬,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고, R^4 가 수소, 1개 이상의

페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5a} 는 Phe, Val, Lys, Asp 및 Arg로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄인 화합물.

청구항 7

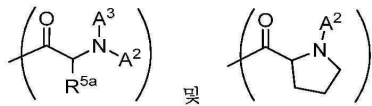
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 및 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

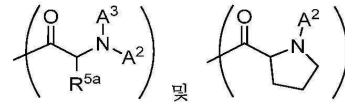
청구항 9

제1항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^1 이 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이고, R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬,



로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^2 가 수소이고, R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고, R^4 가 수



소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5a} 는 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일 메틸 에스테르;

디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일 메틸 에스테르의 시트르산 염;

2-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)카르보닐)피롤리딘-1-움 트리플루오로아세테이트;

6-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-6-옥소헥산-1,5-비스(아미늄) 디-트리플루오로아세테이트;

(6-아자늄일-1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-1-옥소헥산-2-일)디메틸아자늄 디-트리플루오로아세테이트;

(2-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-2-옥소에틸)(메틸)아자늄 트리플루오로아세테이트;

2-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-2-옥소에탄-1-아미늄 트리플루오로아세테이트;

2-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)카르보닐)-1-메틸피롤리딘-1-움 트리플루오로아세테이트;

1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-(디메틸아미노)-3-페닐프로파노에이트;

1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-1-옥소-3-페닐프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-3-히드록시-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

3-카르복시-1-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-

1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트;

[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-아자늄일-3-페닐프로판아미도]아세테이트 클로라이드;

[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 클로라이드;

[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2R)-2-[(2R)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 클로라이드;

[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-디아자늄일헥산아미도]아세테이트 디클로라이드;

(1S)-2-카르복시-1-[(2-[(5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-2-옥소에틸]카르바모일]에탄-1-아미늄 클로라이드; 및

[아자늄일({[(4S)-4-아자늄일-4-[(2-[(5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)-2-옥소에틸]카르바모일]부틸]아미노})메틸리덴]아자늄 트리클로라이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제약 제제.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제약 제제.

청구항 14

AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제약 제제의 용도.

청구항 15

AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제약 제제를 투여하는 것을 포함하는, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태를 치료하는 방법.

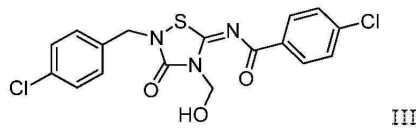
청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태가 심혈관 질환 (예컨대 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 제2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 포함), 자가면역 질환, 골다공증, 장 질환, 및 비만 또는 심혈관 질환과 연관된 고인슐린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 용도 또는 방법.

청구항 17

하기 반응을 포함하는, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법:

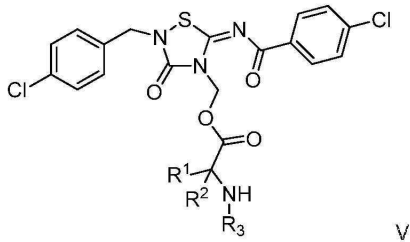
(i) 하기 화학식 III의 화합물과



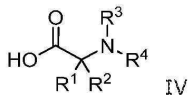
하기 화학식 IV의 화합물의 반응:



(ii) 하기 화학식 V의 화합물과



하기 화학식 IV의 화합물의 반응:



여기서 R¹ 및 R²는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

R³ 및 R⁴는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같거나 또는 독립적으로 보호기를 나타낸다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 및 이러한 화합물의 의약에서의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 AMP-활성화 단백질 키나제의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태를 치료하는 데 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] AMP-활성화 단백질 키나제 (AMPK)는 3개의 단백질 서브유닛으로 이루어진 단백질 키나제 효소이고, 세포 에너지 상태를 감소시키는 (예를 들어 글루코스 박탈) 호르몬, 시토카인, 운동, 및 스트레스에 의해 활성화된다. AMPK의 활성화는 아데노신 5'-트리포스페이트 (ATP)를 생성하는 과정 (예를 들어, 지방산 산화)을 증가시키고, 다른 과정, 예컨대 ATP를 소비하지만 생존을 위해 반드시 필요하지는 않은 지방산-, 글리세로지질- 및 단백질-합성을 억제한다. 반대로, 세포가 지속적인 과량의 글루코스에 노출되는 경우에, AMPK 활성화는 감소하고, 지방산-, 글리세로지질- 및 단백질-합성이 증진된다. 따라서, AMPK는 세포 에너지 항상성에서 중요한 역할을 하는 단백질 키나제 효소이다. 따라서, AMPK의 활성화는 글루코스 저하 효과와 커플링되고, 콜레스테롤 합성, 지질생성, 트리글리세리드 합성의 억제, 및 고인슐린혈증의 감소를 포함한 여러 다른 생물학적 효과를 촉발한다.

[0003] 상기를 고려하면, AMPK는 대사 증후군 및 특히 제2형 당뇨병의 치료에 바람직한 표적이다. AMPK는 또한 많은 상이한 질환에 중요한 다수의 경로에 관여한다 (예를 들어 AMPK는 또한 CNS 장애, 섬유증, 골다공증, 심부전 및 성 기능장애에 중요한 다수의 경로에 관여함).

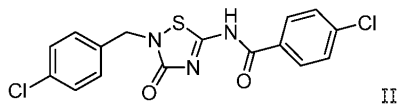
[0004] AMPK는 또한 암에서 중요한 다수의 경로에 관여한다. 여러 종양 억제인자가 AMPK 경로의 일부이다. AMPK는 세

포 성장 및 증식의 핵심 조절제인 포유동물 TOR (mTOR) 및 EF2 경로의 음성 조절제로서 작용한다. 따라서, 탈 조절은 질환, 예컨대 암 (뿐만 아니라 당뇨병)과 연관될 수 있다. 따라서, AMPK 활성화제는 항암 약물로서 유용할 수 있다.

[0005] AMPK 활성화제 약물 (예를 들어, 메트포르민 및 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (즉, 하기 화학식 II의 화합물))은 통증의 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 다스(Das) 및 동료들은 요추 디스크 천자 후, AMPK 활성화제 약물을 사용한 마우스에서의 손상후 치료가 기계적 과민증을 감소시킨다고 보고하였다 (Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839). 유사하게, 다스 및 동료들은 또한 AMPK 활성화제 약물을 사용한 조기 치료가 마우스의 수술후 통증 모델에서 기계적 과민증을 감소시킨다고 보고하였다 (Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651). 이들 약물은 또한 후근 신경절에서 AMPK 경로를 정상화한다. 따라서, AMPK 활성화제는 통증, 특히 수술후 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0006] 또한, 간 지방증이 AMPK에 의해 조절될 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Zhao et al. J. Biol. Chem. 2020 295: 12279-12289). AMPK의 활성화는 간에서 지방산 산화 (β -산화)를 촉진하면서 신생 지질생성을 억제한다. AMPK 활성화는 또한 지방 조직으로부터의 유리 지방산 방출을 감소시키고, 간 지방증을 예방한다. 간에서의 AMPK의 약리학적 활성화는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 다수의 측면에 대한 유익한 효과를 촉진하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, AMPK의 활성화는 무린 및 원숭이 동물 모델 둘 다에서 비-알콜성 지방간염 (NASH)을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, AMPK 활성화제는 NAFLD 및 NASH의 치료에 유용할 수 있다.

[0007] AMPK 활성화제의 예는 WO 2011/004162에 처음 개시된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (즉, 화학식 II의 화합물)이다.



[0008]

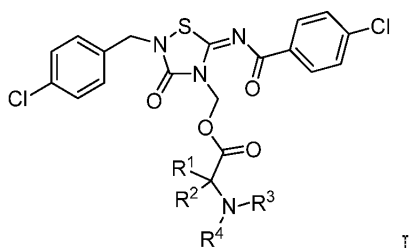
[0009] AMPK 효능제 (즉, AMPK 활성화제)로서, 화학식 II의 화합물은 AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료에 유용하다. 이러한 화합물은 심혈관 질환 (예컨대 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 제2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 포함), 자가면역 질환, 골다공증 및 장 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0010] 다수의 AMPK 활성화제가 공지되어 있지만, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료를 위한 신규 화합물의 개발에 대한 필요가 여전히 존재한다. 본 발명자들은 본 발명에 이르러 생체내에서 대사되어 AMPK 활성화제의 생체이용률을 놀랍게도 증진시키는 공지된 AMPK 활성화제를 형성하는 신규 화합물을 발견하였다. 상기 화합물은 또한 AMPK를 활성화시키는 것으로 밝혀졌다.

[0011] 본 명세서에서, 명백하게 이전에 공개된 문헌의 목록 또는 논의는 반드시 그 문헌이 최신 기술의 일부이거나 또는 통상의 일반 지식이라는 것을 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 제1 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0013]

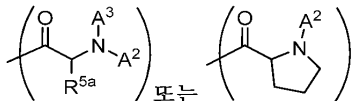
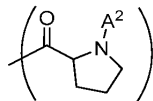
[0014] 여기서:

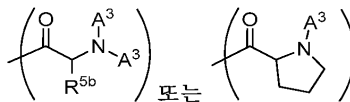
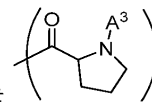
[0015] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 단백질생성 아미노산의 측쇄, 및 -OH, -NH₂ 및 -C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 선

택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 A¹로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0017] R¹ (또는 R²) 및 R³ (또는 R⁴)는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

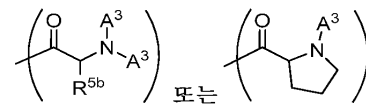
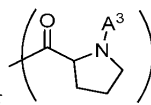
[0018] A¹은  또는  을 나타내고;

[0019] A²는 수소, 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬,  또는  을 나타내고;

[0020] 각각의 A³은 독립적으로 수소, 또는 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고;

[0021] R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 수소, 단백질생성 아미노산의 측쇄, 및 -OH, -NH₂ 및 -C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 포함한 이들 화합물은 본원에서 "본 발명의 화합물"로 지칭될 수 있다.

[0023] 본 발명의 제1 측면의 바람직한 실시양태에서, A²는 수소,  또는  을 나타내고; 각각의 A³은 수소를 나타낸다.

[0024] 본 발명의 화합물은 생체내에서 대사되어 AMPK 활성화제인 것으로 공지된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (본원에서 화학식 II의 화합물로 지칭됨)를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련하여, 본 발명의 화합물은 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 전구약물인 것으로 간주될 수 있다.

[0025] 잠재적 유용성의 제약상 허용되는 염은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977), by Berge et al.]에 논의된 것들을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0026] 제약상 허용되는 부가염의 예는 유기 산, 예컨대 시트르산, 타르타르산, 아세트산 (아세트산의 할로젠화 형태, 예컨대 트리플루오로아세트산 포함), 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산 및 아릴술폰산; 및 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산으로부터 유도된 것들을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 화학식 I의 화합물의 시트르산 염 또는 트리플루오로아세트산 염이다.

[0027] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 알킬 기는 직쇄일 수 있거나, 또는 충분한 수 (즉, 적절한 경우에 최소 2 또는 3개)의 탄소 원자가 존재하는 경우에, 분지쇄 및/또는 시클릭 (따라서 시클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 충분한 수 (즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 존재하는 경우에, 이러한 기는 또한 부분 시클릭 (따라서 부분 시클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 예를 들어, 언급될 수 있는 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 유사하게, 언급될 수 있는 부분 시클릭 알킬 기 ("부분 시클로알킬" 기로 또한 지칭될 수 있음)는 시클로프로필메틸을 포함한다.

[0028] 언급될 수 있는 헤테로시클로알킬 기는 고리계 내의 원자 중 적어도 1개 (예를 들어 1 내지 4개)가 탄소 이외의 것 (즉, 헤테로원자, 예를 들어 황, 산소 또는 특히 질소)이고, 고리계 내의 원자의 총수가 4 내지 6개인 비-방향족 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 포함한다. 본원에 언급된 헤테로시클로알킬 기의 탄소 원자는 1개 이

상의 =0 치환기에 의해 치환될 수 있다.

- [0029] 의심을 피하기 위해, 화학식 I의 화합물에서 2개 이상의 치환기의 정체가 동일할 수 있는 경우에, 각각의 치환기의 실제 정체는 어떠한 방식으로든 상호의존적이지 않다.
- [0030] 본원에서 기가 임의로 치환된 것으로 지칭되는 경우에, 이러한 임의적인 치환기는 존재하지 않을 수 있고 (즉, 이러한 임의적인 치환기에 대한 언급이 제거될 수 있음), 이러한 경우에 임의로 치환된 기는 특정 실시양태에서 비치환된 것으로 지칭될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다.
- [0031] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 적절한 유기 산 또는 무기 산과 반응시킬 수 있다. 염 스위칭 기술을 또한 사용하여 하나의 염을 또 다른 염으로 전환시킬 수 있다.
- [0032] 본원에 개시된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물 및 에탄올과의 용매화 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 본 발명의 화합물의 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0033] 용어 "용매화물"은 용질 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 착물을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 것이다. 적합한 용매의 예는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 물이 용매 분자인 용매화물은 전형적으로 수화물로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 양의 물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.
- [0034] 화학식 I의 화합물은 이중 결합을 함유하고, 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대해 E (엔트게겐) 및 Z (주잠벤) 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0035] 화학식 I의 화합물은 위치이성질체로서 존재할 수 있고, 또한 호변이성질현상을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0036] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수 (또는 자연에서 발견되는 가장 풍부한 원자 질량 또는 질량수)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한 것인 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물을 포괄한다. 본원에 명시된 바와 같은 임의의 특정한 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한 중수소화 화합물, 즉 1개 이상의 수소 원자가 수소 동위원소 중수소에 의해 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0037] 통상의 기술자는 본 발명의 대상인 본 발명의 화합물이 안정한 것을 포함한다는 것을 인지할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 건디기에 충분히 강건한 화합물을 포함한다.
- [0038] 본 명세서 전반에 걸쳐, 구조는 화학 명칭으로 제시되거나 제시되지 않을 수 있다. 명명법에 관한 임의의 의문이 발생하는 경우, 구조가 우선이 된다. 화합물이 호변이성질체로서 (예를 들어 대안적 공명 형태로) 존재하는 것이 가능한 경우에, 도시된 구조는 가능한 호변이성질체 형태 중 하나를 나타내고, 여기서 관찰된 실제 호변이성질체 형태(들)는 환경 인자, 예컨대 용매, 온도 또는 pH에 따라 달라질 수 있다. 모든 호변이성질체 (및 공명) 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0039] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같은 그의 통상적인 의미를 가질 것이다.
- [0040] 의심을 피하기 위해, 통상의 기술자는 본원에서 본 발명의 특정한 측면 (예컨대 본 발명의 제1 측면)에 대한 언급이 모든 실시양태 및 그의 특정한 특색에 대한 언급을 포함할 것이며, 이러한 실시양태 및 특정한 특색은 조합되어 본 발명의 추가의 실시양태 및 특색을 형성할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0041] 아미노산은 (대부분의 경우에) 측쇄와 함께 아미노 ($-NH_2$) 및 카르복실 ($-CO_2H$) 관능기를 함유하는 유기 화합물이다. 알파 아미노산은 아미노 및 카르복실 관능기가 동일한 탄소 원자 (즉, α -탄소 원자)에 결합된 것이다. 언급될 수 있는 특정 알파 아미노산은 단백질생성 아미노산이다. 단백질생성 아미노산은 번역 동안 단백질 내로 생합성적으로 혼입되는 아미노산이다. 단백질생성 아미노산은 글리신 (Gly), 알라닌 (Ala), 아르기닌 (Arg), 아스파라긴 (Asn), 아스파르트산 (Asp), 시스테인 (Cys), 글루탐산 (Glu), 글루타민 (Gln), 히스티딘 (His), 이소류신 (Ile), 류신 (Leu), 리신 (Lys), 메티오닌 (Met), 페닐알라닌 (Phe), 프롤린 (Pro), 피롤리신

(Py1), 셀레노시스테인 (Sec), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 트립토판 (Trp), 티로신 (Tyr) 및 발린 (Val)이다.

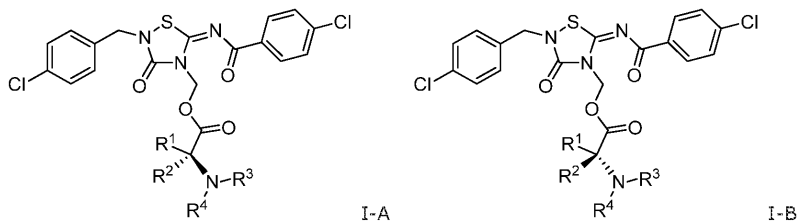
[0042] 따라서, 용어 "단백질생성 아미노산의 측쇄"는 단백질생성 아미노산의 α -탄소 원자에 결합된 수소 이외의 기를 지칭한다. 본 발명의 문맥에서, 본 발명의 1개 이상의 단백질생성 아미노산의 측쇄는 화학식 I의 화합물의 임의의 R^1 , R^2 , R^{5a} 또는 R^{5b} 위치에 위치할 수 있다. 의심을 피하기 위해, 본 발명의 화합물은 이들 위치에 다수의 상이한 측쇄를 함유할 수 있으며, 즉 화합물 II의 전구약물은 티아디아졸 고리에 연결된 2 또는 3개의 상이한 아미노산을 갖는 쇄를 함유할 수 있다. 단백질생성 아미노산 측쇄의 특정한 예는 이미다졸릴 또는 인돌릴 기로 치환된 메틸 (히스티딘 및 트립토판의 경우), 구아니디노 기로 치환된 프로필 (아르기닌의 경우) 및 아미노 기로 치환된 부틸 (리신의 경우)을 포함한다.

[0043] 언급될 수 있는 본 발명의 특정한 화합물은 R^1 및 R^2 가 동일한 것이다. 예를 들어, R^1 및 R^2 는 둘 다 수소일 수 있다.

[0044] 언급될 수 있는 본 발명의 다른 화합물은 R^1 및 R^2 가 상이한 것이다. 예를 들어, R^1 은 단백질생성 아미노산의 측쇄일 수 있고, R^2 는 수소일 수 있다.

[0045] 따라서, 본 발명의 제1 측면의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학 및/또는 부분입체이성질현상을 나타낼 수 있다. 특히, R^1 및 R^2 가 상이한 (예를 들어, R^1 이 메틸이고, R^2 가 수소인) 화학식 I의 화합물은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, R^1 및 R^2 로 치환된 탄소가 L-배위 또는 D-배위이도록 하는 것일 수 있다. 화합물이 R^{5a} 및/또는 R^{5b} 기를 함유하는 경우에, 이들 R^{5a} 및 R^{5b} 기가 결합된 키랄 중심은 또한 독립적으로 L-배위 또는 D-배위일 수 있다.

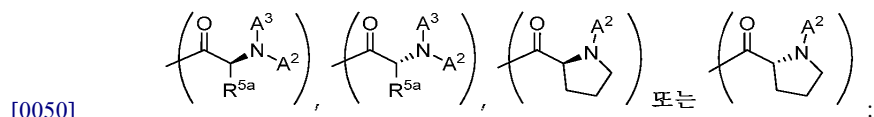
[0046] 특정한 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 상이한 경우에, R^1 및 R^2 로 치환된 탄소는 L-배위로 존재한다. 대안적으로, R^1 및 R^2 가 상이한 경우에, R^1 및 R^2 로 치환된 탄소는 D-배위로 존재할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-A의 화합물 또는 화학식 I-B의 화합물일 수 있다.



[0047]

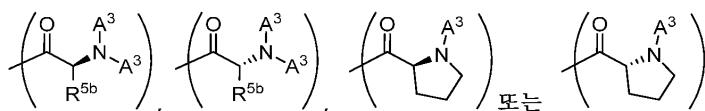
[0048] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에 기재된 바와 같다 (즉, 모든 실시양태 및 특정한 특색, 및 그의 조합을 포함한 본 발명의 제1 측면에 기재된 바와 같음). 본 발명의 화합물의 특정한 예는, R^1 및 R^2 가 둘 다 수소이거나, 또는 예를 들어 R^1 및 R^2 중 하나가 수소이고 다른 하나가 단백질생성 아미노산의 측쇄인 경우에, R^1 및 R^2 로 치환된 탄소가 L-배위로 존재하는 것이다.

[0049] 유사하게, R^3 또는 R^4 가 A^1 을 나타내는 경우에, A^1 은 하기를 나타낼 수 있고:



[0050]

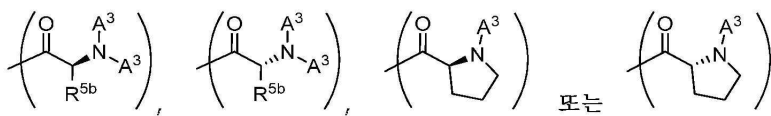
[0051] A^2 는 수소, 페닐, 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,



을 나타낼 수 있고, 여기서 A^3 , R^{5a} 및 R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같다 (즉, 모든 실시양태 및 특정한 특색, 및 그의 조합을 포함한 본 발명의 제1 측면에 기재

된 바와 같음). 본 발명의 화합물의 특정한 예는 A^1 이 단백질생성 아미노산 또는 2개의 연결된 단백질생성 아미노산을 나타내는 것이다.

[0052] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물의 바람직한 예는

[0053] A^2 는 수소,  을 나타내고; 각각의 A^3 은 수소를 나타내고; R^{5b} 는 본원에 기재된 바와 같은 것인 화합물을 포함한다.

[0054] 바람직하게는, R^1 은 수소, 단백질생성 아미노산의 측쇄, 및 -OH, -NH₂ 및 -C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^1 및 R^3 은 연결되어 피롤리딘 고리 (프롤린에서 발견되는 바와 같음)를 형성하고;

[0055] R^2 는 수소이다.

[0056] 특정한 실시양태에서, R^2 는 수소이고, R^1 은 수소, 또는 Glu 및, 특히, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이거나; 또는

[0057] R^2 는 수소이고, R^1 및 R^3 은 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0058] 특정한 실시양태에서, R^2 는 수소이고, R^1 은 수소, 또는 Arg, His, Lys 및 Trp (예를 들어 Arg, His 및 Lys)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산의 측쇄이거나; 또는

[0059] R^2 는 수소이고, R^1 및 R^3 은 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0060] 추가 실시양태에서, R^2 는 수소이고, R^1 은 수소, 또는 Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser 및 Asp로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산의 측쇄이거나; 또는

[0061] R^2 는 수소이고, R^1 및 R^3 은 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0062] 바람직하게는, R^2 는 수소이다.

[0063] 본 발명의 특정한 실시양태는

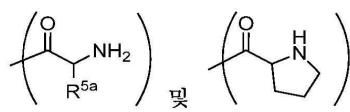
[0064] R^1 이 수소, 또는 Arg, His, Lys 및 Trp (예를 들어, Arg, His 및 Lys)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산의 측쇄이거나; 또는

[0065] R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0066] R^2 는 수소인

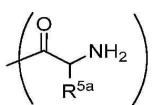
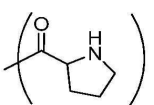
[0067] 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0068] 다른 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬 (예를 들

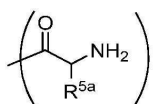
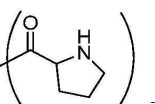
어 메틸 또는 벤질 기),  로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{5a} 는 수소 또는 단백질생성 아미노산의 측쇄이다. 바람직한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 및 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다 (예를 들어, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 메틸

또는 벤질임). 바람직하게는, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다 (예를 들어 R^3 및 R^4 는 둘 다 메틸임).

[0069] 다른 바람직한 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬

(예를 들어, 메틸 또는 벤질 기),  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0070] R^1 및 R^3 은 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고, R^4 는 수소, 1개 이상의

페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] R^{5a} 는 단백질생성 아미노산 (예를 들어 Phe, Val, Lys, Asp 또는 Arg)의 측쇄이다.

[0072] 언급될 수 있는 본 발명의 바람직한 화합물은 R^1 이 수소, 또는 Glu 및 특히 Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val (예를 들어 Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser 및 Asp; 또는 Arg, His, Lys 및 Trp)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이고;

[0073] R^2 가 수소를 나타내고;

[0074] R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 및 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 (예를 들어, 메틸)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

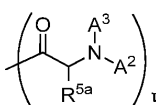
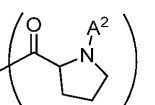
[0075] R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 것인

[0076] 화합물을 포함한다.

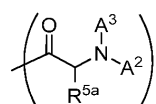
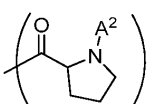
[0077] 언급될 수 있는 본 발명의 다른 바람직한 화합물은 R^2 가 수소를 나타내고;

[0078] R^1 가 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val (예를 들어 Lys, Ala, Ile, Phe, Leu, Ser 및 Asp)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이고;

[0079] R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, 1개 이상의 페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 벤질

기),  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

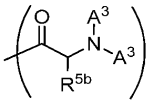
[0080] R^1 및 R^3 이 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고, R^4 가 수소, 1개 이상의

페닐 기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 (예를 들어 메틸 또는 벤질 기),  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0081] R^{5a} 가 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val (예를 들어, Phe, Val, Lys, Asp 및 Arg)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이고;

[0082] A^2 및 A^3 이 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 것인

[0083] 화합물을 포함한다.

[0084] A^2 가  을 나타내는 본 발명의 실시양태에서, R^{5b} 는 바람직하게는 수소, 또는 Glu, Arg, His, Lys, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Asp 및 Val (예를 들어 Phe, Val, Lys, Asp 및 Arg)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질생성 아미노산의 측쇄이고; 각각의 A^3 은 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬 (예를 들어 메틸)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

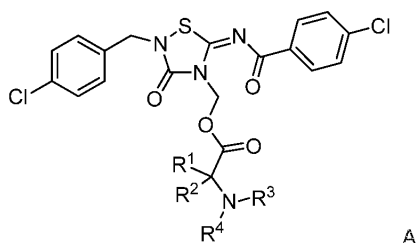
[0085] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 생체내에서 대사되어 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (본원에서 화학식 II의 화합물로 지칭됨)를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 그 밖에도 불구하고 본 발명의 화합물이 화학식 II의 화합물로 전환되는 정확한 메카니즘은 본 발명의 상이한 화합물에 대해 상이할 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본 발명의 화합물은 2 단계로 화학식 II의 화합물로 분해되는 것으로 여겨진다. 먼저 에스테르를 (화학적으로 또는 효소적으로) 가수분해하여 N-히드록시 메틸 중간체 (본원의 다른 곳에서 화학식 III의 화합물로 지칭됨)를 형성한 다음, 그 중간체를 화학식 II의 화합물로 전환시킨다.

[0086] 본 출원인은 일부 화합물은 산성 조건 (예를 들어, 인간 위에 존재할 것으로 예상되는 조건) 하에 보다 신속하게 가수분해되는 반면, 다른 화합물은 보다 알칼리성 조건 (예를 들어, 소장에서의 조건과 유사한 조건) 하에 보다 신속하게 가수분해된다는 것을 발견하였다.

[0087] 산성 조건 하에서보다 알칼리성 조건 (예를 들어, 소장에서의 조건과 유사한 조건) 하에서 보다 신속하게 가수분해되는 본 발명의 화합물은 이들이 추가의 임상 이익을 제공할 수 있다는 점에서 유리할 수 있으며, 예를 들어 이들은 위에서 적절한 전환을 달성할 수 없는 (예를 들어, 요구되는 속도로 또는 요구되는 정도로 전환을 달성할 수 없는) 환자에게 유용할 수 있다. 이러한 환자는 예를 들어 에스테라제 효소의 부적절한 기능으로 고통 받을 수 있다. 또한, 가수분해의 결과로서 형성된 중간체 (즉, 화학식 III의 화합물)는 화학식 II의 화합물에 비해 장에서 보다 용이하게 흡수될 수 있고, 따라서 장에서의 화학식 III의 화합물의 형성은 환자에 대한 최적의 전신 노출을 달성하는 데 유리할 수 있다.

[0088] 본 발명자들은 R^1/R^2 에 친지성 (알킬) 기를 함유하는 본 발명의 화합물이 pH 7.4에서 비교적 높은 안정성을 갖는다는 것을 발견하였다. 상기 pH에서의 안정성은 R^1/R^2 기가 H 또는 $-NH_2$ 함유 아미노산 측쇄 (예를 들어 글리신-기재 또는 리신-기재)인 경우에 더 낮다. 상기 pH에서의 안정성은 R^1/R^2 기 중 하나가 전자 끄는 아미노산 측쇄 (예를 들어 아스파르트산-기재, 아르기닌-기재 또는 글루탐산-기재 측쇄)인 경우에 매우 낮다.

[0089] 이와 관련하여 언급될 수 있는 특정한 화합물은 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

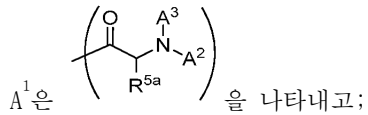


[0090]

[0091] 여기서:

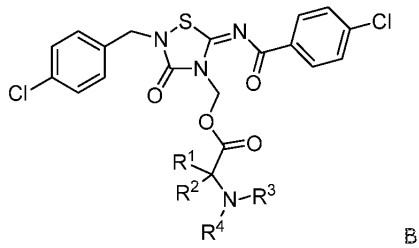
[0092] (i) R^1 은 수소를 나타내고, R^2 는 아스파르트산의 측쇄, 아르기닌의 측쇄 또는 글루탐산의 측쇄를 나타내고, R^3 은 수소 또는 메틸이고, R^4 는 수소 또는 메틸이거나; 또는

[0093] (ii) R^1 , R^2 및 R^3 은 수소를 나타내고, R^4 는 A^1 을 나타내고,



[0095] 여기서 A^2 는 수소 또는 메틸이고, A^3 은 수소 또는 메틸이고, R^{5a} 는 아스파르트산의 측쇄, 아르기닌의 측쇄 또는 글루탐산의 측쇄를 나타낸다.

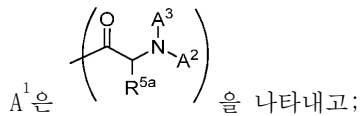
[0096] 이와 관련하여 언급될 수 있는 추가의 화합물은 하기 화학식 B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



[0097] 여기서:

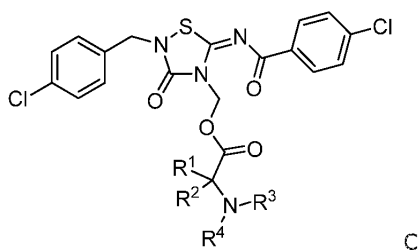
[0099] (i) R^1 은 수소를 나타내고, R^2 는 아스파르트산의 측쇄 또는 아르기닌의 측쇄를 나타내고, R^3 은 수소 또는 메틸이고, R^4 는 수소 또는 메틸이거나; 또는

[0100] (ii) R^1 , R^2 및 R^3 은 수소를 나타내고, R^4 는 A^1 을 나타내고;



[0102] A^2 는 수소 또는 메틸이고, A^3 은 수소 또는 메틸이고, R^{5a} 는 아스파르트산의 측쇄 또는 아르기닌의 측쇄를 나타낸다.

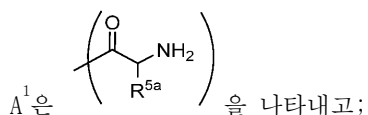
[0103] 이와 관련하여 언급될 수 있는 보다 추가의 특정한 화합물은 하기 화학식 C의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



[0104] 여기서:

[0106] (i) R^1 , R^3 및 R^4 는 수소를 나타내고, R^2 는 아스파르트산의 측쇄, 아르기닌의 측쇄 또는 글루탐산의 측쇄를 나타내거나; 또는

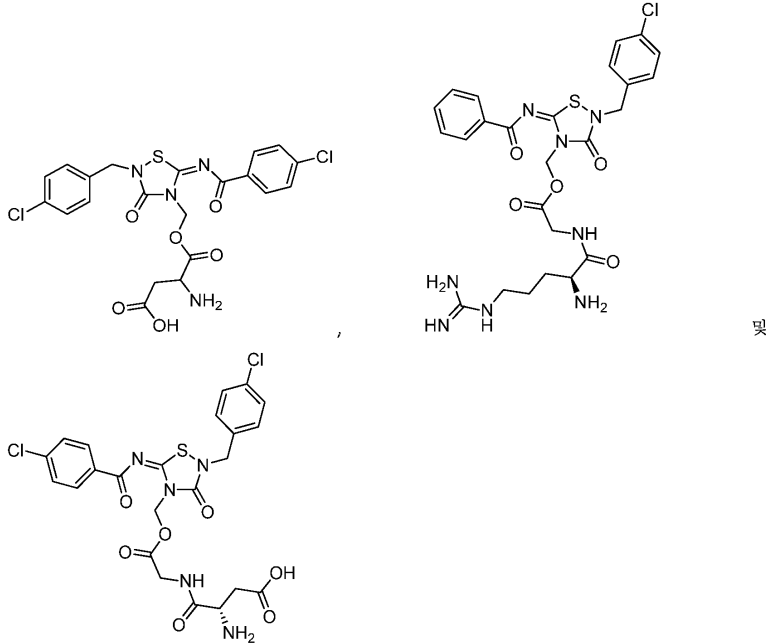
[0107] (ii) R^1 , R^2 및 R^3 은 수소를 나타내고, R^4 는 A^1 을 나타내고,



[0109] R^{5a} 는 아스파르트산의 측쇄, 아르기닌의 측쇄 또는 글루탐산의 측쇄를 나타낸다.

[0110] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 R^2 가 수소이고, R^1 이 아스파르트산의 측쇄이고, 임의로 R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물이다.

[0111] 이와 관련하여 언급될 수 있는 추가의 화합물은 다음과 같다:



[0112]

[0113] 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

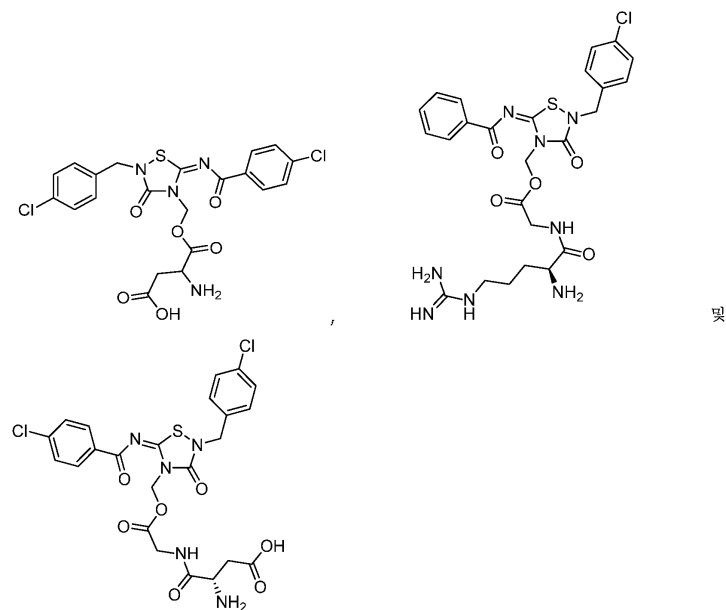
[0114] 추가 실시양태에서, 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 (본원에 제시된 임의의 바람직한 실시양태에 따라 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 포함)에 관한 것이며, 단:

[0115] (i) 화합물은 화학식 A의 화합물이 아니거나; 또는

[0116] (ii) 화합물은 화학식 B의 화합물이 아니거나; 또는

[0117] (iii) 화합물은 화학식 C의 화합물이 아니거나; 또는

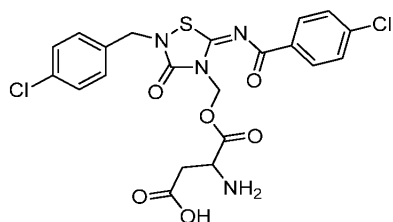
[0118] (iv) 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되지 않거나:



[0119] ; 또는

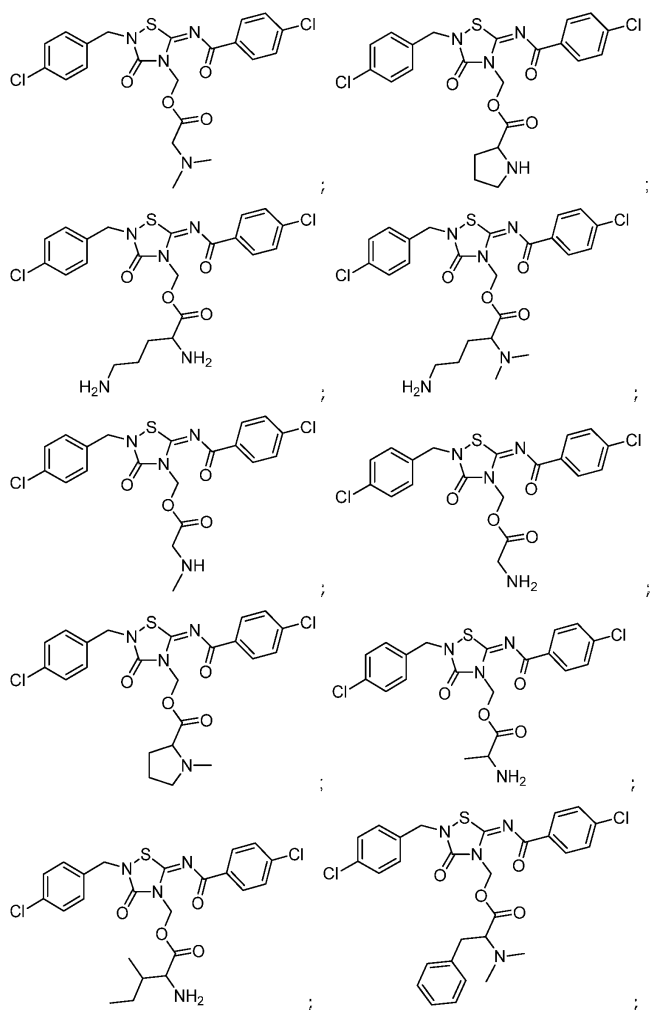
[0120] (v) 화합물은 R^2 가 수소이고, R^1 이 아스파르트산의 측쇄인 화학식 I의 화합물 (임의로 여기서 R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 메틸임)이 아니거나; 또는

[0121] (vi) 화합물은 하기의 것이 아니다:

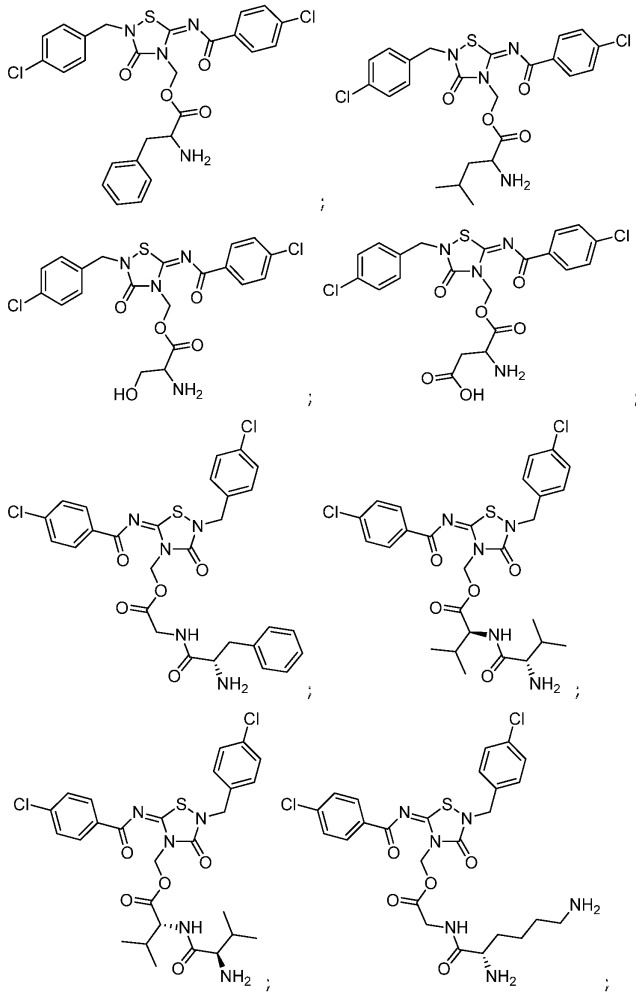


[0122]

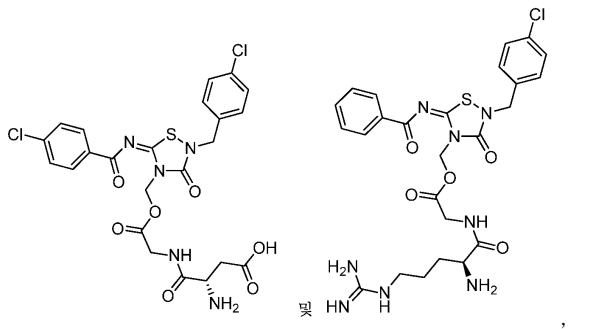
[0123] 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:



[0124]



[0125]



[0126]

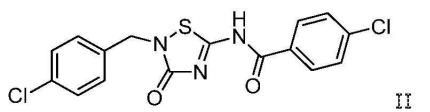
[0127]

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[0128]

본 발명의 화합물은 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 전구약물인 것으로 간주될 수 있으며, 이는 이들이 생체내에서 분해되어 상기 화합물을 형성하는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드는 하기 화학식 II의 화합물로 도시될 수 있다:

[0129]



[0130]

용어 "전구약물"은 경구 또는 비경구 투여 후에 생체내에서 대사되어 약리학적 활성 화합물을 실험적으로-검출 가능한 양으로 및 미리 결정된 시간 내에 (예를 들어 6 내지 24시간의 투여 간격 (즉, 1일 1 내지 4회) 내에) 생성하는 화합물을 지칭한다. 의심을 피하기 위해, 용어 "비경구" 투여는 경구 투여 이외의 모든 투여 형태를 포함한다. 전구약물에 대한 일반적 정보는 예를 들어 문헌 [Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92,

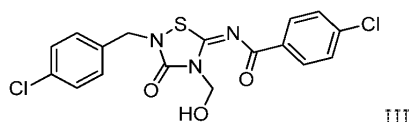
Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

- [0131] 본 발명의 화합물의 투여는 놀랍게도 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 투여 후에 관찰된 생체이용률 및 전신 노출과 비교하여 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용률 및 전신 노출에서 유의한 증가를 유발하는 것으로 밝혀졌다.
- [0132] 약물의 생체이용률은 그 약물 형태로 전신 순환에 도달하는 투여된 용량의 양이다. 충분한 생체이용률은 작용 부위에서 치료 활성 농도를 달성하는 데 중요하다. 생체이용률의 개선 (즉, 증가)은 대상체에게 화합물 (또는 그의 제약 제제)의 투여 후 대상체의 혈액에서 C_{max} 또는 곡선하 면적 (AUC)을 측정함으로써 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제제는 본원에 기재된 요법을 필요로 하는 대상체에서 이러한 요법에 유용하다. 언급될 수 있는 대상체는 동물, 예컨대 포유동물을 포함한다. 언급될 수 있는 특정한 포유동물은, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 말, 개 및 고양이를 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.
- [0133] 용어 " C_{max} " 및 "AUC"는 각각, 본 발명의 문맥에서, (예를 들어 인간 대상체에게) 투여 후 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 피크 혈장 농도 및 본 발명의 화합물 (또는 그의 제제)의 투여 후 그 물질에 대한 농도/시간 곡선의 적분을 지칭하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 의해 널리 이해될 것이다.
- [0134] 본 발명의 화합물의 투여는, 실시예의 데이터에 의해 입증된 바와 같이, 생체내에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 특히 증진된 생체이용률을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 이들 데이터는 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 혈장 노출이 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 투여 후에 관찰된 혈장 노출과 비교하여 본 발명의 화합물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 증가된다는 것을 제시한다.
- [0135] 따라서, 본 발명의 화합물의 투여는 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 투여와 비교하여 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 이와 관련하여, 어구 "생체이용률의 증가"는 본 발명의 화합물의 투여가 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 투여와 비교하여 생체내에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 보다 큰 전신 이용가능한 분율을 생성함을 의미한다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 이용가능한 분율의 증가는 적어도 약 10%, (적어도) 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100% (2배), 약 200% (3배), 약 300% (4배), 약 400% (5배), 약 500% (6배), 약 600% (7배), 약 700% (8배), 약 800% (9배) 또는 약 900% (10배)일 수 있다.
- [0136] 본 발명의 화합물에 의해 제공되는 생체이용률의 개선은 관련 기술분야에 공지된 적합한 방법을 사용하여 입증될 수 있다. 예를 들어, 생체이용률의 개선은 본 발명의 화합물을 투여받는 대상체에 대한 약동학적 데이터 (예를 들어 AUC 데이터)를 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드를 투여받는 대상체에 대한 상응하는 데이터와 비교함으로써 입증될 수 있다.
- [0137] 실시예에 의해 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 산성 조건 하에 (예를 들어 pH 1.2에서) 증진된 안정성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 위를 통한 통과가 필요한 환자에게 경구 투여하기 위한 제약 제제로 제조되기에 적합하다.
- [0138] 본 발명의 화합물은 또한, 실시예에서의 데이터에 의해 입증되는 바와 같이, AMPK를 활성화시키는 데 놀랍게도 효과적인 것으로 밝혀졌다. AMPK 활성화제 (즉, AMPK 효능제)로서, 본 발명의 화합물은 AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 특정한 질환의 치료에 유용할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 화합물은 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드로부터 제조될 수 있다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드는 국제 특허 출원 WO 2011/004162에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있고, 그의 모든 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0140] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술, 예컨대 하기 제공된 실시예에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0141] 화학식 I의 화합물은 문헌에 공지된 방법과 유사하게, 또는 표준 기술에 따른 통상의 합성 절차에 의해, 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용가능한 출발 물질로부터 수득할 수 있다. 이와 관련하여, 통상의 기술자는 특히 문헌 ["Comprehensive Organic Synthesis" by B. M. Trost 및 I. Fleming, Pergamon Press, 1991]을 참조할 수 있다.

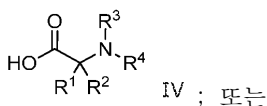
[0142] 예를 들어, 적합한 염기 (예를 들어 4-디메틸아미노피리딘), 적합한 아미드 커플링제 (예를 들어 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드) 및 적합한 용매 (예를 들어 테트라히드로푸란)의 존재 하에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차에 따라, 하기 반응을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조 방법이 제공된다:

[0143] (i) 하기 화학식 III의 화합물과



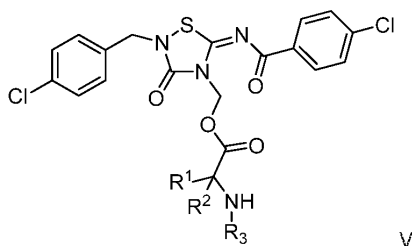
[0144]

[0145] 하기 화학식 IV의 화합물의 반응:



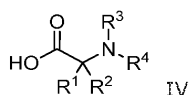
[0146]

[0147] (ii) 하기 화학식 V의 화합물과



[0148]

[0149] 하기 화학식 IV의 화합물의 반응:



[0150]

[0151] 여기서 R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고, R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같거나 또는 독립적으로 적합한 보호기 (예를 들어 Boc)를 나타낸다.

[0152] 의심을 피하기 위해, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 본원에 기재된 방법은 화학식 III의 화합물을 3종 이하 (예를 들어 2종)의 화학식 IV의 화합물과 순차적 방식으로 반응시키는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 포함한다:

[0153] (i) 본원에 기재된 방법에 따라 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계;

[0154] (ii) 임의로 하나 이상의 탈보호 단계를 수행하는 단계;

[0155] (iii) 본원에 기재된 방법에 따라 단계 (i) 또는 단계 (ii)의 생성물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계;

[0156] (iv) 임의로 하나 이상의 탈보호 단계를 수행하는 단계;

[0157] (v) 임의로, 단계 (iii) 또는 단계 (iv)의 생성물을 본원에 기재된 방법에 따라 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계; 및

[0158] (vi) 임의로 하나 이상의 탈보호 단계를 수행하는 단계.

[0159] 상기 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 각각의 단계 (i), (iii) 및 (v)에서 동일하거나 상이할 수 있다.

- [0160] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 상기 및 하기에 기재된 방법에서, 중간체 화합물의 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물에서 R^3 및 R^4 중 1개는 수소를 나타낼 수 있고 다른 것은 적합한 보호기 (예를 들어 Boc)를 나타낼 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 상기 언급된 반응 전 또는 후에 수행될 수 있다.
- [0161] 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 하기 기재된 바와 같은 기술에 따라 제거될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 보호된 화합물/중간체는 표준 탈보호 기술을 사용하여 비보호된 화합물로 화학적으로 전환될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)]에 충분히 기재되어 있다.
- [0162] 따라서, 화학식 I의 화합물을 형성하기 위해 사용될 수 있는 구체적 변환 단계는 탈보호 단계, 예컨대 산의 존재 하에서의 반응에 의한 N-Boc 보호기의 탈보호를 포함하거나, 또는 실릴 에테르로서 보호된 히드록시기 (예를 들어 tert-부틸-디메틸실릴 보호기)는 산 또는 플루오라이드 이온의 공급원과의 반응에 의해, 예를 들어 시약 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)를 사용함으로써 탈보호될 수 있다.
- [0163] 화학식 III의 화합물은 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용가능한 출발 물질로부터 표준 기술에 따라 통상의 합성 절차에 의해 수득할 수 있다. 예를 들어, 화학식 III의 화합물 (실시예에서 화합물 2로 지칭됨)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차에 따라 적합한 염기 (예를 들어, 트리에틸아민) 및 적합한 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드)의 존재 하에 화학식 II의 화합물과 포름알데히드의 반응에 의해 제조될 수 있다.
- [0164] 마찬가지로, 화학식 II의 화합물 (즉, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드; 실시예에서 화합물 1로 지칭됨)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술, 예를 들어 국제 특허 출원 번호 WO 2011/004162에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0165] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용가능한 출발 물질로부터 본원에 예시된 합성 절차에 의해 화학식 V의 화합물을 수득할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0166] 본 발명의 화합물은 그의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있고, 필요한 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 통상의 기술을 사용하여 정제될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조 방법은 최종 단계로서 본 발명의 화합물의 단리 및 임의로 정제를 포함할 수 있다.
- [0167] 제약 제제
- [0168] 본원에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다양한 의학적 장애 또는 상태를 치료하기 위한 치료제로서 유용하다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 그를 필요로 하는 대상체에게 제약 제제의 형태로 투여될 것이다.
- [0169] 본 발명의 제2 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)을 포함하는 제약 제제가 제공된다. 이러한 제제는 본원에서 본 발명의 제제로 지칭된다. 본 발명의 제1 측면과 관련하여 본원에 기재된 모든 실시양태 및 그의 특정한 특색은 본 발명의 제2 측면과 관련하여 본원에 개시된다.
- [0170] 본 발명의 제2 측면의 제약 제제는 표준 및/또는 허용되는 제약 실시예에 따라 제조될 수 있다.
- [0171] 본 발명의 제2 측면의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)은 제제에 존재하는 유일한 활성 제약 성분이다. 본 발명의 제2 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)은 1종 이상의 다른 활성 제약 성분과 함께 제제 중에 존재하거나, 또는 1종 이상의 다른 활성 제약 성분과의 조합 요법의 일부로서 투여될 수 있다.
- [0172] 본 발명의 제2 측면의 제제는 일반적으로 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물) 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 혼합물로서 제공될 것이다. 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제는 표준 제약 실시예에 따라 의도된 투여 경로와 관련하여 선택될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 부형제는 바람직하게는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성이고, 바람직하게는 사용 조건 하에 유해한 부작용 또는 독성을 갖지 않는다. 적합한 제약 제제는, 예를 들어 문헌 [Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995)]에서 찾아볼 수 있다. 약물 전달 방법의 간단한 검토는 또한 예를 들어 문헌 [Langer, Science 249, 1527 (1990)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0173] 예를 들어, 본 발명의 제제는 윤활제, 결합제, 충전제, 계면활성제, 희석제, 부착방지제, 코팅, 향미제,

착색제, 활택제, 보존제, 감미제, 봉해제, 흡착제, 완충제, 항산화제, 킬레이트화제, 용해 증진제, 용해 지연제 및/또는 습윤제를 함유할 수 있다.

[0174] 언급될 수 있는 특정한 제약상 허용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스, 락토스 1수화물, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 무수 락토스, 인산이칼슘, 만니톨, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스, 포비돈, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 활석, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 술페이트, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 프로필렌 글리콜, 이산화티타늄, 히프로멜로스 프탈레이트, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 오파드라이(Opadry)® I, 오파드라이® II를 포함한다.

[0175] 경구 투여를 위한 본 발명의 화합물의 제약 제제의 제조에서, 본 발명의 화합물은 상기 열거된 제약 부형제 중 1종 이상과 함께 또는 개별적으로 혼합될 수 있다.

[0176] 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물은 펠릿 또는 과립으로 가공되거나, 또는 정제로 압축될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 제제는 경구 투여를 위한 정제, 미니-정제, 블록, 펠릿, 입자, 과립 또는 분말의 형태로 제공되는 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물은 또한 피하 또는 근육내 전달에 적합한 형태, 예컨대 투여 전에 적합한 유체에서의 재구성에 적합한 주사가능한 용액 또는 동결-건조된 분말로 제공될 수 있다.

[0177] 통상의 기술자는 본원에 기재된 제제가 전신으로 작용할 수 있고, 따라서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 적합한 기술을 사용하여 그에 따라 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 기재된 바와 같은 제제는 통상적으로 적합한 제약상 허용되는 투여 형태로 경구로, 피하로 또는 근육내로 투여될 것이다. 본 발명의 제2 측면의 제약 제제는 바람직하게는, 특히 본 발명의 화합물에 대해 관찰된 산성 조건 하에서의 증진된 안정성의 관점에서, 경구 제약 제제이다.

[0178] 본 발명의 제제는 캡슐의 형태로 경구 투여를 위해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)을 단독으로, 임의로 적합한 비히클, 예를 들어 식물성 오일, 지방 등과 함께 함유하는 캡슐, 예컨대 연질 젤라틴 캡슐이 제조될 수 있다. 유사하게, 경질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)을 단독으로, 또는 고체 분말화 성분, 예컨대 디사카라이드 (예를 들어 락토스 또는 사카로스), 알콜 당 (예를 들어 소르비톨 또는 만니톨), 식물성 전분 (예를 들어 감자 전분 또는 옥수수 전분), 폴리스카라이드 (예를 들어 아밀로펙틴 또는 셀룰로스 유도체) 또는 젤화제 (예를 들어 젤라틴)와 조합하여 함유할 수 있다.

[0179] 본 발명의 특정한 제약 제제는, 예를 들어 경구 투여를 위한 캡슐 또는 정제의 형태로 제공되는 것들을 언급할 수 있는 제제를 포함한다.

[0180] 언급될 수 있는 제약 제제는 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)이 제제의 적어도 1 중량% (또는 적어도 10 중량%, 적어도 30 중량% 또는 적어도 50 중량%) 및 제제의 99 중량% 이하인 총량으로 존재하는 것을 포함한다. 제약 제제의 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물) 대 성분 전체 (즉, 본 발명의 화합물 및 모든 제약 부형제, 예를 들어 아주반트, 회석제 및 담체)의 중량비는 적어도 1:99 (또는 적어도 10:90, 적어도 30:70 또는 적어도 50:50) 및 99:1 이하이다.

[0181] 본원에 사용된 "치료 유효량", "유효량" 및 "투여량"은 치료 및/또는 유익한 효과일 수 있는 목적하는 임상 효과를 생성하기에 충분한 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)의 양을 지칭한다. 유효량 또는 유효 투여량은 대상체 (예를 들어 인간)의 연령 또는 일반적 상태, 치료될 상태의 중증도, 투여되는 특정한 작용제, 치료 지속기간, 임의의 공동 치료의 성질, 사용되는 제약상 허용되는 부형제, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 지식 및 숙련도 내의 기타 인자에 따라 달라질 것이다. 적절한 경우에, 임의의 개별 경우에서 "치료 유효량", "유효량" 또는 "투여량"은 관련 텍스트 및 문헌을 참조함으로써 및/또는 상용 실험을 사용함으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체에게 일부 이익이 제공되는 한, 치료 효과가 완전하거나 치유적일 필요는 없다는 것을 인지할 것이다.

[0182] 통상의 기술자는 본 발명의 화합물 및 그의 제제가 다양한 용량으로 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 제제에 의해) 투여될 수 있으며, 적합한 용량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정된다는 것을 이해할 것이다. 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)의 총 투여량은 1일에 약 1 밀리그램 (mg/일) 내지 약 3000 mg/일, 약 2 mg/일 내지 약 2000 mg/일, 또는 약 5 mg/일 내지 약 1000 mg/일 (예를 들어 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일)의 범위일 수 있

다. 이러한 투여량은, 예를 들어 본 발명의 제2 측면의 제제의 경구 투여량일 수 있다. 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물)이 근육내로 또는 피하로 투여되는 경우에, 통상의 기술자는 투여량이 그에 따라 조정되어야 함을 인지할 것이다.

[0183] 경구로 투여되는 경우에, 이러한 제제를 사용한 치료는 약 1 mg 내지 약 3000 mg의 본 발명의 화합물, 예를 들어 약 2 mg 내지 약 2000 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 10 mg 내지 약 500 mg)의 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 용량 제제의 투여를 포함할 수 있다. 유리하게는, 치료는 본 발명의 화합물을 단일 1일 용량을 사용하여 (예를 들어 상기 제제를 함유하는 하나 이상의 캡슐의 형태로) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다 (예를 들어 본원에 기재된 용량과 관련하여 1일 2회, 예컨대 1일 2회 100 mg, 250 mg, 500 mg 또는 1000 mg의 용량). 숙련된 의사는 투여량이 대상체마다 달라질 것임을 인지할 것이다.

[0184] 특정한 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 본 발명의 화합물의 1일 용량은 약 1 내지 약 3000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 1000 mg의 범위이다.

[0185] 측정가능한 값, 예컨대 화합물의 양, 용량, 시간, 온도 등을 지칭하는 경우에 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 양의 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5% 또는 심지어 0.1%의 변동을 지칭한다. 각 경우에, 이러한 용어는 표기 "± 10%" 등으로 (또는 관련 값에 기초하여 계산된 특정 양의 변동을 나타냄으로써) 대체될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 각 경우에, 이러한 용어는 삭제될 수 있는 것으로 고려된다.

[0186] 의심을 피하기 위해, 본 발명의 문맥에서 대상체, 특히 인간 대상체에게 투여되는 용량은 합리적인 기간에 걸쳐 대상체에서 치료 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 정확한 용량 및 조성의 선택 및 가장 적절한 전달 요법이 또한 특히 제제의 약리학적 특성, 치료될 상태의 성질 및 중증도, 및 수용자의 신체 상태 및 정신 예민도, 뿐만 아니라 특정한 화합물의 효력, 치료될 대상체의 연령, 상태, 체중, 성별 및 반응, 및 질환의 병기/중증도에 의해 영향을 받을 것임을 인지할 것이다.

[0187] 임의의 경우에, 의료 진료의 또는 다른 통상의 기술자는 개별 대상체에 가장 적합할 실제 투여량을 상용적으로 결정할 수 있을 것이다. 상기 언급된 투여량은 평균 사례의 예시이며; 물론 보다 높거나 보다 낮은 투여량 범위가 유리한 개별 경우가 있을 수 있고, 이러한 경우는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0188] 의학적 용도

[0189] 본원에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 제약으로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 보유하고/거나, 경구 또는 비경구 투여 후 신체에서 대사되어 약리학적 활성을 보유하는 화합물을 형성하기 때문에 유용하다.

[0190] 따라서, 본 발명의 제3 측면에 따르면, 의약에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 (즉, 본 발명의 제1 측면에 정의된 바와 같은 화합물) 또는 본 발명의 제2 측면에 대해 정의된 바와 같은 제약 제제가 제공된다. 의심을 피하기 위해, 본 발명의 제1 측면에 정의된 바와 같은 화합물에 대한 언급은 화학식 I의 화합물 (그의 모든 실시양태 포함) 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물에 대한 언급을 포함한다.

[0191] 본 발명의 화합물 (즉, 본 발명의 제1 측면에 정의된 바와 같은 화합물) 및 그를 함유하는 제제는 AMP-활성화 단백질 키나제 (AMPK)의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태를 치료하는 데 특히 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 제4 측면에서, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 제제가 제공된다.

[0192] 유사하게, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 제제의 용도가 제공된다. 본 발명의 추가의 대안적 제4 측면에서, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어 인간)에게 본 발명의 화합물 (또는 상기 화합물을 포함하는 제제)을 투여하는 것을 포함하는, AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0193] 'AMPK를 활성화시킨다'는 것은 본 발명에서, AMPK-α (AMPK-알파) 서브유닛의 Thr-172 모이어티의 인산화의 정상 상태 수준이 화학식 I의 화합물 또는 그의 활성 대사물 (예를 들어 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드)의 부재 하의 인산화의 정상 상태 수준과 비교하여 증가된다는 것을 의미한다. 대안적으로 또는 추가로, 이는 본 발명에서, AMPK의 임의의 다른 단백질 하류, 예컨대 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC)의 인산화의 보다 높은 정상 상태 수준이 존재함을 의미한다.

- [0194] 용어 "AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태"는 심혈관 질환 (예컨대 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 당뇨병 (예컨대 제2형 당뇨병), 인슐린 저항성, 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 포함), 자가면역 질환, 골다공증, 장 질환, 및 비만 또는 심혈관 질환과 연관된 고인슐린혈증을 포함하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. AMPK의 활성화에 의해 호전될 수 있는 다른 질환 또는 상태는 고인슐린혈증 및 연관된 상태, 섬유증이 역할을 하는 상태/장애, 성 기능장애 및 신경변성 질환을 포함한다.
- [0195] 용어 "암"은 침습, 증식을 통한 인접 조직 내로의 직접 성장에 의해 또는 전이에 의한 원위 부위 내로의 이식에 의해, 세포의 비제어된 분열 및 이들 세포가 다른 조직을 침습하는 능력을 특징으로 하는 장애 부류 내의 1종 이상의 질환을 포함하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. "증식"은 본 발명에서 암 세포의 수 및/또는 크기의 증가를 포함한다. "전이"는 본 발명에서 대상체의 신체 내의 원발성 종양 부위로부터 대상체의 신체 내의 하나 이상의 다른 영역 (여기서 세포는 이어서 속발성 종양을 형성할 수 있음)으로의 암 세포의 이동 또는 이주 (예를 들어 침습성)를 의미한다.
- [0196] 따라서, 본 발명의 화합물은 모든 종양 (비-고형 및, 바람직하게는, 고형 종양, 예컨대 기관과 무관하게 암종, 선종, 선암종, 혈액암)을 비롯한 임의의 암 유형의 치료에 사용하기에 적합할 수 있다. 예를 들어, 암 세포는 유방, 담관, 뇌, 결장, 위, 생식 기관, 갑상선, 조혈계, 폐 및 기도, 피부, 담낭, 간, 비인두, 신경 세포, 신장, 전립선, 림프선 및 위장관의 암 세포로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 암은 결장암 (결장직장 선종 포함), 유방암 (예를 들어 폐경후 유방암), 자궁내막암, 조혈계의 암 (예를 들어 백혈병, 림프종 등), 갑상선암, 신장암, 식도 선암종, 난소암, 전립선암, 췌장암, 담낭암, 간암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 암은 결장암, 전립선암, 특히 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 암이 비-고형 종양인 경우에, 이는 바람직하게는 조혈 종양, 예컨대 백혈병 (예를 들어 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL))이다. 바람직하게는, 암 세포는 유방암 세포이다.
- [0197] 용어 "당뇨병" (즉, 진성 당뇨병)은 제1형 (인슐린-의존성) 당뇨병 및 제2형 (인슐린-비의존성) 당뇨병 둘 다를 지칭하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이며, 이들 둘 다는 글루코스 항상성의 기능 부전을 수반한다. 본 발명의 화합물 및 그의 제제는 제1형 당뇨병 및/또는 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기에 특히 적합할 수 있다. 본 발명의 화합물은 제2형 당뇨병의 치료에 특히 적합하다.
- [0198] 당뇨병의 치료에 유용할 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 또한 당뇨병성 신장 질환 (즉, 당뇨병성 신병증)의 치료에 적합하다. "당뇨병성 신장 질환"은 당뇨병에 의해 유발된 신장 손상을 지칭하고, 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병의 심각한 합병증이다. 당뇨병성 신장 질환은 혈액으로부터 폐기물을 제거하여 소변으로서 배출되는 신장의 능력에 영향을 미치고, 신부전으로 이어질 수 있다.
- [0199] 더욱이, 본 발명의 화합물은 또한 제2형 당뇨병의 부재 하에 만성 신장 질환을 비롯한 만성 신장 질환을 치료하는 데 적합하다. "만성 신장 질환"은 시간 경과에 따른 신장 기능의 점진적 상실을 특징으로 하는 상태이다. 만성 신장 질환은 통상적으로 신장에 영향을 미치는 하나 이상의 다른 질환 또는 상태, 예컨대 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤, 신장 감염, 사구체신염, 다낭성 신장 질환, 소변 흐름에서의 요로 차단, 폐쇄 및 장기간 의학 사용의 결과로서 발생한다.
- [0200] 용어 "고인슐린혈증 또는 연관 상태"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고인슐린혈증, 제2형 당뇨병, 글루코스 불내성, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 이상지혈증, 소아기에서의 고인슐린증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 비만, 지방간 상태, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 뇌혈관 상태 예컨대 졸중, 전신 홍반성 루푸스, 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병 및 다낭성 난소 증후군을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 다른 질환 상태는 진행성 신질환, 예컨대 만성 신부전을 포함한다.
- [0201] 특히, 본 발명의 화합물 및 그의 제제는 고인슐린혈증과 연관된 비만 및/또는 고인슐린혈증과 연관된 심혈관 질환의 치료에 사용하기에 적합할 수 있다.
- [0202] 본 발명의 화합물 및 그의 제제는 또한 고인슐린혈증과 연관되지 않은 심혈관 질환, 예컨대 심부전의 치료에 사용하기에 적합할 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물 및 그의 제제는 또한 고인슐린혈증과 연관되지 않은 비만의 치료에 사용하기에 적합할 수 있다. 의심을 피하기 위해, AMPK 활성화가 유익할 수 있는 비만 및/또는 심혈관 질환 (예컨대 심부전)의 치료가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

- [0203] 섬유증이 역할을 하는 상태/장애는 반흔 치유, 켈로이드, 경피증, 폐 섬유증 (특발성 폐 섬유증 포함), 신원성 전신 섬유증, 및 심혈관 섬유증 (심내막심근 섬유증 포함), 전신 경화증, 간 경변증, 안구 황반 변성, 망막 및 유리체 망막병증, 크론병/염증성 장 질환, 수술후 반흔 조직 형성, 방사선 및 화학요법-약물 유발 섬유증, 및 심혈관 섬유증을 포함한다 (이에 제한되지는 않음).
- [0204] 본 발명의 화합물은 또한 성 기능장애의 치료 (예를 들어 발기 기능장애의 치료)에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 염증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0205] 언급될 수 있는 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, 폴리글루타민 장애, 예컨대 척수 및 연수성 근육 위축 (SBMA), 치상핵적핵 및 담창구시상하핵 위축 (DRPLA), 및 다수의 척수소뇌성 운동실조 (SCA)를 포함한다.
- [0206] 본 발명의 화합물은 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 치료에 유용할 수 있다.
- [0207] 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 간에서의 트리글리세리드 형태의 과다 지방 축적 (지방증) (조직학적으로 간 세포의 5% 초과 축적으로서 지정됨)으로 정의된다. 이는 선진국에서 가장 흔한 간 장애이고 (예를 들어, 미국 성인 중 약 30%에 영향을 미침), 대부분의 환자는 무증상이다. 치료하지 않고 방치하면, 상태는 점진적으로 악화될 수 있고, 궁극적으로 간 경변증으로 이어질 수 있다. NAFLD는 비만 환자에서 특히 보편적이며, 약 80%가 질환을 갖는 것으로 생각된다.
- [0208] NAFLD는 환자의 알콜 소비가 주요 원인 인자로 간주되지 않는 것으로 진단될 수 있다. 지방간 질환을 "알콜 관련되지 않음"으로 진단하기 위한 전형적인 역치는 여성 대상체의 경우 20 g 미만 및 남성 대상체의 경우 30 g 미만의 1일 소비이다.
- [0209] NAFLD와 연관된 특정한 질환 또는 상태는 대사 상태, 예컨대 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 무베타지단백 혈증, 글리코겐 축적 질환, 웨버-크리스찬병, 임신의 급성 지방간 및 지방이영양증을 포함한다. 지방간 질환과 관련된 다른 비-알콜 관련 인자는 영양실조, 총 비경구 영양, 중증 체중 감소, 영양재개 증후군, 공장회장 우회술, 위 우회술, 다낭성 난소 증후군 및 게실증을 포함한다.
- [0210] 비-알콜성 지방간염 (NASH)은 NAFLD의 가장 공격적인 형태이고, 과다 지방 축적 (지방증)이 간의 염증을 동반하는 상태이다. 진행된 경우에, NASH는 간에서 반흔 조직의 발생 (섬유증) 및 결국 간경변증으로 이어질 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 NAFLD 및 염증의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 NASH의 치료에 유용하다. 따라서, 추가 실시양태에서, 치료는 비-알콜성 지방간염 (NASH)의 치료이다.
- [0211] AMPK 활성화제 화합물 (예컨대 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (즉 화학식 II의 화합물))은 통증을 치료할 수 있는 것으로 제시된 바 있고 (Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839 and Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651), 이러한 화합물은 진통제인 것으로 간주될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 AMPK를 활성화시킬 수 있거나, 또는 생체내에서 대사되어 공지된 AMPK 활성화제 화합물을 형성하기 때문에, 본 발명의 화합물은 통증의 치료에 유용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 중증 통증, 만성 통증을 갖는 환자의 치료에 유용하거나 또는 수술 후 통증의 관리에 유용할 수 있다.
- [0212] 오피오이드-기반 요법, 예컨대 오피오이드 진통제는 중증, 만성 압 통증, 급성 통증 (예를 들어 수술 및 돌발 통증으로부터의 회복 동안)을 치료하는 데 사용되고, 만성, 비-약성 통증의 관리에서 그의 사용이 증가하고 있다. 그러나, 통증을 치료하기 위한 오피오이드-기반 요법의 사용 증가는 오피오이드 의존성 (예를 들어 오피오이드 중독)의 증가를 초래하였다. AMPK 활성화제로서, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 오피오이드-기반 요법 대신에 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 오피오이드 중독을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0213] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 특정한 자가면역 질환은 크론병/염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스 및 제1형 당뇨병을 포함한다.
- [0214] 언급되어야 하는 특정한 장 질환은 크론병/염증성 장 질환 및 위장관의 암을 포함한다.
- [0215] 통상의 기술자는 특정한 상태의 "치료" (또는, 유사하게, 그 상태를 "치료하는 것")에 대한 언급이 의학 분야에서 그의 통상의 의미를 취할 것임을 이해할 것이다. 특히, 상기 용어는 상태와 연관된 하나 이상의 임상 증상을 갖거나 그에 걸리기 쉬운 대상체를 담당하는 의사에 의해 판단되는 바와 같이, 이러한 증상의 중증도 및/또

는 발생 빈도의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0216] 통상의 기술자는 이러한 치료 또는 예방이 그를 필요로 하는 대상체에서 수행될 것임을 이해할 것이다. 이러한 치료 또는 예방에 대한 대상체의 필요성은 상용 기술을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 평가될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 본 발명의 화합물의 "필요한 대상체"는 AMPK의 활성화에 의해 호전되는 장애 또는 상태를 앓고 있는 대상체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "장애" (및, 유사하게, 용어 상태, 질병, 의료 문제 등)는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0217] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본 발명의 화합물의 투여는 전신 순환에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용률을 증진시키는 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제제의 투여는 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드를 포함하는 제제의 투여와 비교하여 특정 환경 하에 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 혈장 농도의 대략 10배 증가를 제공하는 것으로 나타났다.

[0218] 본 발명의 화합물 (및 그의 제제)은, 상기 언급된 적응증에 사용하기 위한 것이든 아니든, 선행 기술에 공지된 다른 요법보다 더 효과적이고/거나, 덜 독성이고/거나, 더 오래 작용하고/거나, 더 강력하고/거나, 더 적은 부작용을 생성하고/거나, 더 용이하게 흡수되고/거나, 더 우수한 약동학적 프로파일 (예를 들어, 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 클리어런스)을 갖고/거나, 다른 유용한 약리학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 생체내에서 보다 효과적이고/거나 유리한 특성을 나타낸다는 이점을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0219] 하기 도면은 본 발명의 개념의 다양한 측면을 예시하기 위해 제공되며, 본원에 명시되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다.

도 1은 화합물 3이 용량-의존성 방식으로 AMPK의 인산화를 증가시킨다는 것을 입증하는 웨스턴 블롯 이미지를 제시한다.

도 2는 화합물 1 및 화합물 3을 사용한 경구 약동학적 연구의 비교 결과를 나타낸다.

도 3은 화합물 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 및 17을 사용한 경구 약동학적 연구의 비교 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0220] 실시예

[0221] 본 발명은 하기 비제한적 실시예에서 보다 상세히 설명된다.

[0222] 하기 기재된 반응식은 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 방법론의 일반적 설명을 제공하도록 의도된다. 본원에 제공된 실시예는 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 이러한 화합물 및 중간체의 제조를 예시하기 위해 제공되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0223] 본 발명의 화합물을 합성하는 데 이용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 문헌, 예를 들어 문헌 [Houben-Weyl "Science of Synthesis" volumes 1-48, Georg Thieme Verlag] 및 그의 후속 버전에 기재된 절차에 의해 상용적으로 제조될 수 있다.

[0224] 반응은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 적합한 용매 또는 희석제 또는 그의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 또한 필요한 경우에 산 또는 염기의 존재 하에, 냉각 또는 가열 하에, 예를 들어 약 -30℃ 내지 약 150℃의 온도 범위에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도 범위에서, 보다 특히 실온 내지 약 80℃의 온도 범위에서, 개방 또는 폐쇄 반응 용기에서 및/또는 불활성 기체, 예를 들어 질소의 분위기 하에 수행된다.

[0225] 약어

[0226] 본원에 사용된 약어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지될 것이다. 특히, 하기 약어가 본원에 사용될 수 있다.

[0227] AUC: 농도-시간 곡선하 면적

[0228]	aq: 수성
[0229]	b.w.: 체중
[0230]	C _{max} : 피크 혈장 농도
[0231]	d: 이중선
[0232]	DCC: N,N'-디시클로헥실카르보디이미드
[0233]	DCM: 디클로로메탄
[0234]	DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
[0235]	DMSO: 디메틸설폭시드
[0236]	eq.: 당량
[0237]	ESI: 전기분무 이온화
[0238]	Et ₃ N: 트리에틸아민
[0239]	EtOH: 에탄올
[0240]	g: 그램
[0241]	h: 시간
[0242]	HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
[0243]	LC: 액체 크로마토그래피
[0244]	LCMS: 액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정법
[0245]	LC-MS/MS: 액체 크로마토그래피 - (탠덤) 질량 분광측정법
[0246]	LLOQ: 정량 하한치
[0247]	m: 다중선
[0248]	MeOH: 메탄올
[0249]	MeOD: 메탄올-d ₄
[0250]	Min: 분
[0251]	mL: 밀리리터
[0252]	MRT: 평균 체류 시간
[0253]	ND: 검출되지 않음
[0254]	NMR: 핵 자기 공명
[0255]	RT: 실온
[0256]	s: 단일선
[0257]	T _{1/2} : 반감기
[0258]	TBDMS-Cl: tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0259]	T _{max} : 피크 혈장 농도에 도달하는 시간
[0260]	THF: 테트라히드로푸란

[0261] 기기 조건

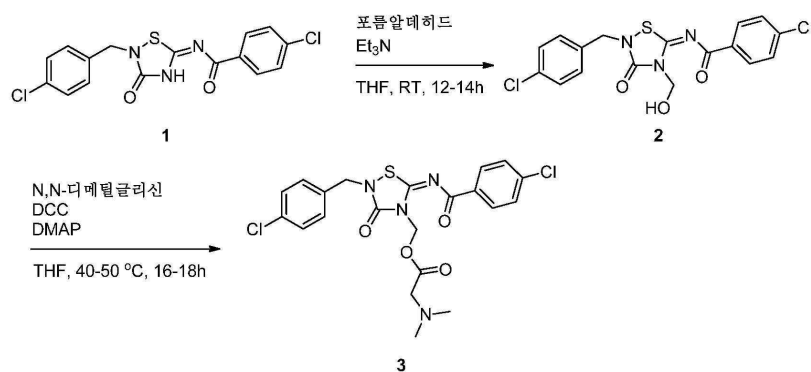
LC 파라미터

칼럼:	에질런트 조르박스(Agilent Zorbax) SB-C8, 50 x 4.6 mm, 350 μ m
이동상:	5 mM 아세트산암모늄:메탄올, 0.1% 포름산 함유 (15:85 v/v)
분리 모드:	등용매
유량:	0.800 mL/min
주입 부피:	2 μ L
오토 샘플러 온도:	4 °C
칼럼 오븐 온도:	40 °C
LC-MS/MS	시마즈(Shimadzu) LCMS-8045
공급원	ESI
극성	양성
분석물 (화합물 1)의 m/z	379.800 > 89.100
내부 표준 (와파린)의 m/z	309.100 > 251.100

[0262]

[0263] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 기재될 것이며, 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0264] 실시예 1: 디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일메틸 에스테르 (화합물 3)의 제조



[0265]

[0266] 화합물 1: 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드

[0267] 화합물 1을 WO 2011/004162에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0268] 화합물 2: 4-클로로-N-{2-[(4-클로로페닐)메틸]-4-(히드록시메틸)-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-5-일리덴}벤즈아미드

[0269] THF (2.0 L) 중 화합물 1 (100 g, 0.26 mol)의 교반 용액에 Et₃N (150 mL, 1.05 mol)에 이어서 37% 포름알데히드 (85 mL, 1.05 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 내지 14시간 동안 교반하였다.

[0270] 이어서 반응 혼합물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 수득된 조 물질을 톨루엔 (2 x 100 mL)으로 처리하고, 감압 하에 35 내지 40°C에서 건조시켜 화합물 2를 백색 고체 (103 g, 95.5% 수율)로서 수득하였다.

[0271] 화합물 3: 디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일메틸 에스테르

[0272] THF (2.0 L) 중 N,N-디메틸글리신 (50.3 g, 0.48 mol)의 교반 용액에 DMAP (8.93 g, 0.07 mol) 및 DCC (100.6 g, 0.48 mol)를 첨가하였다. 10분 후, 화합물 2 (200 g, 0.49 mol)를 30분에 걸쳐 4개의 배치로 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 내지 50°C에서 16 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30 °C로 냉각시키고, THF (200 mL)로 세척하면서 셀라이트(Celite)®를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 수득한 조 물질을 실온에서 30분 동안 MeOH (300 mL)로 슬러리화하고, MeOH (50 mL)로 세척하면서 여과하였다. 수집된 고체를 감압 하에 35 내지 40°C에서 건조시켜 화합물 3을 백색 고체 (102 g, 42% 수율)로서 수득하였다.

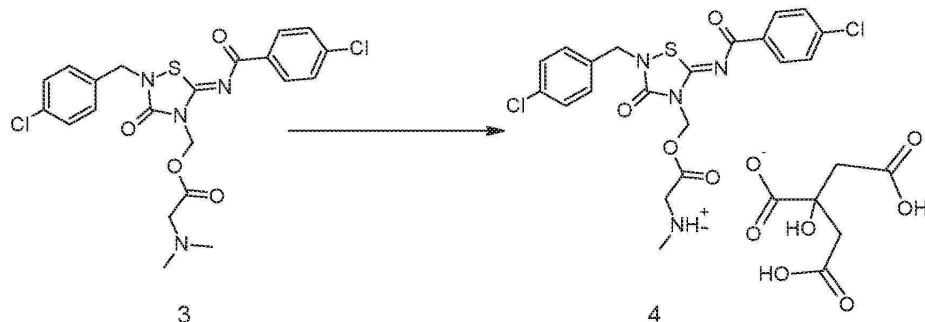
[0273] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.20 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 7.40 (dd,

4H), 7.63 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

LCMS: 495.2 [M+H].

HPLC: 8.57분에서 96.3% 순도.

실시예 2: 디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일메틸 에스테르 (화합물 3)의 시트르산 염의 제조



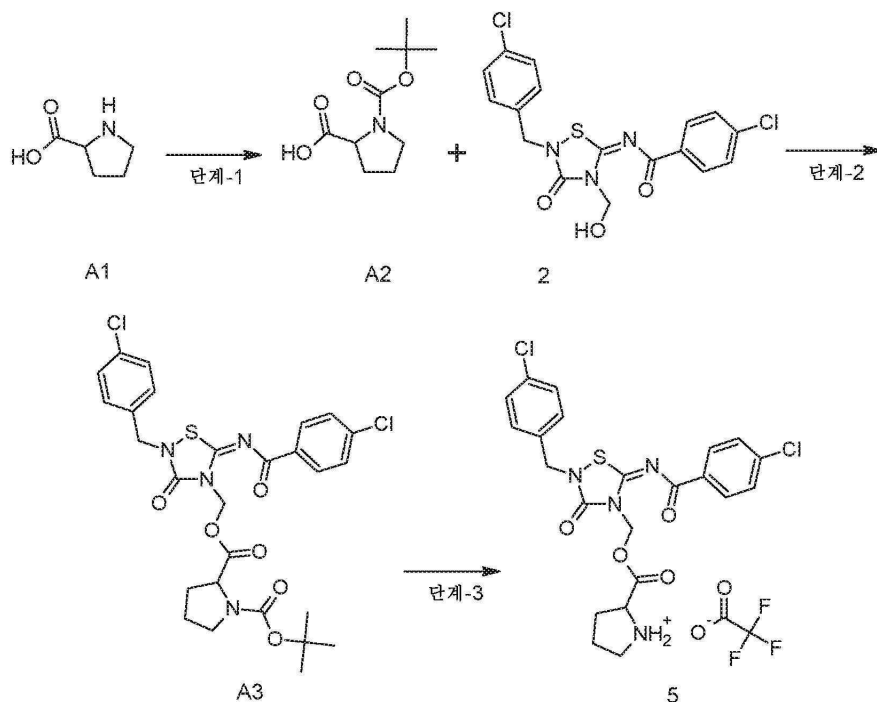
아세톤 (30.0 v) 중 디메틸아미노-아세트산 5-[(Z)-4-클로로-벤조일이미노]-2-(4-클로로-벤질)-3-옥소-[1,2,4]티아디아졸리딘-4-일메틸 에스테르 (화합물 3; 550 mg, 1.1 mmol)의 교반 용액에 시트르산 (0.9 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.3시간 동안 교반하였다. 이어서 침전된 화합물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 화합물 4 (450 mg)를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.20 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 7.40 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

LCMS: 495.2 [M+H].

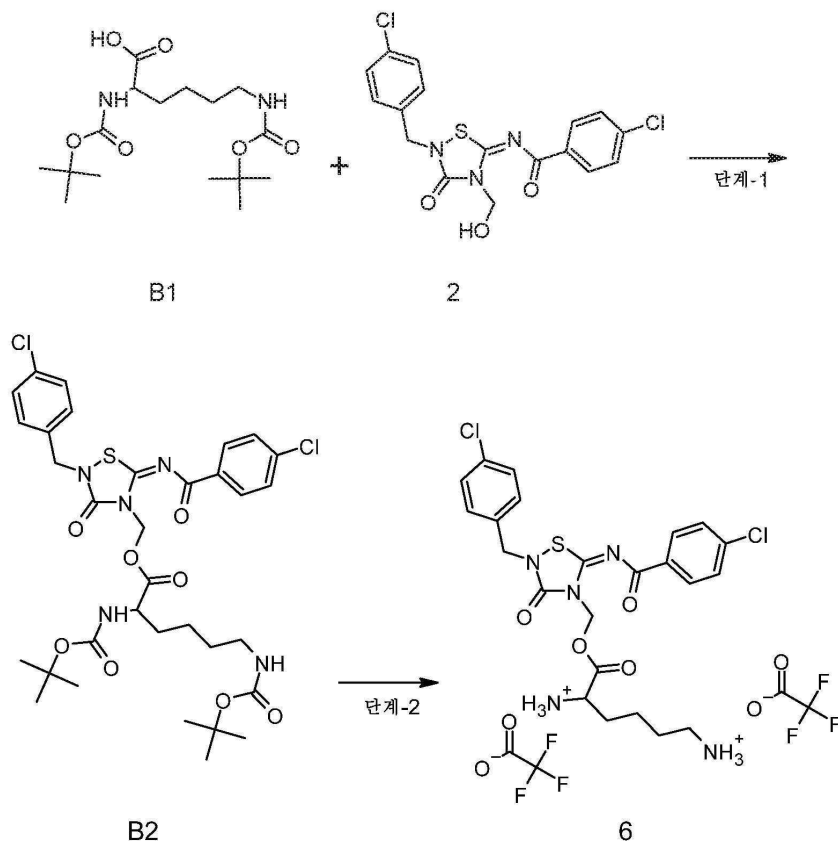
HPLC: 9.95분에서 98.3% 순도

실시예 3: 2-({[5-(4-클로로벤조아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}카르보닐)피롤리딘-1-움 트리플루오로아세테이트 (화합물 5)의 제조:



단계-1: 1-[(tert-부톡시)카르보닐]피롤리딘-2-카르복실산 (화합물 A2):

- [0285] DCM (10 mL) 중 L-프롤린 (A1) (1.0 g, 8.68 mmol)의 현탁액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.34 mL, 9.55 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.18 mL, 9.55 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 시트르산 용액을 사용하여 pH 3으로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 화합물 A2를 백색 고체 (1.55g, 83% 수율)로서 수득하였다.
- [0286] 단계-2: 1-tert-부틸 2-[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (화합물 A3).
- [0287] THF (11 mL, 20V) 중 화합물 A2 (0.55 g, 2.56 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.06 g, 0.49 mmol)에 이어서 DCC (0.52 g, 2.56 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.7 g, 1.7 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 A3을 백색 고체 (0.5 g, 50% 수율)로서 수득하였다.
- [0288] 단계-3: 2-({[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}카르보닐)피롤리딘-1-움 트리플루오로아세테이트 (화합물 5):
- [0289] 디클로로메탄 (5 mL) 중 화합물 A3 (0.5 g, 0.82 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1 mL, 2.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 메탄올/에테르로 재침전시키고, 진공 하에 여과하여 화합물 5를 백색 고체 (0.2 g, 39% 수율)로서 수득하였다.
- [0290] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.90 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.42 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.16 (d, 2H).
- [0291] LCMS: 507.3 [M+H].
- [0292] HPLC: 10.07분에서 95.3% 순도.
- [0293] 본 실시예의 단계 1에서, 아미노산의 자연 발생 L-거울상이성질체인 L-프롤린을 사용하였다. 모든 후속 실시예에서, 각각의 아미노산의 자연 발생 L-거울상이성질체 (또는 그의 알킬화 및/또는 보호된 유도체)를 사용하였다.
- [0294] 실시예 4: 6-{{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-6-옥소헥산-1,5-비스(아미늄) 디-트리플루오로아세테이트 (화합물 6)의 제조:



[0295]

[0296]

단계 1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2,6-비스([[(tert-부톡시)카르보닐]아미노])헥사노에이트 (화합물 B2)

[0297]

THF (17 mL, 20V) 중 2,6-비스([[(tert-부톡시)카르보닐]아미노])헥산산 (화합물 B1; 0.84 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.074 g, 0.60 mmol)에 이어서 DCC (0.50 g, 2.43 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 B2를 백색 고체 (0.5 g, 55% 수율)로서 수득하였다.

[0298]

단계-2: 6-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-6-옥소헥산-1,5-비스(아미늄) 디-트리플루오로아세테이트 (6)

[0299]

디클로로메탄 (5 mL) 중 화합물 B2 (0.5 g, 0.67 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1 mL, 2.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 아세톤/헥산으로 재침전시키고, 진공 하에 여과하여 화합물 6을 백색 고체 (0.28 g, 63% 수율)로서 수득하였다.

[0300]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.40 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.42 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.16 (d, 2H).

[0301]

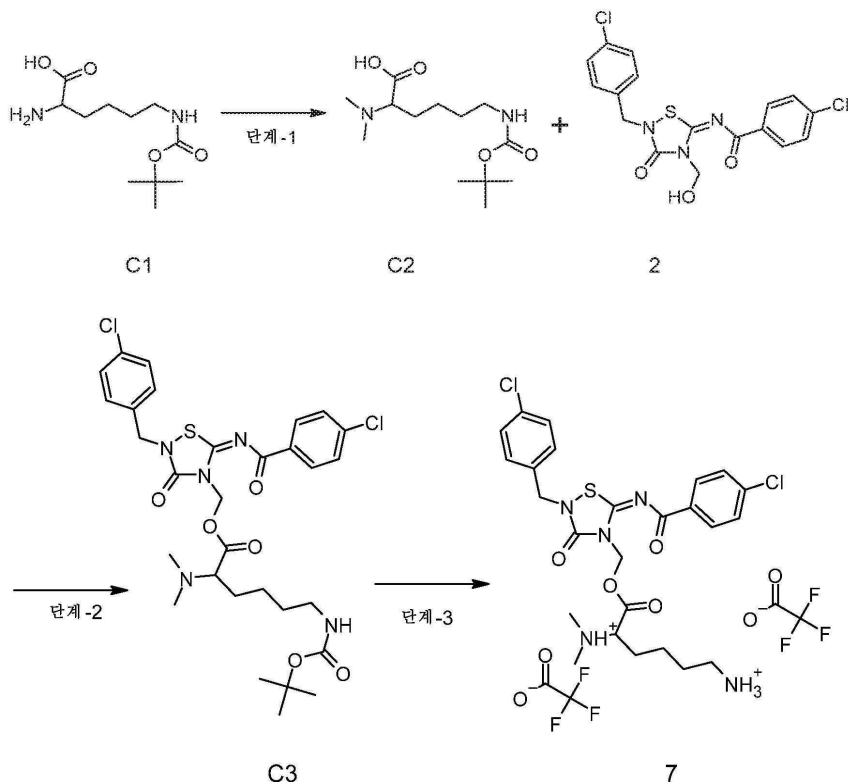
LCMS: 538.3 [M+H].

[0302]

HPLC: 8.28분에서 95.0% 순도.

[0303]

실시예 5:
(6-아자늄일-1-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-1-옥소헥산-2-일)디메틸아자늄 디-트리플루오로아세테이트 (화합물 7)의 제조



[0304]

[0305] 단계-1: 6-[[*(tert*-부톡시)카르보닐]아미노]-2-(디메틸아미노)헥산산 (화합물 C2):

[0306]

메탄올 (20 mL) 중 Boc-Lys-OH(C1)(2.0 g, 8.1 mmol)의 용액에 37% 포름알데히드 (2.6 mL, 32.4 mmol)에 이어서 Pd/C (0.2 g, 10% w/w)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 파르(parr) 장치 (5 kg, H₂ 압력)에서 16시간 동안 수소화시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하여 화합물 C2를 백색 고체 (1.5 g, 67% 수율)로서 수득하였다.

[0307]

단계-2: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 6-[[*(tert*-부톡시)카르보닐]아미노]-2-(디메틸아미노)헥사노에이트 (화합물 C3):

[0308]

THF (14 mL, 20V) 중 화합물 C2 (0.66 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.035 g, 0.29 mmol)에 이어서 DCC (0.50 g, 2.43 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.4 g, 0.97 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피 (8:2 아세토니트릴 및 물)에 의해 정제하여 화합물 C3을 백색 고체 (0.18 g, 64.9% 수율)로서 수득하였다.

[0309]

단계-3: (6-아자늄일-1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-1-옥소헥산-2-일)디메틸아자늄 디-트리플루오로아세테이트 (화합물 7):

[0310]

디클로로메탄 (3.6 mL) 중 화합물 C3 (0.18 g, 0.027 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (0.36 mL, 2.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 아세톤/헥산으로 재침전시키고, 진공 하에 여과하여 화합물 7을 회백색 고체 (0.15 g, 81% 수율)로서 수득하였다.

[0311]

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 1.24 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 4.77 (s, 2H), 6.16 (m, 2H), 7.35 (dd, 4H), 7.58 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

[0312]

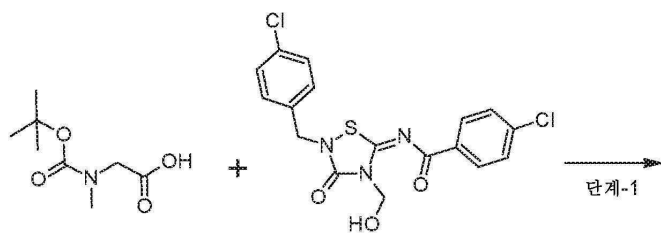
LCMS: 566.4 [M+H].

[0313]

HPLC: 8.09분에서 97.5% 순도.

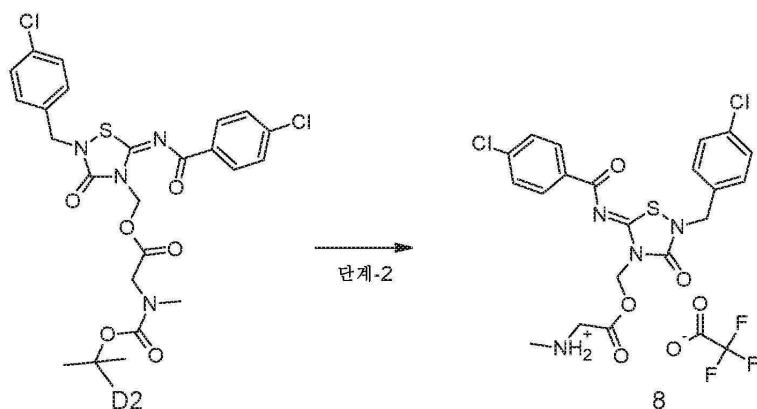
[0314]

실시예 6: (2-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-2-옥소에틸)(메틸)아자늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 8)의 제조



D1

2



D2

8

단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시]카르보닐](메틸)아미노}아세테이트 (D2):

THF (12 mL, 20V) 중 N-Boc 사르코신 (화합물 D1; 0.57 g, 3.04 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 D2를 백색 고체 (0.22 g, 31% 수율)로서 수득하였다.

단계-2: (2-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-2-옥소에틸)(메틸)아자늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 8):

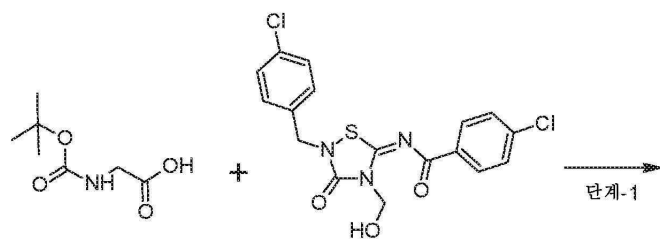
디클로로메탄 (4.0 mL) 중 화합물 D2 (0.2 g, 0.34 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (0.4 mL, 2.0 vol)을 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 8을 백색 고체 (0.17 g, 84% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 7.42 (dd, 4H), 7.64 (d, 2H), 8.17 (d, 2H).

LCMS: 481.3 [M+H].

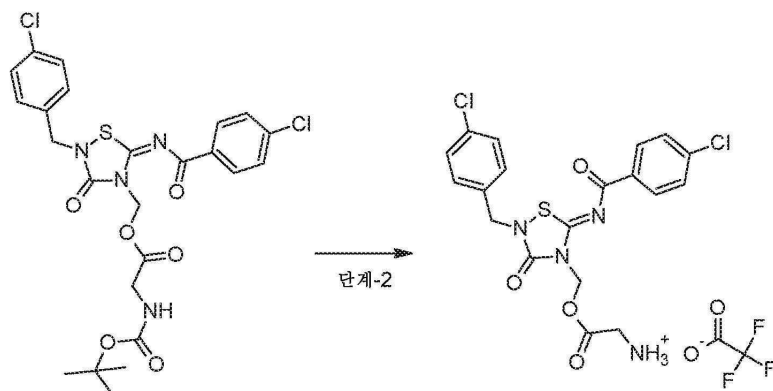
HPLC: 8.91분에서 98.6% 순도.

실시예 7: 2-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-2-옥소에탄-1-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 9)의 제조:



E1

2



E2

9

[0324]

[0325]

단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}아세테이트 (화합물 E2):

[0326]

THF (11 mL, 20V) 중 N-Boc 글리신 (화합물 E1; 0.53 g, 3.04 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 E2를 백색 고체 (0.32 g, 46% 수율)로서 수득하였다.

[0327]

단계-2: 2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에탄-1-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 9):

[0328]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 E2 (0.3 g, 0.52 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (0.6 mL, 2.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 9를 백색 고체 (0.23 g, 76% 수율)로서 수득하였다.

[0329]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.91 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 7.42 (dd, 4H), 7.64 (d, 2H), 8.17 (d, 2H).

[0330]

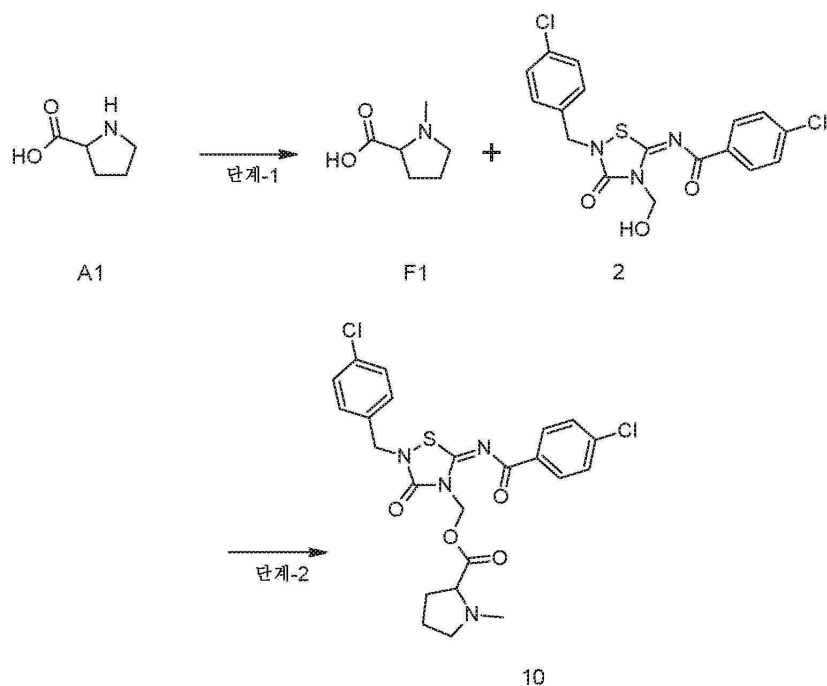
LCMS: 467.2 [M+H].

[0331]

HPLC: 8.55분에서 98.2% 순도.

[0332]

실시예 8: 2-([5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시)카르보닐]-1-메틸피롤리딘 (화합물 10)의 제조:



[0333]

[0334]

단계-1: 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (화합물 F1):

[0335]

메탄올 (20 mL) 중 L-프롤린 (화합물 A1; 2.0 g, 17.37 mmol)의 용액에 37% 포름알데히드 (1.54 mL, 19.1 mmol)에 이어서 Pd/C (0.5 g, 25% w/w)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 파르 장치 (1 kg H₂ 압력)에서 16시간 동안 수소화시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하여 화합물 F1을 백색 고체 (1.9 g, 84% 수율)로서 수득하였다.

[0336]

단계-2: 2-({[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}카르보닐)-1-메틸피롤리딘-1-움 트리플루오로아세테이트 (화합물 10):

[0337]

THF (10 mL, 20V) 중 화합물 F1 (0.39 g, 3.0 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.074 g, 0.60 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 0.121 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 아세톤/디에틸 에테르를 사용하여 재침전시켜 화합물 10을 백색 고체 (0.25 g, 39% 수율)로서 수득하였다.

[0338]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.83 (br, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.40 (br, 1H), 2.87 (br, 1H), 3.13 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 7.41 (dd, 4H), 7.64 (d, 2H), 8.15(d, 2H)

[0339]

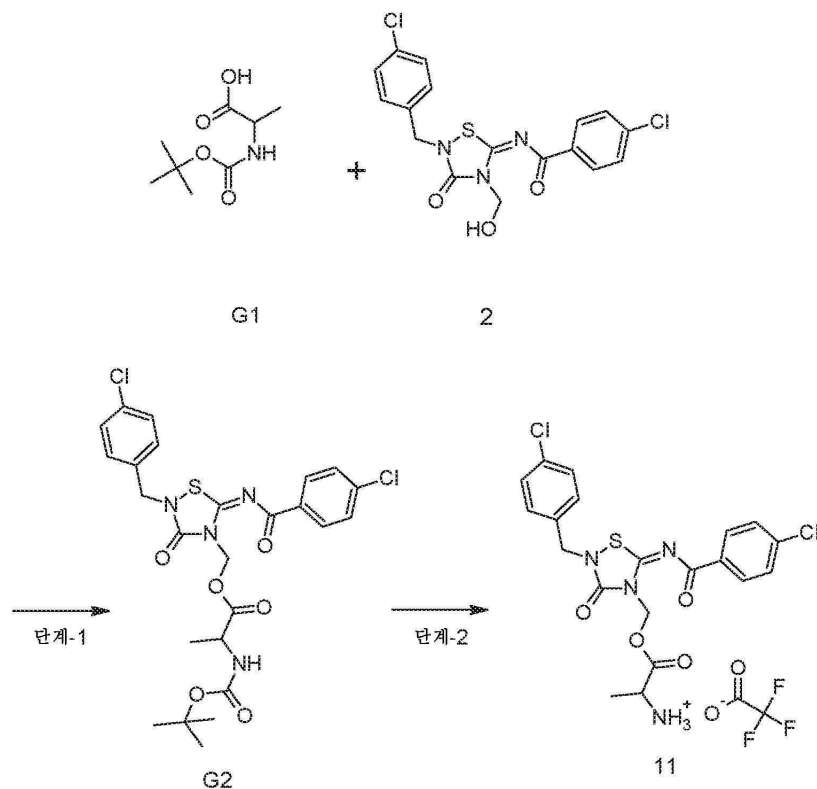
LCMS: 521.3 [M+H].

[0340]

HPLC: 9.16분에서 96.9% 순도.

[0341]

실시예 9: 1-({[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 11)의 제조:



[0342]

[0343]

단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트 (화합물 G2):

[0344]

THF (10 mL, 20V) 중 N-Boc 알라닌 (화합물 G1)(0.57 g, 3.04 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 G2를 백색 고체 (0.31 g, 43% 수율)로서 수득하였다.

[0345]

단계-2: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 11):

[0346]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 G2 (0.3 g, 0.51 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (0.9 mL, 3.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 11을 백색 고체 (0.14 g, 45% 수율)로서 수득하였다.

[0347]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.33 (d, 3H), 4.19 (t, 1h), 4.85 (s, 2H), 6.12 (m, 2H), 7.41 (dd, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.15(d, 2H)

[0348]

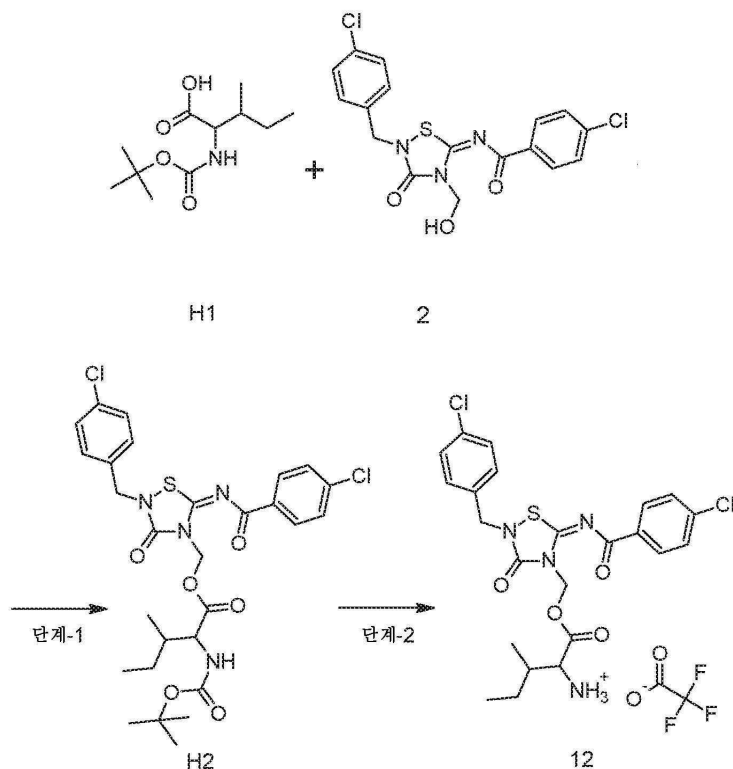
LCMS: 481.3 [M+H].

[0349]

HPLC: 9.14분에서 95.7% 순도.

[0350]

실시예 10: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-3-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 12)의 제조:



[0351]

[0352]

단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시)카보닐]아미노]-3-메틸펜타노에이트 (화합물 H2):

[0353]

THF (10 mL, 20V) 중 N-Boc 이소류신 (화합물 H1; 0.56 g, 3.04 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 H2를 백색 고체 (0.4 g, 52% 수율)로서 수득하였다.

[0354]

단계-2: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-3-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 12):

[0355]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 H2 (0.4 g, 0.64 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1.2 mL, 3.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 12를 백색 고체 (0.22 g, 53% 수율)로서 수득하였다.

[0356]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 0.67 (t, 3H), 0.84 (d, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.81 (br, 1H), 4.10 (s, 1h), 4.86 (s, 2H), 6.03 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.45 (dd, 4H), 7.64 (d, 1H), 8.17(d, 2H)

[0357]

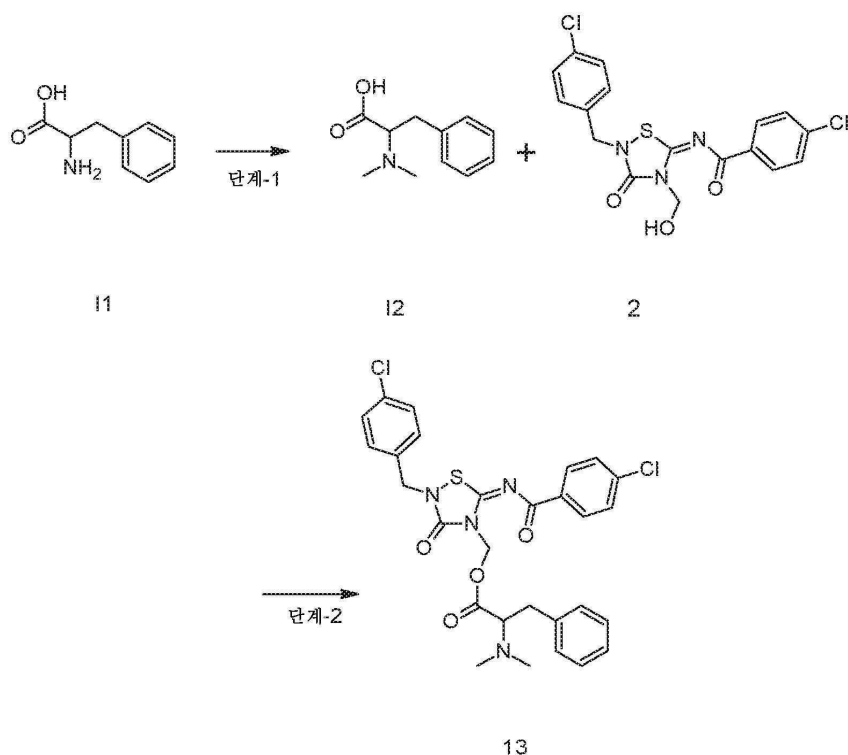
LCMS: 523.3 [M+H].

[0358]

HPLC: 10.38분에서 98.0% 순도.

[0359]

실시예 11: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-(디메틸아미노)-3-페닐프로파노에이트 (화합물 13)의 제조:



[0360]

[0361] 단계-1: 2-(디메틸아미노)-3-페닐프로판산 (화합물 I2):

[0362] 메탄올 (20 mL) 중 Phe-Ala-OH (화합물 I1; 1.0 g, 6.05 mmol)의 용액에 37% 포름알데히드 (1.96 mL, 24.21 mmol)에 이어서 Pd/C (0.1 g, 10% w/w)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 파르 장치 (5 kg H₂ 압력)에서 16시간 동안 수소화시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하여 화합물 I2를 백색 고체 (1.0 g, 86% 수율)로서 수득하였다.

[0363] 단계-2: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-(디메틸아미노)-3-페닐프로판오에이트 (화합물 13):

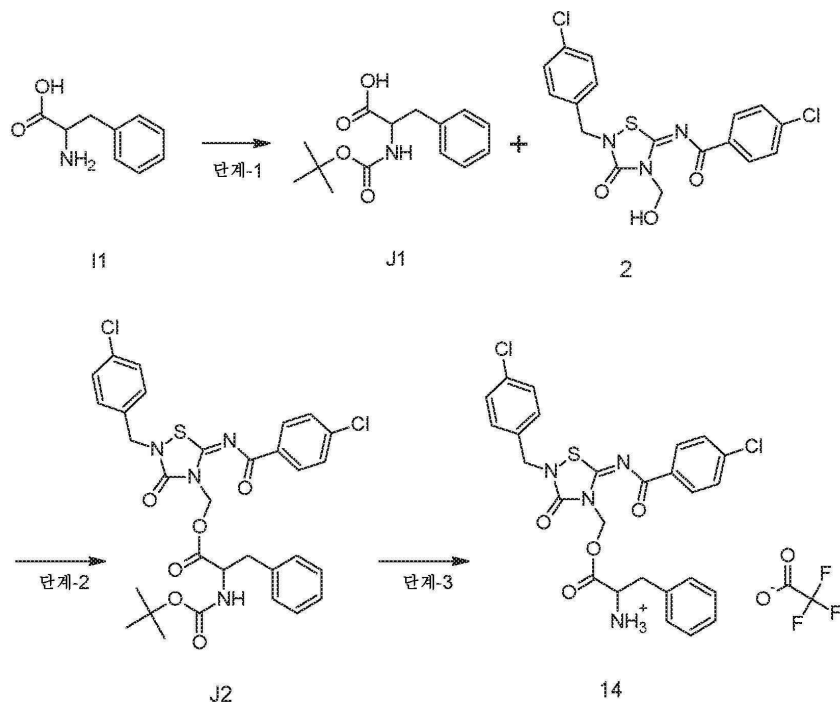
[0364] THF (10 mL, 20V) 중 화합물 12 (0.47 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 13을 백색 고체 (0.22 g, 30% 수율)로서 수득하였다.

[0365] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.49 (s, 6H), 2.92 (m, 2H), 3.51 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.97 (m, 2H), 7.07 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

[0366] LCMS: 586.0 [M+H].

[0367] HPLC: 11.54분에서 97.5% 순도.

[0368] 실시예 12: 1-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-1-옥소-3-페닐프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 14)의 제조



[0369]

[0370] 단계-1: 2-[[tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판산 (화합물 J1):

[0371] DCM (10 mL) 중 Phe-Ala-OH (화합물 I1; 1.0 g, 6.05 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.70 mL, 12.17 mmol)에 이어서 di-tert-부틸 피로카르보네이트 (2.18 mL, 9.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 시트르산 용액을 사용하여 pH 4로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 진공 하에 증발시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 J1을 무색 왁스 (1.3 g, 81% 수율)로서 수득하였다.

[0372] 단계-2: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판노에이트 (화합물 J2)

[0373] THF (10 mL, 20V) 중 화합물 J1 (0.64 g, 2.4 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 J2를 백색 고체 (0.3 g, 37% 수율)로서 수득하였다.

[0374] 단계-3: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-1-옥소-3-페닐프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 14)

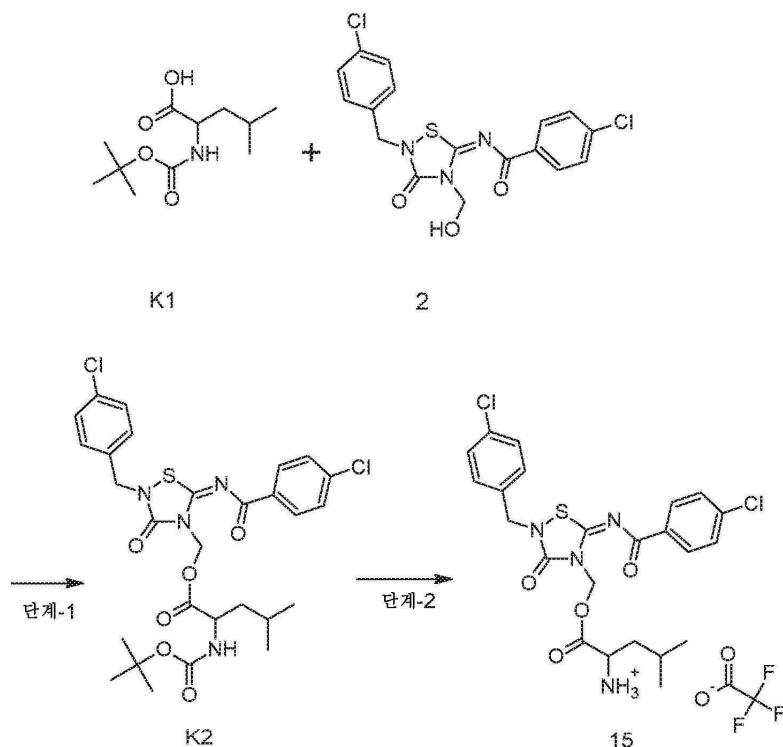
[0375] 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 J2 (0.3 g, 0.45 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (0.9 mL, 3.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 14를 백색 고체 (0.2 g, 66% 수율)로서 수득하였다.

[0376] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.98 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.877 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.07 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

[0377] LCMS: 558.0 [M+H].

[0378] HPLC: 10.47분에서 98.6% 순도.

[0379] 실시예 13: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 15)의 제조:



[0380]

[0381]

단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-4-메틸 펜타노에이트 (화합물 K2):

[0382]

THF (10 mL, 20V) 중 2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-4-메틸펜탄산 (화합물 K1; 0.56 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 K2를 백색 고체 (0.4 g, 75% 수율)로서 수득하였다.

[0383]

단계-2: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 15):

[0384]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 K2 (0.35 g, 0.56 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1.05 mL, 3.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 15를 백색 고체 (0.27 g, 93% 수율)로서 수득하였다.

[0385]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.98 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.877 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.07 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)

[0386]

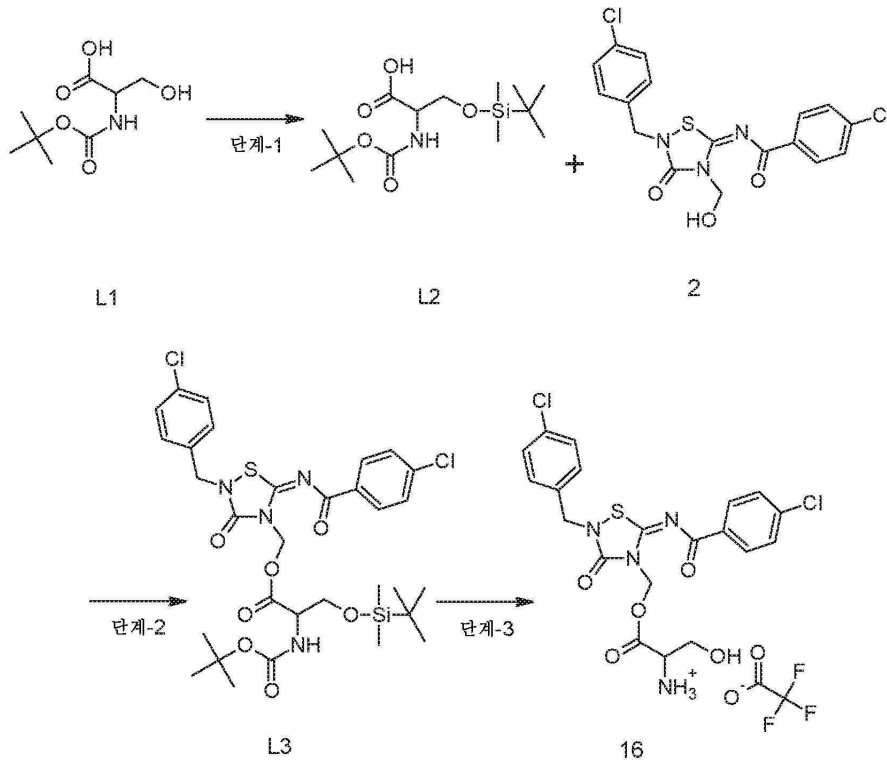
LCMS: 523.4 [M+H].

[0387]

HPLC: 10.56분에서 98.0% 순도.

[0388]

실시예 14: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-3-히드록시-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 16)의 제조:



[0389]

[0390]

[0391]

단계-1: 2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-3-[[tert-부틸디메틸실릴]옥시]프로판산 (화합물 L2)

DCM (10 mL) 중 Boc-Ser-OH (화합물 L1; 1.0 g, 4.87 mmol)의 용액에 0℃에서 이미다졸 (0.53 mg, 7.79 mmol)에 이어서 TBDMS-Cl (1.10 g, 7.30 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 진공 하에 증발시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 L2를 무색 왁스 (0.7 g, 46% 수율)로서 수득하였다.

[0392]

단계-2: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-3-[[tert-부틸디메틸 실릴]옥시]프로파노에이트 (화합물 L3)

THF (10 mL, 20V) 중 화합물 L2 (0.77 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 L3을 백색 고체 (0.4 g, 46% 수율)로서 수득하였다.

[0394]

단계-3: 1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-3-히드록시-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 16):

디클로로메탄 (4.0 mL) 중 화합물 L3 (0.4 g, 0.56 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1.2 mL, 3.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 16을 백색 고체 (0.1 g, 29% 수율)로서 수득하였다.

[0396]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.80 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.60 (t, 1H), 6.12 (q, 2H), 7.07 (m, 5H), 7.44 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

[0397]

LCMS: 497.3 [M+H].

[0398]

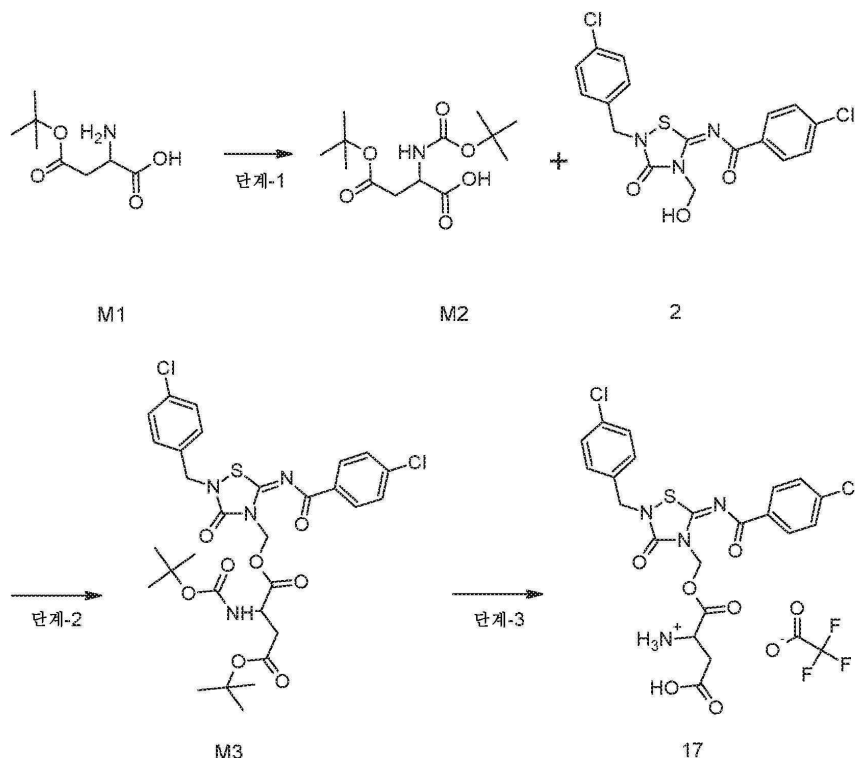
HPLC: 8.52분에서 91.6% 순도.

[0399]

실시예

15:

3-카르복시-1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시]-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 17)의 제조:



[0400]

[0401]

[0402]

단계-1: 4-(tert-부톡시)-2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-4-옥소부탄산 (화합물 M2):

디옥산:물 (7:3, 20 mL) 중 L-아스파르트산 4-tert-부틸 에스테르 (화합물 M1; 2.0 g, 10.5 mmol)의 용액에 NaOH (0.84 g, 21.1 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 피로카르보네이트 (3.64 mL, 15.85 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액을 사용하여 pH 3으로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 화합물 M2를 백색 고체 (2.5g, 81% 수율)로서 수득하였다.

[0403]

단계-2: tert-부틸 1-[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노}부탄디오에이트 (화합물 M3):

THF (18 mL, 20V) 중 화합물 M2 (0.88 g, 3.04 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.044 g, 0.36 mmol)에 이어서 DCC (0.62 g, 3.04 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 화합물 2 (0.5 g, 1.21 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 M3을 백색 고체 (0.45 g, 54% 수율)로서 수득하였다.

[0405]

단계-3: 3-카르복시-1-[[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸]-1-옥소프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 17):

디클로로메탄 (4.5 mL) 중 화합물 M3 (0.45 g, 0.66 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (0.9 mL, 2.0 vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 수득된 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 17을 백색 고체 (0.12 g, 28% 수율)로서 수득하였다.

[0407]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.85 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.12 (dd, 2H), 6.12 (q, 2H), 7.45 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)

[0408]

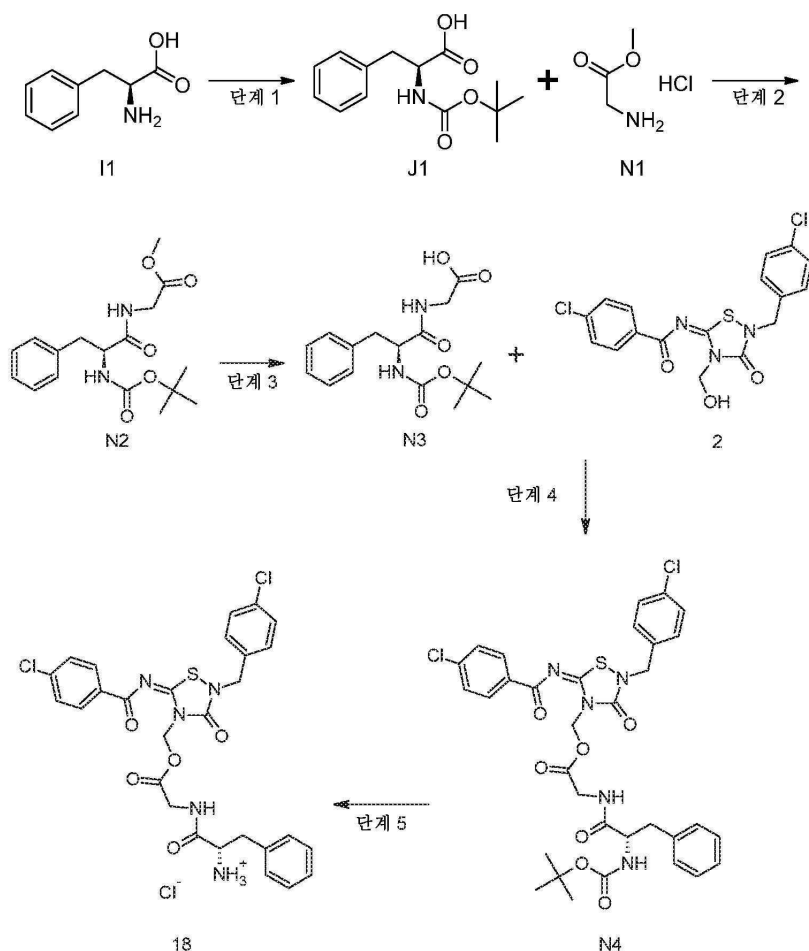
LCMS: 525.3 [M+H].

[0409]

HPLC: 8.29분에서 94.2% 순도.

[0410]

실시예 16 - [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-아자늄일-3-페닐프로판아미도]아세테이트 클로라이드 (화합물 18)의 제조:



[0411]

[0412] 단계-2: 메틸 2-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판아미도]아세테이트 (N2)의 제조:

[0413] DCM (52 mL, 20V) 중 (2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판산 (J1, 이는 상기 기재된 바와 같이 합성됨; 2.6 g, 9.8 mmol)의 교반 용액에 DCC (2.42 g, 11.76 mmol), DMAP (119 mg, 0.98 mmol) 및 트리에틸 아민 (2.71 mL, 19.6 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 메틸 2-아미노아세테이트 히드록로라이드 (화합물 N1) (1.6 g, 12.74 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 부산물 (우레아)을 제거하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 (60-120 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 N2를 회백색 고체 (2.73 g, 83% 수율)로서 수득하였다.

[0414] 단계-3: 2-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판아미도]아세트산 (화합물 N3)의 제조:

[0415] 메탄올 (30 mL, 10V) 중 화합물 N2 (3.0 g, 8.91 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 2M NaOH 용액 (12 mL, 4V)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 물 (50 mL)로 희석하고, MTBE (100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1.5 N HCl 용액을 사용하여 pH 4-5로 조심스럽게 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL X 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 헥산 (50 mL X 2)으로 세척하여 화합물 N3을 백색 고체 (1.6 g, 56% 수율)로서 수득하였다.

[0416] 단계-4: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-3-페닐프로판아미도]아세테이트 (화합물 N4)의 제조:

[0417] THF (32 mL, 20V) 중 화합물 N3 (1.6 g, 4.96 mmol)의 교반 용액에 DCC (1.53 g, 7.45 mmol)에 이어서 DMAP (0.3 g, 2.48 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물에 4-클로로-N-{2-[(4-클로로페닐)메틸]-4-(히드록시메틸)-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-5-일리덴}벤즈아미드 6 (1.42 g, 3.47 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 여과하고; 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 N4를 백색 고체 (354 mg, 10% 수율)로서 수

특하였다.

[0418] 단계-5: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-아자늄일-3-페닐프로판아미도]아세테이트 클로라이드 (화합물 18)의 제조:

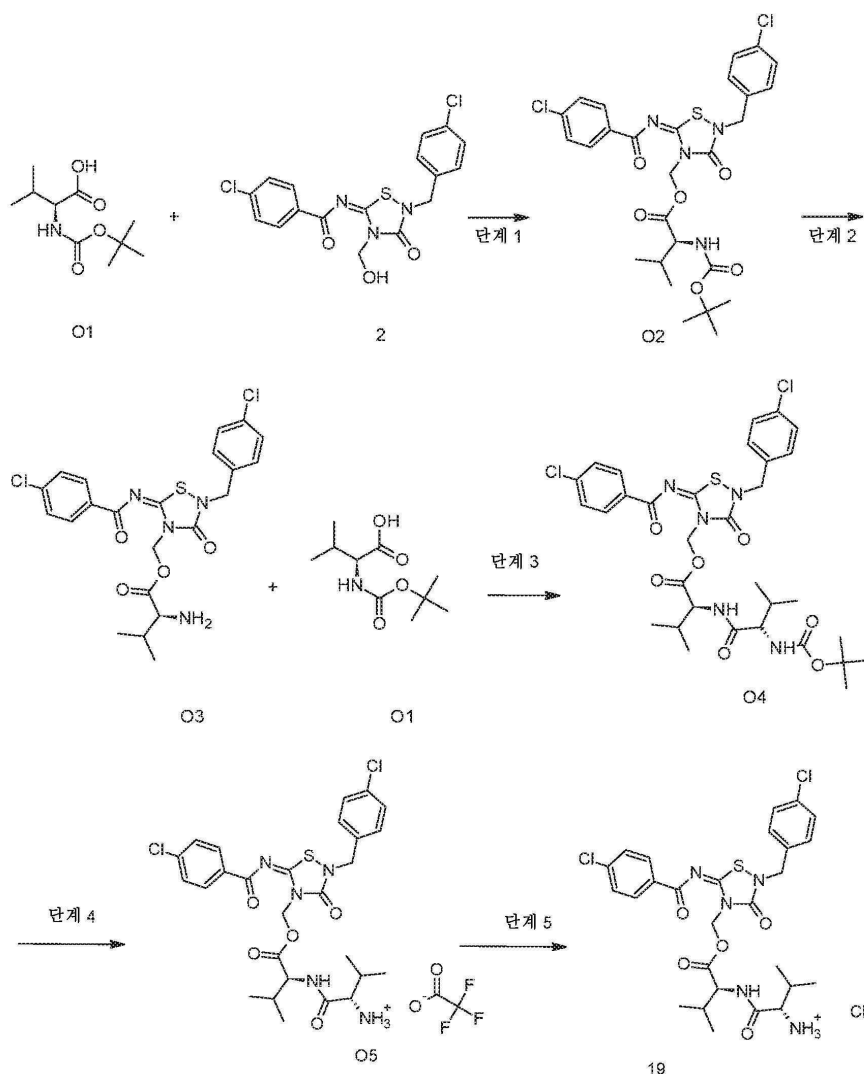
[0419] THF (1.0 mL, 5 vol) 중 화합물 N4 (0.2 g, 0.279 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 디에틸 에테르 중 HCl (4.0 mL, 20 vol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 18을 백색 고체 (150 mg, 83% 수율)로서 수득하였다.

[0420] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.94 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.05 (m, 3h), 4.84 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.42 (q, 4H), 7.62 (d, 2H), 8.17 (m, 2H), 8.23 (br, 2h, NH),), 9.14 (t, 1H, NH).

[0421] LCMS: 614.31 [M+H].

[0422] HPLC: 11.82분에서 97.35% 순도.

[0423] 실시예 17 - [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 클로라이드 (화합물 19)의 제조



[0424]

[0425] 단계-1: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-3-메틸부타노에이트 (화합물 O2)의 제조: THF (60 mL, 20V) 중 (2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-3-메틸부탄산 (O1; 3.0 g, 13.8 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.84 g, 6.91 mmol)에 이어서 DCC (4.27 g, 20.73 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 화합물 2 (2.83 g, 6.91 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간

동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 02를 백색 고체 (6.0 g, 77%)로서 수득하였다.

[0426] 주: 조 화합물 02를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0427] 단계-2: (2S)-1-{{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-3-메틸-1-옥소부탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 03)의 제조:

[0428] 디클로로메탄 (25 mL) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-3-메틸부타노에이트 (화합물 02; 6.0 g, 9.85 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (24 mL, 4.0 vol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 진공 하에 여과하여 화합물 03을 백색 고체 (1.5 g, 24% 수율)로서 수득하였다.

[0429] 단계-3: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-(2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노)-3-메틸부탄아미도-3-메틸부타노에이트 (화합물 04)의 제조:

[0430] THF (30 mL, 20V) 중 (2S)-2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노-3-메틸부탄산 (화합물 01; 1.30 g, 6.02 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.088 g, 0.72 mmol)에 이어서 DCC (1.39 g, 6.75 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 (2S)-1-{{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-3-메틸-1-옥소부탄-2-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 03; 1.5 g, 2.41 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고; 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 04를 백색 고체 (0.65 g, 37% 수율)로서 수득하였다.

[0431] 단계-4: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 트리플루오로아세테이트 (화합물 05)의 제조:

[0432] 디클로로메탄 (25 mL) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-(2-[[tert-부톡시]카르보닐]아미노)-3-메틸부탄아미도-3-메틸부타노에이트 (화합물 04; 0.66 g, 0.93 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (1.98 mL, 3.0 vol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 진공 하에 여과하여 화합물 05를 백색 고체 (0.45 g, 67% 수율)로서 수득하였다.

[0433] 단계-5: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 클로라이드 (화합물 19)의 제조:

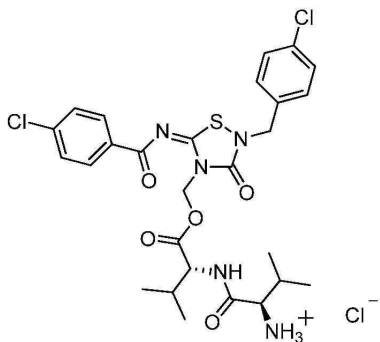
[0434] THF (2.25 mL, 5.0 vol) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 트리플루오로아세테이트 (화합물 05; 0.45 g, 0.62 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 디에틸 에테르 중 HCl (9.0 mL, 20 vol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 19를 백색 고체 (240 mg, 60% 수율)로서 수득하였다.

[0435] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 0.8-0.9 (bm, 12H, -CH₃), 2.07 (m, 2H), 3.7 (dd, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.84 (s, 2h), 5.97 (dd, 1H), 6.11 (q, 1H), 7.43 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.15 (m, 2K), 8.19 (m, 3H, NH₃⁺), 8.6 (m, 1H, NH)

[0436] LCMS: 608.53 [M+H].

[0437] HPLC: 11.125분에서 79.5% 순도 + 11.97분에서 17.3% 순도 (회전이성질체)

[0438] 실시예 18 - [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 (2R)-2-[(2R)-2-아자늄일-3-메틸부탄아미도]-3-메틸부타노에이트 클로라이드 (화합물 20)의 제조



[0439]

[0440]

사용된 방법은 (2R)-2-[[*tert*-부톡시]카르보닐]아미노]-3-메틸부탄산으로부터 출발하여 실시예 17에서 화합물 19의 제조에 대해 기재된 것과 유사하여, 화합물 20을 백색 고체 (300 mg, 88% 수율)로서 수득하였다.

[0441]

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 0.8-0.9 (bm, 12H, $-\text{CH}_3$), 2.07 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.84 (s, 2h), 5.97 (dd, 1H), 6.11 (q, 1H), 7.43 (dd, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.15 (m, 2K), 8.19 (m, 3H, NH_3^+), 8.6 (m, 1H, NH)

[0442]

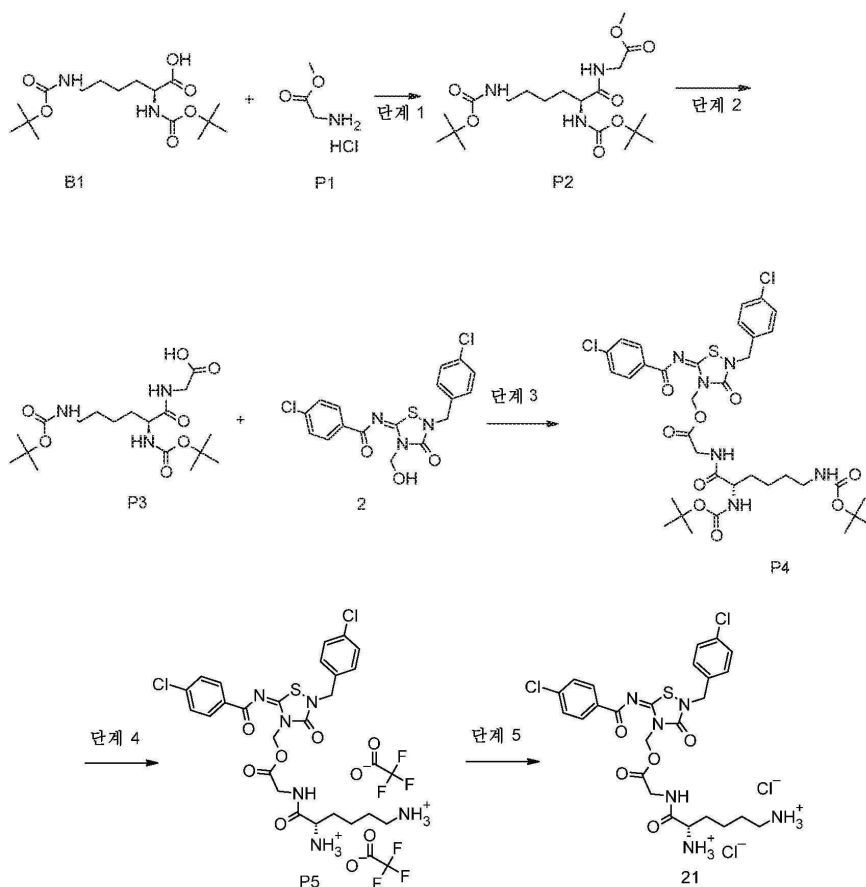
LCMS: 608.53 [M+H].

[0443]

HPLC: 13.43분에서 75.93% 순도 + 14.5분에서 22.45% 순도 (회전이성질체)

[0444]

실시예 19 - [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-디아자닐헥산아미도]아세테이트 디클로라이드 (화합물 21)의 제조



[0445]

[0446]

단계-1: 메틸 2-[(2S)-2,6-비스({[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세테이트 (화합물 P2)의 제조:

[0447]

DCM (52 mL, 20V) 중 (2S)-2,6-비스({[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노})헥산산 (화합물 B1; 2.6 g, 7.51 mmol)의 교반 용액에 DCC (3.86 g, 18.78 mmol), DMAP (275 mg, 2.25 mmol) 및 트리에틸 아민 (2.07 mL, 15.02

mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 메틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 P1 (939 mg, 7.51 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 여과하여 부산물 (우레아)을 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 P2를 무색 액체 (1.81 g, 58% 수율)로서 수득하였다.

[0448] 단계-2: 2-[(2S)-2,6-비스({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세트산 (화합물 P3)의 제조:

[0449] 메탄올 (30 mL, 10V) 중 메틸 2-[(2S)-2,6-비스({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세테이트 (화합물 P2; 3.0 g, 7.19 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 2M NaOH 용액 (12 mL, 4V)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시켜 메탄올을 제거하고, 물 (50 mL)로 희석하고, MTBE (50 mL X 2)로 세척하였다. 수성 층을 1.5N HCl 용액을 사용하여 pH 4-5로 조심스럽게 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL X 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 세척하여 화합물 P3을 무색 액체 (2.75 g, 95% 수율)로서 수득하였다.

[0450] 단계-3: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-비스({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세테이트 (화합물 P4)의 제조:

[0451] THF (35 mL, 20V) 중 (2-[(2S)-2,6-비스({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세트산 (화합물 P3; 1.75 g, 4.34 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.26 g, 2.17 mmol)에 이어서 EDC.HCl (1.24 g, 6.51 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응에 화합물 2 (0.89 g, 2.17 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 용매의 증발시 수득된 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 P4를 백색 고체 (0.3 g, 12% 수율)로서 수득하였다.

[0452] 단계-4: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-디아자늄일헥산아미도]아세테이트 디-트리플루오로아세테이트 (화합물 P5)의 제조:

[0453] 디클로로메탄 (4.5 mL, 15V) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-비스({[(tert-부톡시)카르보닐]아미노})헥산아미도]아세테이트 (화합물 P4; 0.3 g, 0.37 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (1.2 mL, 4 vol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 에테르로 세척하고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 P5를 백색 고체 (0.25 g, 96% 수율)로서 수득하였다.

[0454] 단계-5: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-디아자늄일헥산아미도]아세테이트 디-클로라이드 (화합물 21)의 제조:

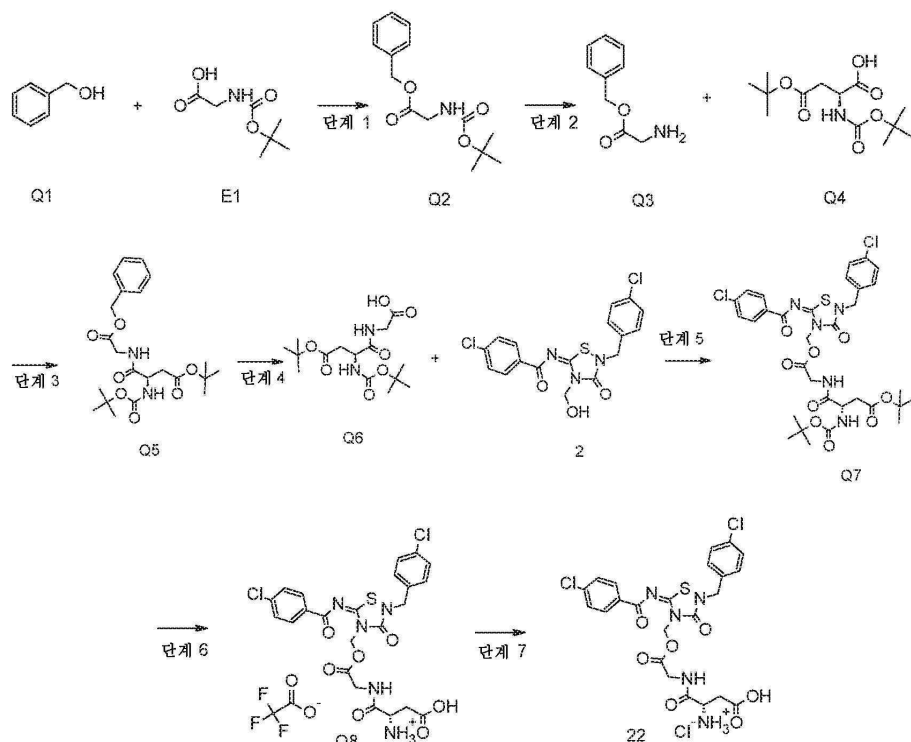
[0455] THF (0.5 mL, 5.0 vol) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2,6-디아자늄일헥산아미도]아세테이트 디-트리플루오로아세테이트 (화합물 P5; 0.11 g, 0.15 mmol)의 교반 용액에 디에틸 에테르 중 HCl (2.2 mL, 20 vol)을 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 21을 백색 고체 (90 mg, 90% 수율)로서 수득하였다.

[0456] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.44 (br, 2H), 1.60 (br, 2H), 1.75 (br, 2H), 2.78 (br, 2H), 3.87 (br, 1H), 4.04 (m, 2h), 4.86 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 8.00 (br, 3H, NH₃⁺), 8.18 (d, 2H), 8.35 (br, 3H, NH₃⁺), 9.14 (br, 1H, NH)

[0457] LCMS: 595.49 [M+H].

[0458] HPLC: 8.68분에서 94.09% 순도.

[0459] 실시예 20 - (1S)-2-카르복시-1-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]에탄-1-아미늄 클로라이드 (화합물 22)의 제조



단계-1: 벤질 2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노아세테이트 (화합물 Q2)의 제조:

DCM (40 mL, 20V) 중 2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노아세트산 (화합물 E1; 2.0 g, 11.42 mmol)의 교반 용액에 DMAP (130 mg, 1.14 mmol)에 이어서 EDC.HCl (2.65 g, 17.12 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 페닐메탄올 (Q1; 1.35 g, 12.55 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반되도록 하였다.

반응물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 용매를 증발시킨 후 수득된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 Q2를 백색 고체 (2 g, 66% 수율)로서 수득하였다.

단계-2: 벤질 2-아미노아세테이트 (화합물 Q3)의 제조:

디클로로메탄 (30 mL, 15V) 중 벤질 2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노아세테이트 (화합물 Q2; 2 g, 7.54 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 트리플루오로아세트산 (4 mL, 2 V)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 Q3을 백색 고체 (1.8 g, 85% 수율)로서 수득하였다.

단계-3: tert-부틸 (3S)-3-{[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]카르바모일}-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노프로파노에이트 (화합물 Q5)의 제조:

DCM (20 mL, 20V) 중 (2S)-4-(tert-부톡시)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-4-옥소부탄산 (화합물 Q4; 4.37 g, 15.1 mmol)의 교반 용액에 DMAP (140 mg, 1.21 mmol)에 이어서 EDC.HCl (3.23 g, 16.95 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 벤질 2-아미노아세테이트 (화합물 Q3; 1.0 g, 6.05 mmol) 및 DIPEA (2.96 mL, 18.16 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄 (400 mL)으로 희석하고, 물 (2 X 200 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 용매를 증발시킨 후 수득된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 Q5를 연황색 왁스 (1 g, 64% 수율)로서 수득하였다.

단계-4: 2-[(2S)-4-(tert-부톡시)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-4-옥소부탄아미도]아세트산 (화합물 Q6)의 제조:

에틸 아세테이트 (30 mL, 30V) 중 tert-부틸 (3S)-3-{[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]카르바모일}-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노프로파노에이트 (화합물 Q5;

1.0 g, 2.29 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, 10% w/w)를 첨가하고, 생성된 물질을 파르 장치 (5 kg H₂ 압력)에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 Q6을 백색 고체 (0.67 g, 84% 수율)로서 수득하였다.

[0470] 단계-5: tert-부틸 (3S)-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-3-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]프로파노에이트 (화합물 Q7)의 제조:

[0471] THF (7 mL, 20V) 중 2-[(2S)-4-(tert-부톡시)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-4-옥소부탄아미도]아세트산 (화합물 Q6; 0.64 g, 1.87 mmol)의 용액에 DMAP (0.052g, 0.42 mmol)에 이어서 DCC (0.43 g, 2.13 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 화합물 2 (0.35g, 0.85 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고; 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 Q7을 백색 고체 (0.5 g, 79% 수율)로서 수득하였다.

[0472] 단계-6: (1S)-2-카르복시-1-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]에탄-1-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 Q8)의 제조:

[0473] 디클로로메탄 (7.5 mL) 중 tert-부틸 (3S)-3-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-3-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]프로파노에이트 (화합물 Q7; 0.5 g, 0.67 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL, 4.0 vol)을 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 Q8을 백색 고체 (0.25 g, 53% 수율)로서 수득하였다.

[0474] 단계-7: (1S)-2-카르복시-1-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]에탄-1-아미늄 클로라이드 (화합물 22)의 제조:

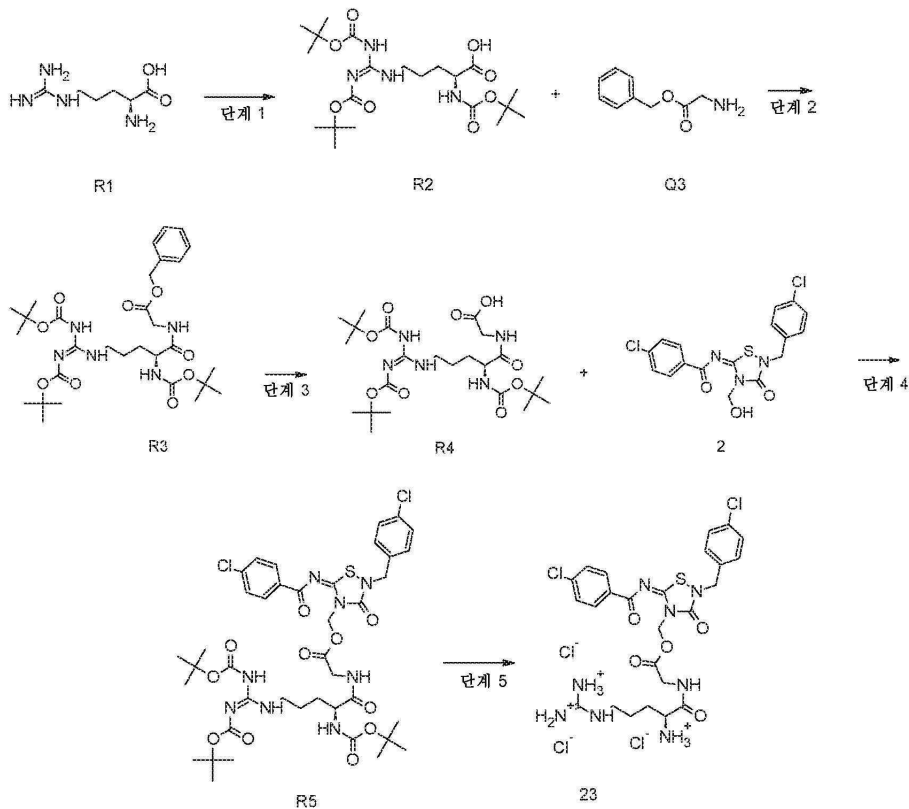
[0475] THF (1.25 mL, 5.0 vol) 중 (1S)-2-카르복시-1-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]에탄-1-아미늄 트리플루오로아세테이트 (화합물 Q8; 0.25 g, 0.35 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 디에틸 에테르 중 HCl (5.0 mL, 20 vol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 22를 백색 고체 (200 mg, 90% 수율)로서 수득하였다.

[0476] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.85 (m, 2H), 4.07 (m, 3H), 4.83 (s, 2h), 6.04 (s, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.25 (br, 3H, NH₃⁺), 9.01 (s, 1H), 12-14 (br, 1H, -COOH).

[0477] LCMS: 582.3 M+H].

[0478] HPLC: 11.43분에서 95.26% 순도.

[0479] 실시예 21 - [아자늄일({(4S)-4-아자늄일-4-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸)카르바모일]부틸]아미노))메틸리덴]아자늄 트리클로라이드 (화합물 23)의 제조



[0480]

[0481]

단계-1: (2S)-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-5-[[[(1E)-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]아미노]펜탄산 (화합물 R2)의 제조:

[0482]

t-부탄올 (158 mL, 18V) 및 물 (158 mL, 18V) 중 (2S)-2-아미노-5-카르바미드아미도펜탄산 (화합물 R1; 8.8 g, 50.51 mmol)의 용액에 0℃에서 NaOH (7.07 g, 176.80 mmol) 및 Boc2O (46.42 mL, 202.06 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도 (25-30℃)에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물로부터 휘발성 물질을 증발시키고, 포화 시트르산 용액을 사용하여 pH 3-4로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 R2를 백색 고체 (3.7 g, 15% 수율)로서 수득하였다.

[0483]

단계-2: 벤질 2-[(2S)-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-5-[[[(1E)-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]아미노]펜탄아미도]아세테이트 (화합물 R3)의 제조:

[0484]

THF (8 mL, 20V) 중 (2S)-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-5-[[[(1E)-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]아미노]펜탄산 (화합물 R2; 1.33 g, 2.15 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.052 g, 0.43 mmol)에 이어서 EDC.HCl (0.54 g, 2.86 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에, TEA (0.6 mL, 4.30mmol) 중 벤질 아미노아세테이트 (화합물 Q3; 0.4 g, 1.43 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하고, 생성물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 R3을 백색 고체 (0.6 g, 67% 수율)로서 수득하였다.

[0485]

단계-3: 2-[(2S)-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-5-[[[(1E)-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]아미노]펜탄아미도]아세트산 (화합물 R4)의 제조:

[0486]

에틸 아세테이트 (6 mL, 10V) 중 벤질 2-[(2S)-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]-5-[[[(1E)-[[[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노})메틸]아미노]펜탄아미도]아세테이트 (화합물 R3; 0.6 g, 0.96 mmol)의 용액에 Pd/C (0.06 g, 10% w/w)를 첨가하고, 파르 장치 (5 kg H2 압력)에서 3시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하여 화합물 R4를 희백색 고체 (0.43 g, 84% 수율)로서 수득하였다.

[0487]

단계-4: [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-

{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-5-{[(1E)-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노))메틸]아미노} 펜탄아미도]아세테이트 (화합물 R5)의 제조:

[0488] THF (3.2 mL, 20V) 중 2-[(2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-5-{[(1E)-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노))메틸]아미노}펜탄아미도]아세트산 (화합물 R4; 0.41 g, 0.77 mmol)의 교반 용액에 DMAP (0.014 g, 0.11 mmol)에 이어서 DCC (0.18 g, 0.89 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 화합물 2 (0.16 g, 0.38 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고, 주위 온도 (25-30℃)에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고; 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 R5를 백색 고체 (0.25 g, 69% 수율)로서 수득하였다.

[0489] 단계-5: [아자늄일({[(4S)-4-아자늄일-4-[(2-{[5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메톡시}-2-옥소에틸]카르바모일]부틸]아미노))메틸리덴]아자늄 트리클로라이드 (화합물 23)의 제조:

[0490] THF (1.0 mL, 5.0 vol) 중 [5-(4-클로로벤즈아미도)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸리딘-4-일]메틸 2-[(2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-5-{[(1E)-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}({[(tert-부톡시)카르보닐]이미노))메틸]아미노}펜탄아미도]아세테이트 (화합물 R5; 0.2 g, 0.21 mmol)의 교반 용액에 0-5℃에서 디에틸 에테르 중 HCl (4.0 mL, 20 vol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 화합물 23을 백색 고체 (90 mg, 60% 수율)로서 수득하였다.

[0491] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.45 (br, 3H), 1.78 (br, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 7.45 (q, 5H), 7.65 (dd, 2H), 7.83 (t, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.35 (br, 4H), 9.20 (t, 1H)

[0492] LCMS: 623.3 [M+H].

[0493] HPLC: 8.52분에서 92.07% 순도.

[0494] 실시예 22 - 화합물의 안정성

[0495] HCl 완충제 (pH: 1.20) 중 화합물 1 및 화합물 4 (즉, 화합물 3의 시트르산 염)의 5 μM 용액을 5 mM DMSO 용액을 사용하여 제조하였다. 용액을 써모믹서를 사용하여 400 rpm에서 진탕하면서 37℃에서 120분 동안 인큐베이션하였다.

[0496] 0, 15, 30, 60 및 120분 간격 후, 화합물 용액의 충분한 부피의 분취물을 취하고, 희석하고, 분석하여 산성 용액 중 화합물 1 및 3의 안정성을 결정하였다.

[0497] 결과

[0498] 안정성 실험에 대한 결과를 하기 표 3에 표로 나타내었다.

[0499] 결과는 화합물 3이 산성 용액 (즉, pH = 1.2)에서 화합물 1보다 더 큰 안정성을 보유함을 나타낸다.

	0.0 min과 비교하여 남아있는 %				
시험 화합물	0.0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
화합물 1	100.00	71.32	63.05	58.77	43.04
화합물 3	100.00	96.92	83.74	86.54	88.31

[0500]

[0501] 표 3. HCl 완충제 (pH: 1.20) 중 비교 안정성 데이터

[0502] 실시예 23 - AMPK의 활성화

[0503] INS-1E 인슐린종 세포의 배양 및 화합물 처리

[0504] INS-1E 세포를, 처리를 위한 플레이팅 시 10% 대신 5% 태아 소 혈청을 사용하여 문헌 [Steneberg et al., JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>]에 기재된 바와 같이 배양하였다.

[0505] 화합물 3을 DMSO 중에 10 mM로 용해시키고, -20℃에서 동결시켰다.

[0506] INS-1E 세포를 문헌 [Steneberg et al., JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>]에 기재된 방법에 따라 4시간 동안 증가하는 용량의 화합물 3으로

무혈청 배지에서 처리하였다.

[0507] 웨스턴 블롯 분석

[0508] INS-1E 세포의 웨스턴 블롯 분석을 문헌 [Steneberg et al., JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>]에 기재된 바와 같이 수행하였다. 세포 용해물을 30-게이지 바늘을 통해 ~8회 통과시키고, 10분 동안 +4℃에서 14000 rpm으로 원심분리하였다. AMPK α 및 인산화-T172 AMPK α 에 대한 정량화된 값을 β -액틴에 대한 정량화된 값에 대해 정규화하였다.

[0509] 결과

[0510] 웨스턴 블롯 분석에 대한 결과를 하기 표 4에 표로 나타내고, 도 1에 그래프로 제시하였다.

[0511] 결과는 화합물 3이 배양된 INS-1E 세포에서 인산화-T172 AMPK를 용량-의존성 방식으로 증가시킨다는 것을 보여준다. 따라서, 화합물 3은 AMPK의 효능제이다.

화합물	시간	대조군	1.25 μ M	2.5 μ M	5 μ M
3	4 h	1.00	1.24	2.24	5.99

[0512]

[0513] 표 4. p-T172 AMPK와 비-인산화 AMPK 사이의 비

[0514] 실시예 24 - 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트에서의 화합물 1 및 3의 단일 용량 경구 약동학적 연구

[0515] 화합물 1의 제제

[0516] 포스페이트 완충제 (pH 7.5) 중 2% w/v 메틸 셀룰로스 용액 10.0 mL을 2 mm 유리 비드 1 g와 함께 100 mL 원추형 플라스크에 첨가하였다. 용액을 자기 교반기 상에서 격렬히 교반하였다. 화합물 1 100 mg을 용액에 천천히 첨가하고, 용액을 대략 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 제제의 pH는 7.49인 것으로 측정되었다. 각각의 제제를 동물에게 투여하기 전에 새로이 제조하였다. 제제 중 화합물 1의 최종 농도는 10 mg/mL였다. 제제를 5 mL/kg 체중으로 투여하였다.

[0517] 화합물 3의 제제

[0518] 포스페이트 완충제 (pH 7.5) 중 2% w/v 메틸 셀룰로스 용액 6 mL을 2 mm 유리 비드 1 g와 함께 원추형 플라스크 25 mL에 첨가하였다. 용액을 자기 교반기 상에서 격렬히 교반하였다. 화합물 3 78 mg을 용액에 천천히 첨가하고, 용액을 대략 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 제제의 pH는 7.41인 것으로 측정되었다. 각각의 제제를 동물에게 투여하기 전에 새로이 제조하였다. 제제 중 화합물 3의 최종 농도는 13 mg/mL였고, 이는 10 mg/mL의 화합물 1과 동등하다. 제제를 5 mL/kg 체중으로 투여하였다.

[0519] 용량 선택 및 선택을 위한 정당화

[0520] 동물 용량의 비교를 위해 화합물 1 및 화합물 3에 대해 각각 50 mg/kg 및 65 mg/kg b.w.의 용량을 선택하였다.

[0521] 용량 투여

[0522] 8 내지 10주령의 건강한 성체 수컷 스프라그 돌리 래트를 최소 3일의 순응 후에 실험에 사용하였다. 섭식 상태 동물에게 화합물 1 또는 화합물 3의 제제를 각각 50 mg/kg 또는 65 mg/kg 체중의 용량으로 위관영양을 통해 경구로 투여하였다.

[0523] 혈액 샘플링

[0524] 경도 이소플루란 마취 하에, 혈액 시편을, 표 6에 상술된 바와 같이 투여 후 다음 72시간 동안 모세관을 사용하여 안와후 천자 방법에 의해 항응고제 (K_2 EDTA: 2 mg/mL 혈액)를 함유하는 사전-표지된 튜브 내로 수집하였다. 다중 시점에서의 혈액 샘플링을 위해, 우측 및 좌측 눈을 교번하여 사용하였다. 수집된 혈액 시편을 6000 rpm, 4℃에서 10분 동안 원심분리하고, 혈장 샘플을 분리하고, 분석 시까지 -80℃에서 저장하였다.

[0525] 결과

[0526] 래트에서의 단일 용량 경구 약동학적 연구에 대한 결과를 하기 표 5 및 6에 표로 나타내고, 도 2에 그래프로 제시하였다. 표 5에서, C_{max} , T_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , AUC_{extrap} , $T_{1/2}$ 및 MRT_{last} 값은 화합물 1 및 3 둘 다의 투여 후에 검출된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (화합물 1)에 대한 것이

다.

[0527] 결과는 화합물 1과 비교하여 화합물 3이 투여되는 경우에 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 노출에서 놀라운 10배 증가가 존재함을 제시한다 (C_{max}는 화합물 3을 투여하는 경우 mL당 207.00 μ g의 화합물 1과 비교하여, 화합물 1의 투여 후 mL당 19.60 μ g의 화합물 1이었음). 따라서, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 노출은 본 발명의 화합물 형태의 화합물의 투여에 의해 증가된다.

화합물 번호	1	3
용량 (mg/kg b.w.)	50	65 (화합물 1의 50과 동등함)
C _{max} (μ g/mL)	19.60 $\pm$ 5.54	207.00 $\pm$ 7.00
T _{max} (h)	7.33 $\pm$ 1.16	4.67 $\pm$ 2.31
AUC _{last} (h* μ g/mL)	449.40 $\pm$ 157.75	4161.45 $\pm$ 599.30
AUC _{inf} (h* μ g/mL)	458.31 $\pm$ 154.77	4173.93 $\pm$ 593.40
AUC _{extrap} (%)	2.33 $\pm$ 1.74	0.32 $\pm$ 0.22
T _{1/2} (h)	8.42 $\pm$ 1.47	7.30 $\pm$ 1.01
MRT _{last} (h)	14.78 $\pm$ 0.68	12.99 $\pm$ 2.12

[0528]

[0529] 표 5. 화합물 1 및 3의 투여 후 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드에 대한 평균 혈장 약동학적 파라미터

시간 (h)	화합물 1 및 3의 혈장 농도 (μ g/mL)			
	화합물 1		화합물 3	
	평균	SD	평균	SD
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.62	0.62	25.67	2.73
0.50	1.98	0.59	52.80	15.35
1.00	4.24	1.84	106.77	19.99
2.00	7.99	4.49	178.33	21.50
4.00	14.01	5.73	180.33	17.47
6.00	17.00	5.30	206.67	7.51
8.00	19.33	5.33	182.00	18.25
24.00	9.44	4.43	60.27	17.13
48.00	0.72	0.17	7.19	4.91
72.00	0.00	0.00	0.62	0.34
화합물 1의 최저 정량 한계			0.5 μ g/mL	

[0530]

[0531] 표 6. 화합물 1 및 3의 투여 후 화합물 1의 혈장 농도

[0532] 실시예 25 스프라그 돌리 래트에서의 화합물 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16의 단일 용량 경구 약동학적 연구

[0533] 화합물의 제제

[0534] 제제를 실시예 19에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0535] 용량 선택 및 선택을 위한 정당화

[0536] 동물 용량의 비교를 위해 50 mg/kg의 화합물 1과 동등한 용량을 선택하였다.

[0537] 용량 투여 및 혈액 샘플링

[0538] 투여 및 혈액 샘플링을 실시예 19에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0539] 결과

[0540] 래트에서의 단일 용량 경구 약동학적 연구에 대한 결과를 표 7 및 하기에 표로 나타내고, 도 3에 그래프로 제시하였다. 표 7에서, C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{extrap} 및 T_{1/2} 값은 화합물들의 투여 후에 검출된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드 (화합물 1)에 대한 것이다.

[0541] 결과는 화합물 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 및 17의 투여가 71 내지 137 μ g/mL 범위의 4-클로로-N-[2-[(4-클

로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드의 평균 혈장 최대 농도 (Cmax)를 제공한다는 것을 제시한다.

화합물 번호	5	6	7	9	10	13	14	16	17
용량 (mg/kg b.w.)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C _{max} (μg/mL)	111.67 ± 10.02	137.00 ± 6.25	137.33 ± 13.43	127.67 ± 5.13	114.03 ± 13.69	71.57 ± 18.40	139.00 ± 14.11	121.67 ± 21.08	117.00 ± 12.12
T _{max} (h)	6.67 ± 2.31	5.33 ± 2.31	8.00 ± 0.00	6.67 ± 2.31	5.33 ± 2.31	8.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31	4.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31
AUC _{last} (1*μg/mL)	1624.43 ± 52.13	2216.42 ± 110.17	2120.27 ± 253.90	1941.77 ± 150.32	1745.15 ± 163.94	1101.82 ± 294.49	2206.93 ± 102.94	1749.97 ± 144.73	1790.23 ± 208.72
AUC _{inf} (1*μg/mL)	2252.24 ± 171.33	3197.99 ± 811.71	2759.61 ± 405.12	2393.94 ± 443.06	2120.39 ± 81.20	1713.69 ± 720.24	2726.32 ± 126.46	2030.60 ± 112.66	2377.90 ± 333.35
AUC _{ext_{ro}} (%)	27.54 ± 7.04	28.52 ± 12.87	22.93 ± 3.32	17.80 ± 9.21	17.81 ± 4.65	33.17 ± 9.59	19.03 ± 2.23	13.90 ± 2.33	24.55 ± 1.82
T _{1/2} (h)	13.77 ± 3.63	13.97 ± 6.02	11.39 ± 1.00	9.79 ± 3.32	9.63 ± 1.23	14.39 ± 2.65	9.86 ± 0.66	8.21 ± 0.78	11.58 ± 1.10

표 7. 화합물 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 및 17의 투여 후 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일]벤즈아미드에 대한 평균 혈장 약동학적 파라미터

시간 (h)	화합물 5	화합물 6	화합물 7	화합물 9	화합물 10	화합물 13	화합물 14	화합물 16	화합물 17
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.00	35.93	76.53	22.73	33.47	76.70	3.74	57.90	34.07	19.53
4.00	81.27	123.43	112.27	114.60	106.37	43.73	138.00	121.67	106.20
8.00	101.80	127.00	137.33	123.67	100.53	71.57	131.67	106.67	110.00
24.00	31.27	45.17	38.57	29.63	26.77	28.20	36.43	23.67	34.93
화합물 1의 적정 정량 한계									
0.5 µg/mL									

표 8. 화합물 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16 및 17의 투여 후 화합물 1의 혈장 농도 (µg/mL)

실시예 26 - 화합물 17의 안정성

화합물 17의 안정성을 pH 1.20, 7.40 및 9.20의 완충제 중에서 평가하였다. pH 1.20 연구는 HCl 완충제를 사용하여 수행하였다. pH 7.40 매질에 대해 포스페이트 완충제를 사용하고, pH 9.20 매질에 대해 알칼리성 보레이트 완충제를 사용하였다.

HCl 완충제 - 염화칼륨 (1.491 g)을 100 mL의 초순수 타입-1에 용해시켜 0.2 M KCl 용액을 수득하였다. 0.2 M KCl 약 50 mL을 비커에 넣고, 0.2 M HCl 용액을 사용하여 pH를 1.20으로 조정하였다. 최종 부피를 초순수 타입-1을 사용하여 200 mL까지로 만들고, 실온 (22 ± 3°C)에서 저장하였다.

포스페이트 완충제 - 일염기성 인산칼륨 (2.722 g)을 초순수 타입-1 100 mL 중에 용해시켜 0.2 M 용액을 수득하였다. 약 50 mL의 0.2 M 용액을 비커에 넣고, 0.2 M NaOH 용액을 사용하여 pH를 7.40으로 조정하였다. 최종 부피를 초순수 타입-1을 사용하여 200 mL까지로 만들고, 실온 (22 ± 3°C)에서 저장하였다.

알칼리성 보레이트 완충제 - 붕산 (1.237 g) 및 염화칼륨 (1.491 g)을 100 mL의 초순수 타입-1에 용해시켜 0.2 M 용액을 수득하였다. 약 50 mL의 0.2 M 용액을 비커에 넣고, 0.2 M NaOH 용액을 사용하여 pH를 9.20으로 조정하였다. 최종 부피를 초순수 타입-1을 사용하여 200 mL까지로 만들고, 실온 (22 ± 3°C)에서 저장하였다.

각각의 완충제 중 화합물 17의 5 µM 용액을 5 mM DMSO 원액을 사용하여 제조하였다. 용액을 써모믹서를 사용하여 400 rpm에서 진탕하면서 22 ± 3°C에서 120분 동안 인큐베이션하였다.

0, 15, 30, 60 및 120분 간격 후, 화합물 용액의 충분한 부피의 분취물을 취하고, 희석하고, 분석하여 각각의 용액 중 화합물 17의 안정성, 뿐만 아니라 존재하는 화합물 1의 양을 결정하였다. 존재하는 화합물 1의 양을 화합물 17의 화합물 1로의 완전 전환을 가정하여 예상된 양과 비교하였다.

결과

[0554] 안정성 실험에 대한 결과를 하기 표 9에 표로 나타내었다.

	0분과 비교하여 남아있는 화합물 17의 백분율			표준과 비교한 화합물 1 형성의 백분율		
시간 (min)	pH 1.20	pH 7.40	pH 9.20	pH 1.20	pH 7.40	pH 9.20
0.0	100.00	100.00	100.00	4.54	87.80	85.62
15.0	76.19	0.13	0.00	3.03	69.71	92.53
30.0	82.37	0.39	0.00	3.42	74.14	88.95
60.0	73.33	0.47	0.00	3.17	64.06	90.12
120.0	79.04	2.33	0.00	4.40	68.90	103.36

[0555]

[0556] 표 9. 다양한 완충제 중에서의 화합물 17 안정성 데이터

[0557] 결과는 화합물 17이 낮은 pH 환경 (pH = 1.2)에서 가장 큰 안정성을 보유하지만, pH 7.40 이상에서 급속하게 분해됨을 나타낸다.

[0558] 실시예 27 - 추가의 안정성 결과

[0559] 화합물 3, 6, 9, 20 및 23의 안정성을 화합물 17에 대해 상기 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 시험하였다. 15분 및 30분 시점에 남아있는 각각의 화합물의 양을 표 10에 나타내었다.

화합물 번호	완충제 pH	15분 후 남아있는 %	30분 후 남아있는 %
3	1.2	97	83
	7.4	46	16
6	1.2	83	86
	7.4	33	33
9	1.2	100	100
	7.4	46	13
17	1.2	76	82
	7.4	0	0
20	1.2	88	99
	7.4	74	64
23	1.2	78	77
	7.4	0	0

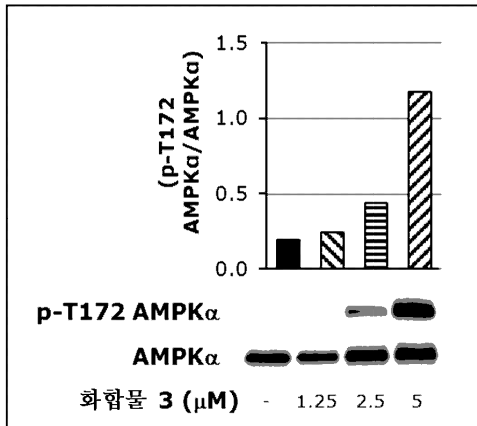
[0560]

[0561] 표 10. 다양한 완충제에서의 안정성 데이터

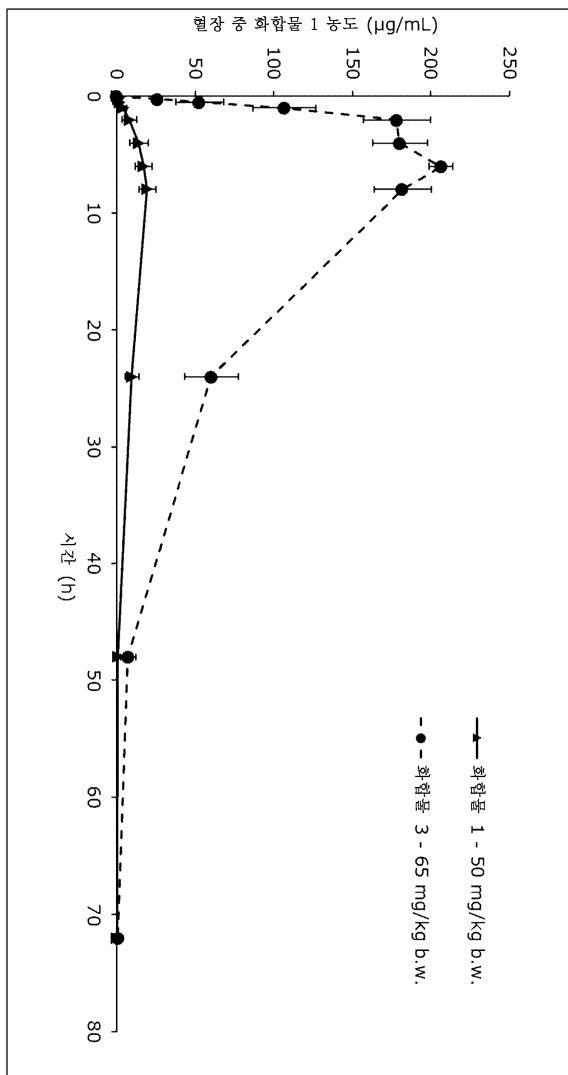
[0562] 화합물 17 및 23은 pH 7.40에서 급속하게 분해되는 반면, pH 1.2에서는 비교적 안정하게 유지됨이 밝혀졌다. 이들 데이터는, 아미노산(들)의 측쇄가 친지성 (예를 들어 알킬, 화합물 20 참조)인 경우에, 안정성이 pH 7.4에서 다소 높다는 것을 시사한다. 안정성은 측쇄가 H 또는 -NH₂ 함유 측쇄 (글리신 또는 리신 기재)일 때 보다 더 낮았다. 아스파르트산을 사용한 경우 (화합물 17), 안정성은 보다 높은 pH에서 매우 낮았다. 이러한 화합물은 위에서는 무손상으로 남아있을 가능성이 있지만, 장에서는 가수분해될 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

