



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0131254
(43) 공개일자 2015년11월24일

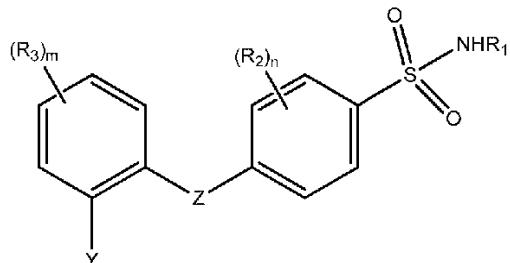
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07D 277/52* (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7029193
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년10월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/025809
- (87) 국제공개번호 WO 2014/151472
 국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장
 61/787,618 2013년03월15일 미국(US)
- (71) 출원인
크로모셀 코포레이션
 미국 08902 뉴저지주 노스 브런스윅 유.에스. 하
 이웨이 원 685
- (72) 발명자
바비치, 올가
 미국, 뉴저지 07016, 크랜포드, 해롤드 존슨 플래
 이스 3
루오, 로버트, 제트.
 미국, 뉴욕 10956, 뉴 시티, 헤이버밀 로드 79
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 통증 치료를 위한 소듐 채널 조절자

(57) 요 약

화합물을 조절하는 소듐 채널, 특히 화학식 I의 화합물을 조절하는 NaV1.7이 본 명세서에서 제공된다:



화학식 (I).

특히, 화합물의 제조를 위한 공정, 화합물의 제조에서 이용되는 중간체, 화합물을 포함한 제약학적 조성물, 그리고 이러한 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본 명세서에서 제공된다. 특히, 통증 치료를 위한 화합물이 본 명세서에서 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/433 (2013.01)
A61K 31/435 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
C07D 277/52 (2013.01)
C07D 285/08 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)

(72) 발명자
왕-피셔, 얀린
미국, 뉴저지 08844, 힐스버러, 호텔 코트 3
풀링, 데이비드, 제이.
미국, 뉴저지 07028, 글렌 리지, 유닛 403, 파크
애비뉴 85

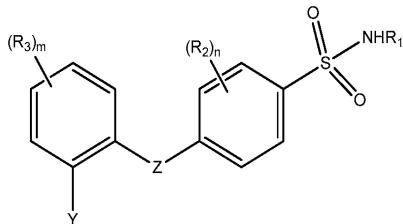
벤카타찰란, 스리니바산, 피.
미국, 뉴저지 08850, 밀타운, 아파트먼트 2, 코티
지 애비뉴 29

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태:



화학식 (I)

여기서:

Z는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

Y는 $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3NR_9R_{10}$, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리미딘-(2-일) 또는 3-일)이고;

X는 (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

R_1 은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이고;

R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, (C_1-C_{12}) 알킬, 또는 (C_1-C_{12}) 알콕시이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H , (C_1-C_9) 알킬, (C_4-C_{12}) 사이클로알킬이고, 또는 R_4 및 R_5 는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 단서 조항으로:

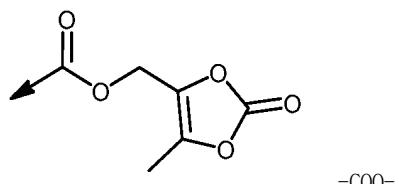
R_4 및 R_5 는 둘 다 H 가 아니고; 그리고

독립적으로 R_4 및 R_5 중 적어도 하나 또는 R_4 및 R_5 에 의해 함께 형성된 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, 및 $-NR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; 여기서:

R_6 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고;

R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 H , (C_1-C_{12}) 알킬이고, 또는 R_7 및 R_8 은 4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고;

R_9 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 페라졸릴 또는 페리디닐이고; 여기서 R_9 는 $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, 및 $-NR_{11}R_{12}$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 여기서 R_{11} 및 R_{12} 는 6 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고



R_{10} 은 R_{11} , $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일,

, $-COO-$

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; 또는 R_9 및 R_{10} 은 피페라지온 또는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, 및 (C_1-C_8) 알콕시로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

R_{11} 및 R_{12} 는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리로 선택적으로 치환된, 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; 그리고

m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.

청구항 2

제1항에 있어서, Y 는 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R_1 은 N , O , 및 S 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 피리딜 또는 피리미디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제2항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1 또는 2개의 질소 원자 그리고 선택적으로 1 또는 2개의 황원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제2항, 제3항, 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제2항, 제3항, 제5항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제2항, 제3항, 제5항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1,2,4-티아디아졸-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-\text{F}$ 또는 $-\text{Cl}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Z 는 $-0-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, 또는 -Br인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 -H 또는 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 는 (C_1-C_6)알킬이고; 여기서 R_9 는 -COOH, -COOMe, -CONH₂, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 는 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제2항 내지 제19항에 있어서, R_9 는 -COOH로 추가 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10} 은 -H, -COMe, -COOEt인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10} 은 -H 또는 -COMe인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제2항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10} 은 -H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 및 R_{10} 은 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 및 R_{10} 은 4 내지 8 원 헤�테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 및 R_{10} 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-COOME$, $-CH_2-COOEt$, 및 $-NH_2$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_9 및 R_{10} 은 $-COOH$, $-CH_2-COOH$, 및 $-NH_2$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, Y 는 $-X-C(=O)NR_4R_5$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R_1 은 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제28항 또는 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 피리딜 또는 피리미디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제28항 또는 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제28항, 제29항, 또는 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제28항, 제29항, 제31항, 또는 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

제28항, 제29항, 제31항, 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1,2,4-티아디아졸-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$ 또는 $-Cl$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제28항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Z 는 $-O-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39

제28항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, 또는 $-Br$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40

제28항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 $-H$ 또는 $-Cl$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41

제28항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 $-Cl$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제28항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43

제28항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44

제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

제28항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X는 피리딜 또는 피리미디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 46

제28항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47

제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 는 H이고 R_5 는 (C_1-C_9) 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 48

제28항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 는 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, 및 $-CONR_7R_8$ 로 구성된 군에 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 49

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 은 (C_1-C_6) 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 50

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 는 $-CO_2H$ 로 치환된, 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, Y는 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-(2-일 또는 3-일)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, Y는 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 53

제51항 또는 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 피리딜 또는 피리미디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 55

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 56

제51항 내지 제53항, 또는 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57

제51항 내지 제53항, 제55항, 또는 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58

제51항 내지 제53항, 제55항, 또는 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 1,2,4-티아디아졸-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 59

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 60

제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 61

제51항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 62

제51항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, Z 는 -O-인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 63

제51항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 64

제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 -H 또는 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 65

제51항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66

제51항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1, 2, 또는 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67

제51항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 68

제1항에 있어서, 화합물은

3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)아세트산,

5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)펜탄산,

4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)부탄산,

2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

(R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)아세트산,

(S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-시아노페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2,5-디플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산,

2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,

3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,

4-아미노-1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,

2-아미노-4-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)부탄산,

2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-3-카르복실산,

2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,
 3-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
 3-((3-(5-클로로-2-(2-시아노-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
 메틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트,
 3-((3-(2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-플루오로페닐)프로필)아미노)프로판산,
 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판아미드,
 2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아세트아미도)아세트산,
 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-일)아세트산,
 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)-N-메틸아세트아미드,
 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드,
 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-카르복실산, 또는
 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드
 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 69

제1항 또는 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은

2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산,
 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산,
 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산, 또는
 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산;
 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 70

신경병증성 통증 치료 방법에 있어서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매 또는 호변이성질체 형태의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 신경병증성 통증 치료 방법.

청구항 71

전압-개폐 소듐 채널 저해제로서, 화학식 (I)의 화합물의 용도를 포함하는 통증 치료 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 통증은 신경병증성 통증, 침해성 통증 또는 염증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 전압-개폐 소듐 채널은 NaV1.7 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 74

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 제약학적 조성물.

청구항 75

제74항에 있어서, 조성물은 국부, 경구, 피하, 또는 정맥내 투여에 적합한 것을 특징을 하는 조성물.

청구항 76

대상에서 통증의 예방 또는 치료를 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 치료학적 유효량은 대상에서 통증을 완화시키는 데에 효과적이고, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 $1,000 \text{ mg/kg}$ 의 용량, 0.5 mg/kg 내지 100 mg/kg 의 용량, 또는 1 mg/kg 내지 50 mg/kg 의 용량으로 단계 1 또는 단계 2, 또는 두 단계 모두에서의 포르말린 어세이에서 통증 반응의 감소를 보여주는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 통증은 물리적 외상 (가령, 피부의 자상 또는 좌상; 또는 화학적 또는 열 화상), 고관절염, 류마티스 관절염 또는 건염에 기인한 것과 같은 침해성 통증; 근막통증; 뇌졸중, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증, 섬유근육통, 또는 의원성으로 약물에 의해 유도되는 통증성 신경병증과 연관된 것과 같은 신경병증성 통증; 또는 혼합 통증 (즉, 침해성 및 신경병증성 요소를 모두 가진 통증); 내장통; 두통 (가령, 편두통); CRPS; CRPS 유형 I; CRPS 유형 II; RSD; 반사성 신경혈관 이영양증; 반사성 이영양증; 교감신경으로 유지되는 통증 증후군; 자열통; 뼈의 수렉(Sudeck) 위축; 동통성 신경이영양증; 견수 증후군; 외상-후 이영양증; 자율신경 실조증; 자가면역-관련 통증; 염증-관련 통증; 암-관련 통증; 환상지통; 만성 피로 증후군; 수술-후 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸증-후 중추성 통증; 신경근증; 감온성, 피부의 가벼운 접촉 또는 색의 변화 (이질통); 고열 또는 저체온 상태로부터의 통증; 그리고 다른 통증 질환 (가령, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증); 만성 통증; 또는 급성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 79

전압-개폐 소듐 채널의 활성을 조절하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 전압-개폐 소듐 채널을 발현하는 세포를 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 전압-개폐 소듐 채널은 NaV1.7 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널의 저해를 야기하는 것을 특징을 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 3월 15일에 제출된 미국 가출원 번호 제61/787,618호의 이점을 주장하며, 이는 이의 전체로 본 명세서에 참조로서 편입된다.

1 분야

[0003] 화합물을 조절하는 소듐 채널, 특히 화합물을 조절하는 NaV1.7이 본 명세서에서 제공된다. 특히, 화합물의 제조를 위한 공정, 화합물의 제조에서 이용되는 중간체, 화합물을 포함한 제약학적 조성물, 및 화합물을 투여하는 치료 방법이 본 명세서에서 제공된다. 특히, 통증 치료를 위한 화합물이 본 명세서에서 제공된다.

배경 기술

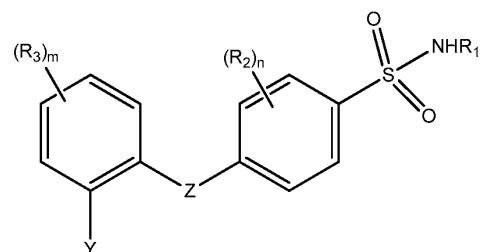
2 배경

[0005] 전압-개폐 이온 채널은 신경 및 근육 세포의 전기 활성에서 주요한 역할을 한다. 전압-개폐 이온 채널 (가령, 소듐 채널)의 대형 패밀리가 식별되었다. 이들 이온 채널은 여러 가지 병리학적 조건에서 그들의 잠재적인 역할로 인하여, 유의적인 약리학적 연구의 표적이 되었다. 생물물리학 및 약물학적 연구는 통증, 특히 신경병증성 통증의 병리생리학에서 특히 중요한 것으로서 소듐 채널 이소형 NaV1.3, NaV1.7, NaV1.8, 및 NaV1.9을 식별하였다. 최근에, NaV1.7을 인코딩하는 유전자, SCN9A에서 기능획득(gain-of-function) 돌연변이는 두 가지 인간-유전 통증 증후군인, 유전 피부통증 및 극심한 발작성 통증 장애와 연관되었고, 반면에 SCN9A에서 기능상실(loss-of-function) 돌연변이 통증에 대한 완전한 둔감각과 연관되었다. Dib-Hajj *et al*, *Pain Medicine* 10(7):1260-1269 (2009) (abstract). 통증 질환은 직접적인 의료 비용 및 손실 생산성에서 매년 5600억 - 6350 억 달러의 비용으로 대략 1억명의 미국 성인에서 발생한다. *Relieving Pain in America*, National Academies Press, Washington, DC (2011), page 2. 불행하게도, 현재 치료 옵션은 오로지 부분적인 통증 완화만 전형적으로 제공하고, 그리고 불편한 투약에 의해 그리고 졸립, 운동실조, 부종, 위장의 불편함 및 호흡 억제와 같은 부작용에 의해 제한된다. 따라서, 신규한 화합물은 현재 이용 가능한 치료 옵션의 단점을 다루는 데에 바람직하다.

발명의 내용

3 요약

[0007] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본 명세서에서 제공된다:



[0008]

[0009] 화학식 (I)

[0010] 여기서:

[0011] Z는 $-0-$ 또는 $-S-$ 이고;

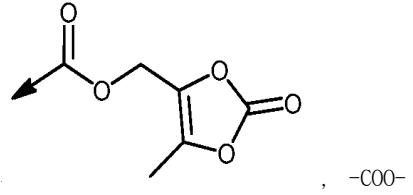
[0012] Y는 $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3NR_9R_{10}$, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리미딘-(2-일 3-일)이고;

[0013] X는 (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0014] R_1 은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

[0015] R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이고;

- [0016] R_3 은 독립적으로 각각의 발생에서 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, (C_1-C_{12}) 알킬, 또는 (C_1-C_{12}) 알콕시이고;
- [0017] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H , (C_1-C_9) 알킬, (C_4-C_{12}) 사이클로알킬이고, 또는 R_4 및 R_5 는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 단서 조항으로:
- [0018] R_4 및 R_5 는 둘 다 H 가 아니고; 그리고
- [0019] 독립적으로 R_4 및 R_5 중 적어도 하나 또는 R_4 및 R_5 에 의해 함께 형성된 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, 및 $-NR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; 여기서:
- [0020] R_6 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고;
- [0021] R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 H , (C_1-C_{12}) 알킬이고, 또는 R_7 및 R_8 은 4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고;
- [0022] R_9 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 피라졸릴 또는 피리디닐이고; 여기서 R_9 는 $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, 및 $-NR_{11}R_{12}$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 여기서 R_{11} 및 R_{12} 는 6 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고



- [0023] R_{10} 은 R_{11} , $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, $CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$ 이고; 또는 R_9 및 R_{10} 은
- [0024] 피페라지온 또는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, 및 (C_1-C_8) 알콕시로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;
- [0025] R_{11} 및 R_{12} 는 4- 내지 8-원 헤�테로사이클로알킬 고리로 선택적으로 치환된, 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; 그리고
- [0026] m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.
- [0027] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y 가 $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$ 인 화합물이다.
- [0028] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.
- [0029] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.
- [0030] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 그리고 선택적으로 1 또는 2개의 황원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.
- [0031] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로 각각의 발생에서 $-F$ 또는 $-Cl$ 인 화합물이다.
- [0032] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0033] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z 가 $-O-$ 인 화합물이다.

- [0034] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.
- [0035] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.
- [0036] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 (C_1-C_6)알킬인 화합물이고; 여기서 R_9 는 -COOH, -COOMe, -CONH₂, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 메틸 또는 에틸인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 -COOH로 추가 치환되는 화합물이다.
- [0037] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H, -COMe, -COOEt인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H 또는 -COMe인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H인 화합물이다.
- [0038] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하는 화합물이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하는 화합물이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다.
- [0039] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다.
- [0040] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 -X-C(=O)NR₄R₅인 화합물이다.
- [0041] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.
- [0042] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.
- [0043] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 그리고 선택적으로 1 또는 2개의 황원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.
- [0044] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.
- [0045] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0046] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z가 -O-인 화합물이다.
- [0047] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.
- [0048] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의

화합물은 m 이 1인 화합물이다.

[0049] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 피리딜인 화합물이다.

[0050] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_4 가 H이고 그리고 R_5 가 (C_1-C_9)알킬인 화합물이다.

[0051] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, 및 $-CONR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.

[0052] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_6 이 (C_1-C_6)알킬인 화합물이다.

[0053] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$ 로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.

[0054] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-*a*]피리미딘-(2-일 또는 3-일)인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일인 화합물이다.

[0055] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.

[0056] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.

[0057] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 그리고 선택적으로 1 또는 2개의 황원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.

[0058] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.

[0059] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.

[0060] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z가 -O-인 화합물이다.

[0061] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.

[0062] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.

[0063] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물이

[0064] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

[0065] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)아세트산,

[0066] 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)펜탄산,

[0067] 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)부탄산,

[0068] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프

로판산,

[0069] (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

[0070] 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)아세트산,

[0071] (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

[0072] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-시아노페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

[0073] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2,5-디플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로판산,

[0074] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

[0075] 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0076] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

[0077] 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,

[0078] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0079] 4-아미노-1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,

[0080] 2-아미노-4-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)부탄산,

[0081] 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

[0082] 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-3-카르복실산,

[0083] 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

[0084] 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

[0085] 3-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0086] 3-((3-(5-클로로-2-(2-시아노-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0087] 메틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트,

[0088] 3-((3-(2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-플루오로페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0089] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판아미드,

[0090] 2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아세트아미도)아세트산,

[0091] 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)페페리딘-4-일)아세트산,

[0092] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,

[0093] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)-N-메틸아세트아미드,

[0094] 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드,

- [0095] 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-카르복실산, 또는
- [0096] 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로페리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설퐤아미드; 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태인 화합물이다.
- [0097] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물이
- [0098] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산,
- [0099] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산,
- [0100] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산, 또는
- [0101] 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산; 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태인 화합물이다.
- [0102] 신경병증성 통증을 치료하기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매 또는 호변이성질체 형태의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0103] 통증을 치료하기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 전압-개폐 소듐 채널 저해제로서 화학식 (I)의 화합물의 용도를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 통증이 신경병증성 통증, 침해성 통증 또는 염증성 통증인 방법이다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널이 NaV1.7인 방법이다.
- [0104] 화학식 (I)의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 제약학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 국부적, 경구, 피하, 또는 정맥내 투여에 적합한 조성물이다.
- [0105] 대상에서 통증의 예방 또는 치료를 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 방법은 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 치료학적 유효량이 대상에서 통증을 완화시키는 데에 효과적인 방법이며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 1,000 mg/kg의 용량으로, 0.5 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg의 용량으로, 또는 5 mg/kg의 용량으로 포르말린 어세이 (단계 1 또는 단계 2, 또는 두 단계 모두에서) (섹션 5.1.2를 참고)에서 통증 반응의 감소를 보여준다. 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화학식 (I)의 화합물은 비히를 대조에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 100%만큼, 또는 열거된 백분율 중 어느 사이의 범위만큼 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%) 포르말린 어세이 (단계 1 또는 단계 2, 또는 두 단계 모두에서)에서 통증 반응의 감소를 보여준다. 특정한 구체예에서, 방법은 통증이 물리적 외상 (가령, 피부의 자상 또는 좌상; 또는 화학적 또는 열 화상), 고관절염, 류마티스 관절염 또는 건염에 기인한 것과 같은 침해성 통증; 근막통증; 뇌졸증, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증, 섬유근육통, 또는 의원성으로 약물에 의해 유도되는 통증성 신경병증과 연관된 것과 같은 신경병증성 통증; 또는 혼합 통증 (즉, 침해성 및 신경병증성 요소를 모두 가진 통증); 내장통; 두통 (가령, 편두통); CRPS; CRPS 유형 I; CRPS 유형 II; RSD; 반사성 신경혈관 이영양증; 반사성 이영양증; 교감신경으로 유지되는 통증 증후군; 작열통; 뼈의 수렉(Sudeck) 위축; 동통성 신경이영양증; 견수 증후군; 외상-후 이영양증; 자율신경 실조증; 자가면역-관련 통증; 염증-관련 통증; 암-관련 통증; 환상지통; 만성 피로 증후군; 수술-후 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸증-후 중추성 통증; 신경근증; 감온성, 피부의 가벼운 접촉 또는 색의 변화 (이질통); 고열 또는 저체온 상태로부터의 통증; 그리고 다른 통증 질환 (가령, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증); 만성 통증; 또는 급성 통증인 방법이다.
- [0106] 전압-개폐 소듐 채널의 활성을 조절하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 방법은 전압-개폐 소듐 채널을 발현하는 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉하는 단계를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널이 NaV1.7인 방법이다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널의 저해를 야기하는 방법이다.
- [0107] 4 상세한 설명

[0108]

4.1 정의

[0109]

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "화합물" 또는 "화합물들"은 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (Ia)의 화합물, 화학식 (Ib)의 화합물, 화학식 (Ic)의 화합물, 화학식 (Id)의 화합물, 표 1에서 열거된 화합물, 또는 표 2에서 열거된 화합물을 포함한다.

[0110]

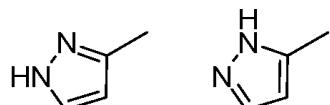
"제약학적으로 허용되는 염(들)"은 무기산 및 무기염 그리고 유기산 및 유기염을 비롯한 제약학적으로 허용되는 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 나타낸다. 화합물 저해제의 적합한 제약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 및 징크로부터 만들어진 금속 염 또는 리신, N,N'-디벤질 에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 비-독성 산은 무기산 및 유기산, 가령 아세트산, 알간산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 젖산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 셀파닐산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설폰산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특이적인 비-독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 메탄설폰산을 포함한다. 다른 것들도 해당 분야에서 잘 공지되며, 예를 들어 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)를 참고한다.

[0111]

"입체이성질체" 또는 "입체이성질체 형태"는 화합물의 한 가지 입체이성질체를 나타내며, 상기 화합물은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없다. 예를 들어, 하나의 키이랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 약 80 중량% 초과의 한 가지 입체이성질체 및 화합물의 약 20 중량% 미만의 다른 입체이성질체, 화합물의 약 90 중량% 초과의 한 가지 입체이성질체 및 화합물의 약 10 중량% 미만의 다른 입체이성질체, 화합물의 약 95 중량% 초과의 한 가지 입체이성질체 및 화합물의 약 5 중량% 미만의 다른 입체이성질체, 또는 화합물의 약 97 중량% 초과의 한 가지 입체이성질체 및 화합물의 약 3 중량% 미만의 다른 입체이성질체를 포함한다. 화합물은 키이랄 중심을 가질 수 있고 그리고 라세미체, 개별적인 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 이들의 혼합으로서 발생할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 형태는 이들의 혼합을 비롯하여, 본 명세서에서 개시된 구체예 내에 포함된다. 이러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 용도, 그리고 이를 형태의 혼합의 용도는 본 명세서에서 개시된 구체예로 내포된다. 예를 들어, 특정한 화합물의 동일한 또는 동일하지 않은 양의 거울상이성질체를 포함한 혼합물이 본 명세서에서 개시된 방법 및 조성물에서 이용될 수 있다. 이를 이성질체는 키이랄 칼럼 또는 키이랄 분리 시약(resolving agent)과 같은 표준 기술을 이용하여 비대칭적으로 합성되거나 분해될 수 있다. 가령, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); 그리고 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)을 참고한다.

[0112]

"호변이성질체"는 서로 평형 상태에 있는 화합물의 이성질체 형태를 나타낸다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의존할 것이고 그리고 예를 들어, 화합물이 고체이거나 유기 용액 또는 수성 용액 안에 있는지에 따라 상이해질 수 있다. 예를 들어, 수성 용액에서, 피라졸은 서로의 호변이성질체로서 언급되는, 다음 이성질체 형태를 나타낼 수 있다:



[0113]

[0114]

해당 분야의 기술자에 의해 쉽게 이해되는 바와 같이, 매우 다양한 작용기 및 다른 구조는 호변이성을 나타낼 수 있고 그리고 본 명세서에서 제공된 화합물의 모든 호변이성질체는 본 개시의 범위 내에 있다.

[0115]

"아릴"기는 단일 고리 (가령, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (가령, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족 카르보사이클기이다. 몇몇 구체예에서, 아릴기는 6-14개의 탄소를 함유하고, 그리고 다른 경우 기의 고리 부분에서 6 내지 12개 또는 심지어 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 특정한 아릴은 페닐, 나프틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0116]

"헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리계에서 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리계이고, 여기서 나머지 원자는 탄소 원자이다. 몇몇 구체예에서, 헤테로아릴기는 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하고, 그리고 다른 경우 기의 고리 부분에서 6 내지 9개 또는 심지어 6개 내지 10의 원자를 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정한 구체예에서, 헤테로아릴 고리계는 단환 또는 이환이다. 예시는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴 (가령, 1,2,4-티아디아졸릴), 피롤릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인도릴, 아자인돌릴 (예를 들어, 피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜, 피라졸로피리딜, 트리아졸로피리딜, 벤조트라이졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속자롤로피리딜, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0117]

"부분적으로 불포화 또는 방향족 헤테로사이클"은 헤테로방향족 고리계에서 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 부분적으로 불포화 또는 방향족 고리계이고, 여기서 나머지 원자는 탄소 원자이다. "부분적으로 불포화 또는 방향족 헤테로사이클"은 방향족 헤테로사이클이라면, 방향족 헤테로사이클은 상기 정의된 바와 같은 "헤테로아릴"이다. 한 가지 구체예에서, 부분적으로 불포화 또는 방향족 헤테로사이클은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이다. 부분적으로 불포화 헤테로사이클의 예시는 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 2,5-디하이드로푸라닐, 2,5-디하이드로티오페닐, 4,5-디하이드로옥사졸릴, 4,5-디하이드로티아졸릴, 4,5-디하이드로-1H-이미다졸릴, 4,5-디하이드로-1H-1,2,3-트리아졸릴, 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐, 및 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐 기와 같은 기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0118]

"헤테로사이클로알킬" 기는 고리 탄소 원자들 중 1 내지 4개는 독립적으로, O, S 및 N으로 구성된 군으로부터의 헤테로원자로 교체되는 비-방향족 사이클로알킬이다. 헤테로사이클로알킬 기의 예시는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, (1,4)-디옥사닐, 및 (1,3)-디옥아닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬은 또한, 임의의 고리 원자에서 (즉, 헤테로환형 고리의 헤테로원자 또는 임의의 탄소 원자에서) 결합될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 헤테로사이클로알킬은 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0119]

"알킬" 기는 예를 들어, 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 비-환형 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고, 반면에 분지된 알킬은 -이소프로필, -이차-부틸, -이소-부틸, -삼차-부틸, -이소-펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다.

[0120]

"사이클로알킬" 기는 단일 환형 고리 또는 다중 축합된 또는 가교된 고리를 갖는 3 내지 12개의 탄소 원자의 포화된 환형 알킬 기이다. 몇몇 구체예에서, 사이클로알킬 기는 4 내지 12개의 고리 구성원을 가지는 반면, 다른 구체예에서 고리 탄소 원자의 수는 예를 들어, 3 내지 5개, 3 내지 6개, 또는 3 내지 7개의 범위에 있다. 이러한 사이클로알킬기는 예로서, 단일 고리 구조, 가령 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교된 고리 구조, 가령 아다만틸 등을 포함한다.

[0121]

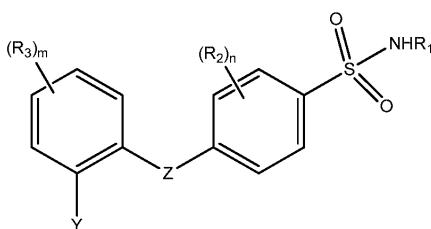
"이를 필요로 하는 대상"은 본 명세서에서 제공된 임의의 방법으로의 치료를 필요로 하는 포유류 (가령, 인간, 개, 말, 또는 고양이)를 나타낸다.

[0122]

4.2 화합물

[0123]

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본 명세서에서 제공된다:



[0124]

[0125] 화학식 (I)

[0126] 여기서:

[0127] Z는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0128] Y는 $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-*a*]페리미딘-(2-일 또는 3-일)이고;

[0129] X는 (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0130] R_1 은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

[0131] R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이고;

[0132] R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, (C_1-C_{12}) 알킬, 또는 (C_1-C_{12}) 알콕시이고;

[0133] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H , (C_1-C_9) 알킬, (C_4-C_{12}) 사이클로알킬이고, 또는 R_4 및 R_5 는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 단서 조항으로:

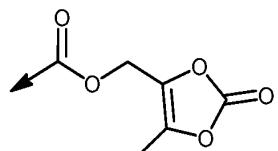
[0134] R_4 및 R_5 는 둘 다 H 가 아니고; 그리고

[0135] 독립적으로 R_4 및 R_5 중 적어도 하나 또는 R_4 및 R_5 에 의해 함께 형성된 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, 및 $-NR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; 여기서

[0136] R_6 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고;

[0137] R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 H , (C_1-C_{12}) 알킬이고, 또는 R_7 및 R_8 은 4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고;

[0138] R_9 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 페라졸릴 또는 페리디닐이고; 여기서 R_9 는 선택적으로, $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, 및 $-NR_{11}R_{12}$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 추가가 치환되고; 여기서 R_{11} 및 R_{12} 는 6 원 헤�테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고



[0139] R_{10} 은 R_{11} , $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, $CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$ 이고; 또는 R_9 및 R_{10} 은 페페라지온 또는 4- 내지 8-원 헤�테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, 및 (C_1-C_8) 알콕시로 구성된 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0140] R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로, 4- 내지 8-원 헤�테로사이클로알킬 고리로 선택적으로 치환된, H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; 그리고

[0141] m 및 n 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.

[0142] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$ 인 화합물이다.

[0143] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.

[0144] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 페리딜 또는 페리미디닐인 화합물이다.

[0145] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자

를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.

[0146] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.

[0147] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.

[0148] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z 가 -O-인 화합물이다.

[0149] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.

[0150] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.

[0151] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 (C_1-C_6)알킬인 화합물이고; 여기서 R_9 는 선택적으로, -COOH, -COMe, -CONH₂, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 추가 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 메틸 또는 에틸인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 가 -COOH로 추가 치환된 화합물이다.

[0152] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H, -COMe, -COOEt인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H 또는 -COMe인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_{10} 이 -H인 화합물이다.

[0153] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하는 화합물이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -COMe, -COOEt, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하는 화합물이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다.

[0154] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -COMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다.

[0155] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y 가 -X-C(=O)NR₄R₅인 화합물이다.

[0156] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.

[0157] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.

[0158] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.

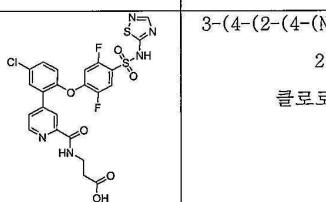
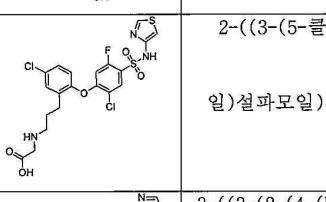
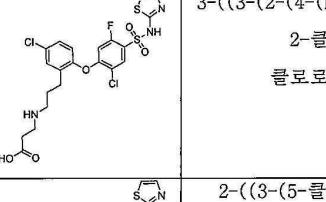
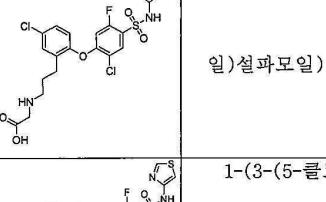
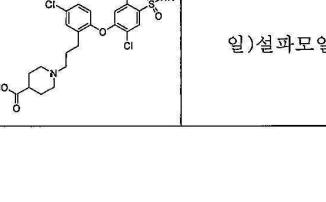
[0159] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.

- [0160] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0161] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z가 -0-인 화합물이다.
- [0162] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.
- [0163] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.
- [0164] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 퍼리딜 또는 퍼리미디닐인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X가 퍼리딜인 화합물이다.
- [0165] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_4 가 H이고 R_5 가 (C_1-C_9)알킬인 화합물이다.
- [0166] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, 및 $-CONR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.
- [0167] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_6 이 (C_1-C_6)알킬인 화합물이다.
- [0168] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$ 로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.
- [0169] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5- a]퍼리미딘-(2-일 또는 3-일)인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5- a]퍼리미딘-3-일인 화합물이다.
- [0170] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.
- [0171] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 퍼리딜 또는 퍼리미디닐인 화합물이다.
- [0172] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.
- [0173] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_2 가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.
- [0174] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0175] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Z가 -0-인 화합물이다.
- [0176] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.
- [0177] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.
- [0178] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 1에서의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태로 구성된 군에서 선택된 화합물이다.

표 1

예 시	화합물 구조	화학명*
1		3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산
2		2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산
3		5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)펜탄산
4		4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)부탄산

예 시	화합물 구조	화학명*
5		2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-ти아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산
6		(R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-ти아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산
7		2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-ти아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산
8		(S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-ти아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산
9		3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-ти아디아졸-5-일)설파모일)-2-시아노페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산

예 시	화합물 구조	화학명*
10		3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아이아졸-5-일)설파모일)-2,5-디플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산
11		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)아세트산
12		3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-트리아이아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산
13		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-2-일)설파모일)페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)아세트산
14		1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-클로로페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산

[0181]

예 시	화합물 구조	화학명*
15		3-((3-(5-(2-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산
16		4-아미노-1-(3-(5-(2-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산
17		2-아미노-4-((3-(5-(2-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)부탄산
18		2-((3-(5-(2-클로로-2-(2,5-디플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산
19		1-(3-(5-(2-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-3-카르복실산

예 시	화합물 구조	화학명*
20		2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-트이아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산
21		2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산
22		3-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산
23		3-((3-(5-클로로-2-(2-시아노-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산
24		메틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트

예시	화합물 구조	화학명*
25		3-((3-(2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-플루오로페닐)프로필)아미노)프로판산
26		3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-페닐)프로필)아미노)프로판아미드
27		2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-페닐)프로필)아세트아미도)아세트산
28		2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티)아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)페페리딘-4-일)아세트산
29		3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)-5-페닐)프로필)아미노)프로판산

[0184]

예시	화합물 구조	화학명*
30		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)-N-메틸아세트아미드
31		5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((2-메틸설포닐)에틸)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로 N-(티아졸-4-일)벤젠설포나미드
32		1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-카르복실산
33		5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로 N-(티아졸-4-일)벤젠설포나미드

* ChemDraw Ultra, 버전 12.0 으로 자동으로 발생된 화학명

[0185]

[0186] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 2에서의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체 또는 호변이성질체 형태로 구성된 군에서 선택된 화합물이다.

표 2

전조 예시	화합물 구조	화학명*
34		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)(에톡시카르보닐)아미노)아세트산
35		에틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)아미노)아세테이트
36		에틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)(메틸)아미노)아세테이트
37		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)아미노)아세트산
38		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)((1-(이소부티릴옥시)에톡시)카르보닐)아미노)아세트산
39		2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로 4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)프로필)((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)에톡시)카르보닐)아미노)아세트산

[0187]

전조 예시	화합물 구조	화학명*
40		5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-(3-옥소페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-플루오로 N-(티아졸-2-일)벤젠설플온아미드
41		5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((3-모르폴리노-3-옥소프로필)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로 N-(티아졸-2-일)벤젠설플온아미드
42		4-(2-(3-((1H-페라진-4-일)아미노)프로필)-4-클로로페녹시)-5-클로로-2-플루오로 N-(티아졸-2-일)벤젠설플온아미드

[0188]

* ChemDraw Ultra, 버전 12.0으로 자동으로 발생된 화학명.

[0189]

본 발명의 목적을 위하여, 표 1 및 표 2는 특정한 구조는 특정한 명칭과 연관된다는 점을 정의한다. 특정한 명칭이 본 발명 또는 청구범위에서 열거될 때, 특정한 명칭과 연관된 화학 구조는 표 1 또는 표 2에서 식별된 구조일 것이다.

[0190] 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은

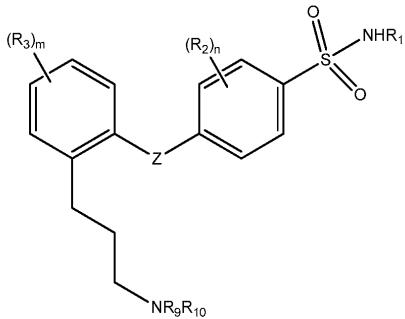
[0191] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산,

[0192] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산,

[0193] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로판산, 또는

[0194] 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산; 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태인 화합물이다.

[0195] 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본 명세서에서 추가로 제공된다:



[0196]

화학식 (Ia)

[0198] 여기서:

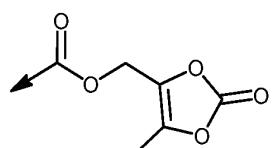
[0199] Z는 -O- 또는 -S-이고;

[0200] R₁은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

[0201] R₂는 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, -Br, -CH₃ 또는 -CN이고;

[0202] R₃은 독립적으로, 각각의 발생에서 H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)알킬, 또는 (C₁-C₁₂)알콕시이고;

[0203] R₉는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, 피라졸릴 또는 피리디닐이고; 여기서 R₉는 선택적으로, -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, 및 -NR₁₁R₁₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 추가가 치환되고; 여기서 R₁₁ 및 R₁₂는 6 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고,



[0204] R₁₀은 R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂이고; 또는 R₉ 및 R₁₀은 피페라지온 또는 4- 내지 8- 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, 및 (C₁-C₈)알콕시로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0205] R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로, 4- 내지 8-원 헤�테로사이클로알킬 고리로 선택적으로 치환된, H 또는 (C₁-C₆)알킬이고; 그리고

[0206] m 및 n는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.

- [0207] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.
- [0208] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.
- [0209] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.
- [0210] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_2 가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.
- [0211] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0212] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 Z 는 -O-인 화합물이다.
- [0213] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.
- [0214] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.
- [0215] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 가 (C_1-C_6)알킬인 화합물이고; 여기서 R_9 는 선택적으로, -COOH, -COOMe, -CONH₂, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 추가 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 가 메틸 또는 에틸인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 가 -COOH로 추가 치환된다.
- [0216] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_{10} 이 -H, -COMe, -COOEt인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_{10} 이 -H 또는 -COMe인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_{10} 이 -H인 화합물이다.
- [0217] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 은 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된다.
- [0218] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH, -CH₂-COOMe, -CH₂-COOEt, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 R_9 및 R_{10} 이 -COOH, -CH₂-COOH, 및 -NH₂로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 피페리딘을 함께 형성하는 화합물이다.
- [0219] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은
- [0220] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,
- [0221] 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0222] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,

- [0223] 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,
- [0224] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0225] 4-아미노-1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산,
- [0226] 2-아미노-4-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)부탄산,
- [0227] 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,
- [0228] 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)페페리딘-3-카르복실산,
- [0229] 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,
- [0230] 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산,
- [0231] 3-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0232] 3-((3-(5-클로로-2-(2-시아노-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0233] 메틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트,
- [0234] 3-((3-(2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-플루오로페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0235] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판아미드,
- [0236] 2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아세트아미도)아세트산,
- [0237] 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)페페리딘-4-일)아세트산,
- [0238] 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산,
- [0239] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)-N-메틸아세트아미드,
- [0240] 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드, 및
- [0241] 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)페페리딘-4-카르복실산;
- [0242] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태로 구성된 군에서 선택된다.
- [0243] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은
- [0244] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)(에톡시카르보닐)아미노)아세트산,
- [0245] 에틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트,
- [0246] 에틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)(메틸)아미노)아세테이트,
- [0247] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸)아미노)아세트산,
- [0248] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)((1-(이소부티릴옥

시)에톡시)카르보닐)아미노)아세트산,

[0249] 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)(((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시)카르보닐)아미노)아세트산,

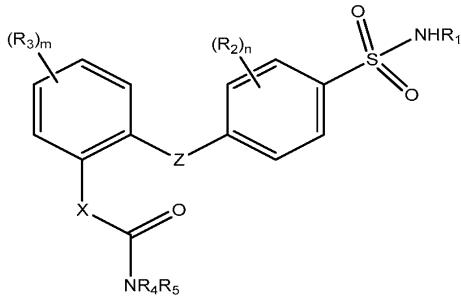
[0250] 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-(3-옥소피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-2-일)벤젠설퐤아미드,

[0251] 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((3-모르폴리노-3-옥소프로필)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-2-일)벤젠설퐤아미드, 및

[0252] 4-(2-(3-((1H-페라졸-4-일)아미노)프로필)-4-클로로페녹시)-5-클로로-2-플루오로N-(티아졸-2-일)벤젠설퐤아미드;

[0253] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태를 포함한 군에서 선택된다.

[0254] 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본 명세서에서 제공된다:



[0255]

화학식 (Ib)

[0256] 여기서:

[0257] Z는 -O- 또는 -S-이고;

[0258] X는 (C₆-C₁₀)아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0259] R₁은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

[0260] R₂는 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, -Br, -CH₃ 또는 -CN이고;

[0261] R₃은 독립적으로, 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)알킬, 또는 (C₁-C₁₂)알콕시이고;

[0262] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₉)알킬, (C₄-C₁₂)사이클로알킬이고, 또는 R₄ 및 R₅는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 단서 조항으로:

[0263] R₄ 및 R₅는 둘 다 H가 아니고; 그리고

[0264] 독립적으로 R₄ 및 R₅ 중 적어도 하나 또는 R₄ 및 R₅에 의해 함께 형성된 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, 및 -NR₇R₈로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0265] 여기서:

[0266] R₆은 (C₁-C₁₂)알킬이고;

[0267] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, (C₁-C₁₂)알킬이고, 또는 R₇ 및 R₈은 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 그리고

[0268] m 및 n는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.

[0269] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R₁이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테

로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.

[0271] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.

[0272] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.

[0273] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_2 가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.

[0274] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 n 은 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 n 은 2인 화합물이다.

[0275] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 Z 가 -O-인 화합물이다.

[0276] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_3 이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_3 이 -Cl인 화합물이다.

[0277] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.

[0278] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 X 가 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 X 가 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 X 가 피리딜인 화합물이다.

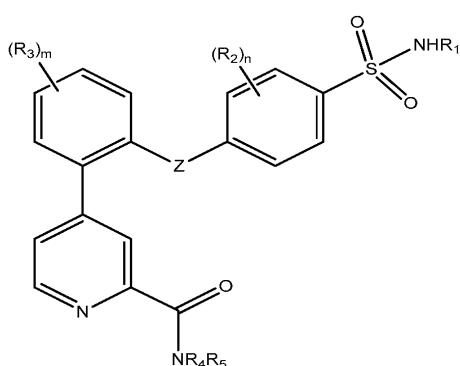
[0279] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_4 가 H이고 R_5 가 (C_1-C_9)알킬인 화합물이다.

[0280] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, 및 $-CONR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.

[0281] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_6 이 (C_1-C_6)알킬인 화합물이다.

[0282] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$ 로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.

[0283] 화학식 (Ic)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본 명세서에서 제공된다:



[0284] 화학식 (Ic)

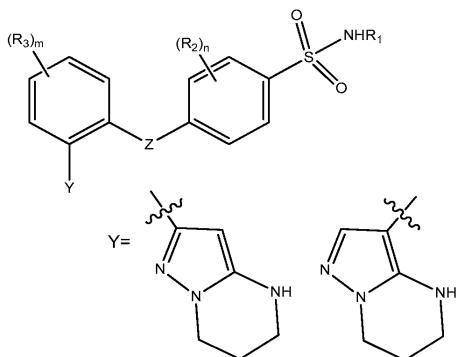
[0285] 여기서:

[0286] Z 는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0287] R_1 은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤�테로사이클이고;

- [0289] R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이고;
- [0290] R_3 은 독립적으로, 각각의 발생에서 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, (C_1-C_{12}) 알킬, 또는 (C_1-C_{12}) 알콕시이고;
- [0291] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H , (C_1-C_9) 알킬, (C_4-C_{12}) 사이클로알킬이고, 또는 R_4 및 R_5 는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 단서 조항으로:
- [0292] R_4 및 R_5 는 둘 다 H 가 아니고; 그리고
- [0293] 독립적으로 R_4 및 R_5 중 적어도 하나 또는 R_4 및 R_5 에 의해 함께 형성된 헤테로사이클로알킬 고리는 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, 및 $-NR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고; 여기서:
- [0294] R_6 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고;
- [0295] R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 H , (C_1-C_{12}) 알킬이고, 또는 R_7 및 R_8 은 4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬 고리를 함께 형성하고; 그리고
- [0296] m 및 n 는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.
- [0297] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.
- [0298] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.
- [0299] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤�테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_1 이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.
- [0300] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_2 는 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$ 또는 $-C$ 인 화합물이다.
- [0301] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 n 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 n 이 2인 화합물이다.
- [0302] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 Z 가 $-O-$ 인 화합물이다.
- [0303] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_3 이 독립적으로, 각각의 발생에서 $-F$, $-Cl$, 또는 $-Br$ 인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 R_3 이 $-H$ 또는 $-Cl$ 인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_3 이 $-Cl$ 인 화합물이다.
- [0304] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 m 이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 m 이 1인 화합물이다.
- [0305] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 X 가 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 X 가 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 X 가 피리딜인 화합물이다.
- [0306] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_4 가 H 이고 R_5 가 (C_1-C_9) 알킬인 화합물이다.
- [0307] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, 및 $-CONR_7R_8$ 로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.
- [0308] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_6 이 (C_1-C_6) 알킬인 화합물이다.
- [0309] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 R_5 가 $-CO_2H$ 로 치환된, 메틸 또는 에틸인 화합물이다.
- [0310] 특정한 구체예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은

- [0311] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산,
- [0312] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)아세트산,
- [0313] 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)펜탄산,
- [0314] 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)부탄산,
- [0315] 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산,
- [0316] (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산,
- [0317] (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산,
- [0318] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-시아노페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산, 및
- [0319] 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2,5-디플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산; 또는
- [0320] 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태로 구성된 군에서 선택된다.
- [0321] 화학식 (Id)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태가 본명세서에서 제공된다:



- [0322]
- [0323] 화학식 (Id)
- [0324] 여기서:
- [0325] Y는 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]파리미딘-(2-일 또는 3-일)이고;
- [0326] Z는 -O- 또는 -S-이고;
- [0327] R₁은 부분적으로 불포화 또는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;
- [0328] R₂는 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, -Br, -CH₃ 또는 -CN이고;
- [0329] R₃은 독립적으로, 각각의 발생에서 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)알킬, 또는 (C₁-C₁₂)알콕시이고; 그리고
- [0330] m 및 n는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4임.
- [0331] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]파리미딘-(2-일 또는 3-일)인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 Y가 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-

a] 피리미딘-3-일인 화합물이다.

[0332] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 N, O, 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 가진, 방향족 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 화합물이다.

[0333] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물이다.

[0334] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 1 또는 2개의 질소 원자 및 선택적으로 1 또는 2개의 황 원자를 가진 방향족 5-원 헤테로사이클인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 티아디아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 티아졸릴인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₁이 1,2,4-티아디아졸-5-일인 화합물이다.

[0335] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₂가 독립적으로, 각각의 발생에서 -F 또는 -Cl인 화합물이다.

[0336] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 n이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 n이 2인 화합물이다.

[0337] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 Z가 -O-인 화합물이다.

[0338] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₃이 독립적으로, 각각의 발생에서 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₃이 -H 또는 -Cl인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 R₃이 -Cl인 화합물이다.

[0339] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 m이 1, 2, 또는 3인 화합물이다. 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 m이 1인 화합물이다.

[0340] 특정한 구체예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드; 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태이다.

[0341] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 원자에서 원자의 동위원소의 비천연 부분을 함유할 수 있다는 점을 또한 주목하여야 한다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 가령, 트리튬 (³H), 아이오딘-125 (¹²⁵I), 황-35 (³⁵S), 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있고, 또는 둑테륨 (²H), 탄소-13 (¹³C), 또는 질소-15 (¹⁵N)와 같은 동위원소로 농축될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "동위 이성질체(isotopologue)"는 동위원소로 농축된 화합물이다. 용어 "동위원소로 농축된"은 원자의 천연 동위원소 조성 외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 나타낸다. "동위원소로 농축된"은 원자의 천연 동위원소 조성 외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유한 화합물을 또한 나타낼 수 있다. 용어 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 제시되는 각각의 동위원소의 양을 나타낸다. 방사성 표지된 그리고 동위원소로 농축된 화합물은 치료제, 가령 암과 염증 치료제; 연구 시약, 가령 결합 어세이 시약; 그리고 진단제, 가령 생체내 영상화제로서 유용하다. 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물의 모든 동위원소 변화는, 방사성이든 또는 방사성이 아니든지 간에, 본 명세서에서 제공되는 구체예의 범위 내에 내포되는 것으로 의도된다. 몇몇 구체예에서, 화합물의 동위 이성질체가 제공되고, 예를 들어, 동위 이성질체는 둑테륨, 탄소-13, 또는 질소-15 농축 화합물이다.

[0342] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 소듐 이온 채널, 가령 전압-개폐 소듐 이온 채널의 활성을 조절한다. 더욱 특이적인 구체예에서, 이러한 전압-개폐 소듐 이온 채널은 NaV1.7 (이)의 알파 하위단위는 인간 유전자 SCN9A에 의해 인코딩됨)이다.

[0343] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화합물의 부재에서 활성화된 채널과 비교하여 NaV1.7을 통해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 100%만큼, 또는 열거된 백분율 중 어느 사이의 범위만큼 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%) 소듐 이온 유동을 감소시킨다.

[0344] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화합물의 부재에서 활성화된 채널과 비교하여 NaV1.7을 통해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 250%, 500%, 750%, 또는 1000%만큼, 또는 열거된 백분율 중 어느 사이의 범위만큼 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%) 소듐 이온 유동을 감소시킨다.

동을 증가시킨다.

[0345] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 막 전위에서의 변화에 대한 $NaV1.7$ 의 반응을 탈감작하고 따라서 채널은 화합물의 부재에서의 채널과 비교하여 활성화되도록 막 전위에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%, 또는 열거된 백분율 중 어느 사이의 범위 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%)보다 높은 변화를 요구한다.

[0346] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 막 전위에서의 변화에 대한 $NaV1.7$ 의 반응을 감작하고 따라서 채널은 화합물의 부재에서의 채널과 비교하여 활성화되도록 막 전위에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%, 또는 열거된 백분율 중 어느 사이의 범위 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%)보다 낮은 변화를 요구한다.

[0347] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은, 다음 상태 중 하나 이상으로 전압-개폐 소듐 이온 채널, 가령, $NaV1.7$ 에 영향을 미친다: 불활성화됨 (닫힘), 활성화됨 (열림), 또는 비활성화됨 (닫힘).

[0348] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 전압-개폐 소듐 이온 채널, 가령, $NaV1.7$ 의 활성화, 비활성화, 또는 불활성화에 영향을 미친다.

[0349] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 특이적으로 $NaV1.7$ 을 조절한다, 즉, 화합물은 또 다른 전압-개폐 소듐 이온 채널 (가령 $NaV1.1$, $NaV1.2$, $NaV1.3$, $NaV1.4$, $NaV1.5$, $NaV1.6$, $NaV1.8$, 및/또는 $NaV1.9$)보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 250%, 500%, 750%, 또는 1000% 더 높은 정도 까지, 또는 열거된 백분율의 어느 사이 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%)에서 또 다른 전압-개폐 소듐 채널보다 더 높은 정도까지 $NaV1.7$ 을 조절한다.

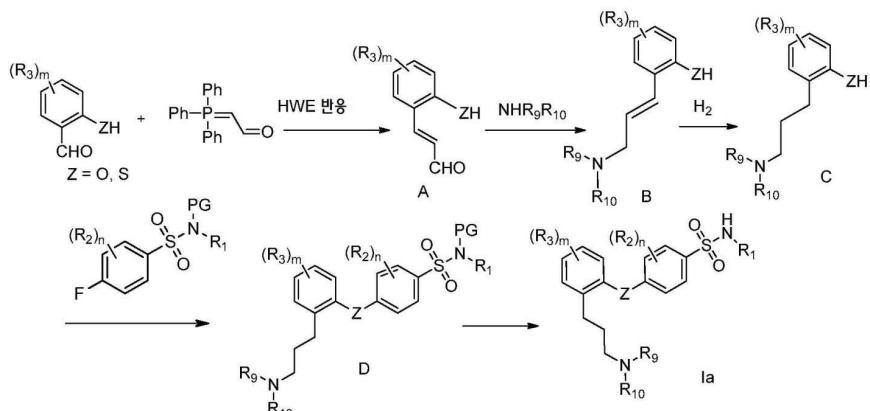
[0350] 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 어세이는 전압-개폐 소듐 이온 채널에 미치는 본 명세서에서 제공되는 화합물의 영향을 검사하는 데에 이용될 수 있다. 특정한 구체예에서, 세포 배양 어세이가 이용되고, 여기서 전압-개폐 소듐 이온 채널은 배양된 세포에서 재조합으로 발현된다. 더욱 특정한 구체예에서, 전압-개폐 소듐 이온 채널의 알파 하위단위가 발현되지만, 악세서리 단백질은 동일한 세포에서 재조합으로 발현되지 않는다. 특이적인 구체예에서, $SCN9A$ 및 $SCN9B1$ 그리고 $SCN9B2$ 는 동일한 세포에서 공동-발현된다. 다른 구체예에서, 전압-개폐 소듐 이온 채널의 알파 하위단위가 발현되고 그리고 적어도 하나의 악세서리 단백질 (가령, 베타-하위단위)가 동일한 세포에서 공동-발현된다.

[0351] 특정한 구체예에서, FDSS 막 전위 어세이는 전압-개폐 소듐 이온 채널의 활성을 검사하는 데에 이용될 수 있다 (하기 "FDSS Membrane Potential *in vitro* Assay"의 명칭인 섹션을 참고). 다른 구체예에서, 막 전위는 직접적으로 이용하여 측정된다. 특정한 구체예에서, 전압-개폐 소듐 이온 채널을 통한 전류는 패치 클램프(patch clamp) 방법을 이용하여 검사된다.

4.3 화합물을 만들기 위한 방법

[0353] 화학식 (Ia)의 화합물은 합성 도식 1에 따라 합성될 수 있다. R_3 치환된 2-하이드록시벤즈알데하이드 또는 2-머캅토벤즈알데하이드는 호너-워즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons ("HWE")) 조건 하에 포르밀메틸렌-트리페닐 포스포란과 반응되어 α , β -불포화 알데하이드, 중간체 A를 산출하였다. 중간체 A는 예를 들어, 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 환원성 아민화 조건 하에 HNR_9R_{10} 과 반응되어 중간체 B를 산출하였다. 이후 중간체 B는 예를 들어, 금속 촉매, 가령 탄소 상에서 팔라듐의 존재에서 수소를 이용하여 환원되어 중간체 C를 산출하였다. 중간체 C는 플루오로 치환된 페닐설폰아미드와 반응되고, 여기서설폰아미드 질소는 칼륨 카보네이트와 같은 염기의 존재에서, 삼차-부특시 카르보닐 ("BOC") 또는 2,4-디메톡시벤질과 같은 기 ("PG")에 의해 선택적으로 보호되어 중간체 D를 산출하였다. 예를 들어, 염산을 이용함으로써 중간체 D의설폰아미드 기의 탈보호는 화학식 (Ia)의 화합물을 산출한다.

[0354] 도식 1

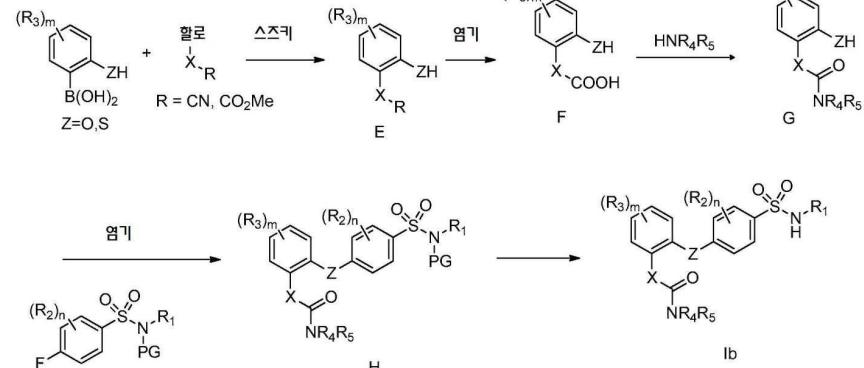


[0355]

화학식 (Ib)의 화합물은 합성 도식 2에 따라 제조될 수 있다. R_3 치환된 2-하이드록시-보론산 또는 2-머캅토-보론산 그리고 X의 유도체 사이에서 스즈키(Suzuki) 커플링은 중간체 E를 제공하고, 여기서 X는 예를 들어, (C_6-C_{10}) 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 가령 4-할로-피콜리노니트릴 또는 4-할로-피콜리닉 에스테르(가령, 메틸 피콜리네이트)이고, 여기서 할로 치환기는 예를 들어, 클로로 또는 브로모 치환기이다. 중간체 E는 포타슘 하이드록사이드와 같은 염기와 반응되어 중간체 F를 산출한다. 중간체 F는 예를 들어, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 ("EDC") 및 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 ("HOt")을 이용하여 NHR_4R_5 와 반응되어 아미드 중간체 G를 형성한다. 중간체 G는 플루오로 치환된 페닐 설폰아미드와 반응되고, 여기서 설폰아미드 질소는 칼륨 카보네이트와 같은 염기의 존재에서, BOC 또는 2,4-디메톡시벤질과 같은 기에 의해 선택적으로 보호되어 중간체 H를 산출한다. 예를 들어, 염산을 이용함으로써 중간체 H의 설폰아미드 기의 탈보호는 화학식 (Ib)의 화합물을 산출한다.

[0357]

도식 2

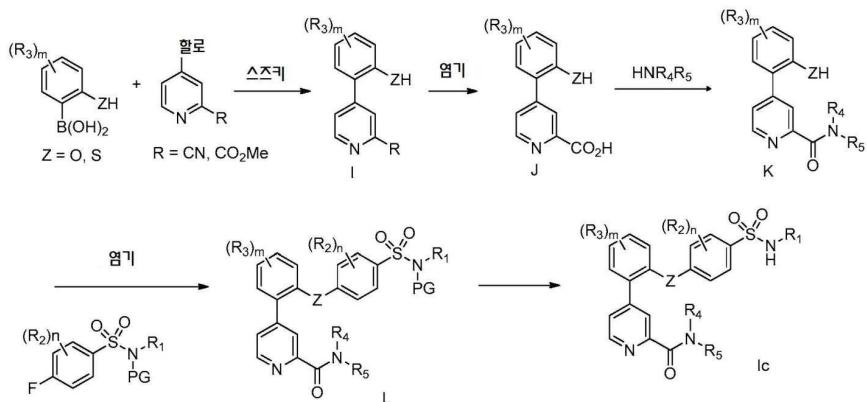


[0358]

화학식 (Ic)의 화합물은 합성 도식 3에 따라 제조될 수 있다. R_3 2-하이드록시-보론산 또는 2-머캅토-보론산 그리고 피리딘 유도체, 가령 4-할로-피콜리노니트릴 또는 4-할로-피콜리닉 에스테르(가령, 메틸 피콜리네이트) 사이에서 스즈키 커플링은 중간체 I를 제공하고, 여기서 할로 치환기는 예를 들어, 클로로 또는 브로모 치환기이다. 중간체 I는 포타슘 하이드록사이드와 같은 염기와 반응되어 중간체 J를 산출한다. 중간체 J는 예를 들어, EDC 및 HOt를 이용하여 NHR_4R_5 와 반응되어 아미드 중간체 K를 형성한다. 중간체 K는 플루오로 치환된 페닐 설폰아미드와 반응되고, 여기서 설폰아미드 질소는 칼륨 카보네이트와 같은 염기의 존재에서, BOC 또는 2,4-디메톡시벤질과 같은 기에 의해 선택적으로 보호되어 중간체 L을 산출한다. 예를 들어, 염산을 이용함으로써 중간체 L의 설폰아미드 기의 탈보호는 화학식 (Ic)의 화합물을 제공한다.

[0360]

도식 3

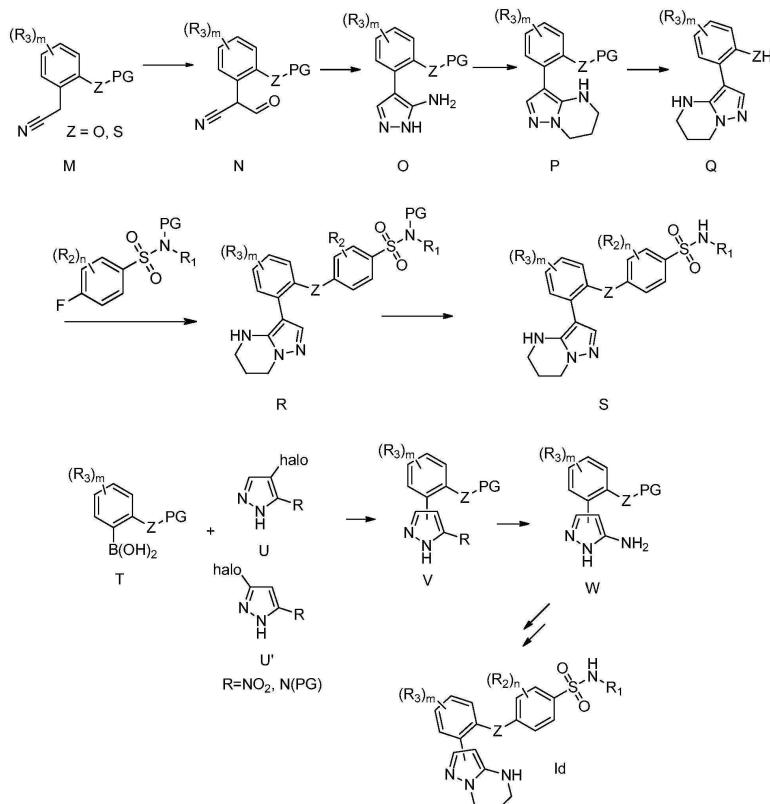


[0361]

[0362]

화학식 (Id)의 화합물은 합성 도식 4에 따라 제조될 수 있다. 보호된 하이드록시 또는 티올 기 가령, 메틸 보호된 하이드록시 기, 즉, $-OMe$ 기를 가진 페닐아세토니트릴 유도체 M은 예를 들어, Na/에틸 포르메이트 또는 $NaOEt/에틸 포르메이트$ 를 이용함으로써 포르밀화되어 중간체 N을 산출한다. 중간체 N은 하이드라진과 반응되어 중간체 O를 제공한다. 중간체 O는 예를 들어, NaH 또는 Cs_2CO_3 의 존재에서 염기 조건 하에, 디할로알칸, 가령 1,3-디브로모프로판과 반응되어 중간체 P를 산출한다. 중간체 P는, 예를 들어, BBr_3 과 메틸 보호된 하이드록시 기를 반응시킴으로써, 페놀 또는 티올의 탈보호 후, 도식 1, 도식 2, 또는 도식 3에서 설명된 바와 같은 동일한 합성 순서를 거쳐 화학식 (Id)의 화합물인 화합물 S를 산출할 수 있다. 추가로, 화학식 (Id)의 화합물을 산출하기 위해 탈보호되고 그리고 이 문단에서 설명되고 언급된 절차를 거친 중간체 W는 다음과 같이 수득될 수 있다: 중간체 T는 염기 및 팔라듐 촉매의 존재에서 스스키 반응 하에 중간체 U 또는 U' 와 반응되어 중간체 V를 산출하고, 여기서 중간체 U 또는 U' 의 R은 니트로 기이거나 적절하게 보호된 아미노 기이다. 중간체 V는 니트로 기를 아미노 기로 환원시키고 또는 질소를 탈보호하여 아미노 기, 가령 아세트산 또는 수소 및 라니(Raney)-니켈내아연을 방출시키는 조건으로 처리되어 중간체 W를 산출한다.

[0363] 도식 4



[0364]

4.4 이용 방법

통증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에서 통증의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 방법은 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 본 명세서에서 제공되는 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (Ia)의 화합물, 화학식 (Ib)의 화합물, 화학식 (Ic)의 화합물, 화학식 (Id)의 화합물, 표 1에서 열거된 화합물, 또는 표 2에서 열거된 화합물)을 투여하는 단계를 포함한다.

통증을 다루기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매 또는 호변이성질체 형태의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

신경병증성 통증을 치료하기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매 또는 호변이성질체 형태의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

통증을 치료하기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 전압-개폐 소듐 채널 저해제로서의 화합물의 이용을 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 통증이 신경병증성 통증, 침해성 통증 또는 염증성 통증인 방법이다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널이 NaV1.7인 방법이다.

NaV1.7-기능이상-연관 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매 또는 호변이성질체의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

대상에서의 통증의 예방 또는 치료를 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 방법은 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 치료학적 유효량의 화합물이 대상에서 통증을 완화시키는 데에 효과적이고, 화합물은 0.1 mg/kg 및 1,000 mg/kg 사이의 용량에서, 0.5 mg/kg 및 100 mg/kg 사이의 용량에서, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg의 용량에서, 또는 5 mg/kg의 용량에서 포르말린 어세이 (단계 1 또는 단계 2, 또는 두 단계 모두에서) (섹션 5.1.2를 참고)에서 통증 반응의 감소를 보여주는 방법이다. 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 비히를 대조와 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 100%만큼, 또는 열거된 백분율 중

어느 사이의 범위만큼 (가령, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, 또는 20-40%) 포르말린 어세이 (단계 1 또는 단계 2, 또는 두 단계 모두에서)에서 통증 반응의 감소를 보여준다. 특정한 구체예에서, 방법은 통증이 물리적 외상 (가령, 피부의 자상 또는 좌상; 또는 화학적 또는 열 화상), 고관절염, 류마티스 관절염 또는 건염; 근마통증; 뇌졸증, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증, 섬유근육통, 또는 의원성으로 약물에 의해 유도되는 통증성 신경병증과 연관된 것과 같은 신경병증성 통증; 또는 혼합 통증 (즉, 침해성 및 신경병증성 요소를 모두 가진 통증); 내장통; 두통 (가령, 편두통); CRPS; CRPS 유형 I; CRPS 유형 II; RSD; 반사성 신경혈관 이영양증; 반사성 이영양증; 교감신경으로 유지되는 통증 증후군; 각열통; 뼈의 수액 위축; 동통성 신경이영양증; 견수 증후군; 외상-후 이영양증; 자율신경 실조증; 자가면역-관련 통증; 염증-관련 통증; 암-관련 통증; 환상지통; 만성 피로 증후군; 수술-후 통증; 칙수 손상 통증; 뇌졸증-후 중추성 통증; 신경근증; 감온성, 피부의 가벼운 접촉 또는 색의 변화 (이질통); 고열 또는 저체온 상태로부터의 통증; 그리고 다른 통증 질환 (가령, 당뇨병성 신경병증, 매독 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경병증); 만성 통증; 또는 급성 통증에서 기인한 것과 같은 침해성 통증인 방법이다.

[0372] 전압-개폐 소듐 채널의 활성을 조절하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 방법은 전압-개폐 소듐 채널을 발현하는 세포를 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널이 NaV1.7인 방법이다. 특정한 구체예에서, 방법은 전압-개폐 소듐 채널의 저해를 야기하는 방법이다.

[0373] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 전압 개폐 소듐 이온 채널, 가령 NaV1.7의 알파 하위단위를 인코딩하는 유전자에서 기능 획득 돌연변이를 가진 환자 모집단에게 투여된다.

[0374] 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 피부홍통증, 일차 피부홍통증, 극심한 발작성 통증 장애 (PEPD), 또는 NaV1.7-연관된 섬유근육통을 진단 받은 환자 모집단에게 투여된다.

4.5 제약학적 조성물 및 투여 경로

[0375] 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 제약학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물이 국부, 경구, 피하, 또는 정맥내 투여에 적합한 조성물이다.

[0376] 유효량의 화합물을 포함한 조성물 그리고 유효량의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 비허리를 포함한 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명되는 제약학적 조성물은 경구, 비경구, 점막, 경피 또는 국부 투여에 적합하다.

[0377] 화합물은 제조물의 종래 형태, 가령 캡슐, 미세캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키, 알약, 좌제, 주사, 혼탁액 및 시럽으로 경구로 또는 비경구로 환자에게 투여될 수 있다. 적합한 제제는 종래의 유기 또는 무기 첨가제, 가령 부형제 (가령, 수크로오스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 글루코오스, 셀룰로오스, 탈크, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 카보네이트), 결합제 (가령, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리프로필 피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 겸 아라빅, 폴리에틸렌글리콜, 수크로오스 또는 전분), 붕괴제 (가령, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필전분, 저 치환 하이드록시프로필셀룰로오스, 소듐 비카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 시트레이트), 윤활제 (가령, 마그네슘 스테아레이트, 경 무수 규산, 활석 또는 소듐 라우릴 설레이트), 향미제 (가령, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제 (가령, 소듐 벤조에이트, 소듐 비설파이트, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제 (가령, 시트르산, 소듐 시트레이트 또는 아세트산), 혼탁화제 (가령, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리콜론 또는 알루미늄 스테아레이트), 분산제 (가령, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 희석제 (가령, 물), 및 기제 약스 (가령, 코코아 버터, 백색 페트롤라툼 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 이용하여 일반적으로 이용되는 방법으로 제조될 수 있다. 제약학적 조성물내 화합물의 유효량은 바람직한 효과를 발휘할 수준; 예를 들어 경구 및 비경구 투여를 위한 단위 용량으로 환자 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg 또는 약 0.5mg/kg 내지 약 100mg/kg일 것이다.

[0378] 환자에게 투여되어야 할 화합물의 용량은 보다 광범위하게 가변적이고 보건 의사에 의해 판단될 수 있다. 일반적으로, 화합물은 환자에게 환자 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg으로 하루 1 내지 4회 투여될 수 있지만, 상기 투여량은 환자의 연령, 체중 및 의학적 상태 그리고 투여 유형에 따라 적절하게 변할 수 있다. 한 가지 구체예에서, 용량은 환자 체중의 약 0.05 mg/kg 내지 환자 체중의 약 500 mg/kg, 환자 체중의 0.05 mg/kg 내지 환자 체중의 약 100 mg/kg, 환자 체중의 약 0.5 mg/kg 내지 환자 체중의 약 100 mg/kg, 환자 체중의 0.1 mg/kg 내지 환자 체중의 약 50 mg/kg 또는 환자 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 환자 체중의 약 25 mg/kg이다. 한 가지 구체예에서, 1회 용량은 매일 주어진다. 또 다른 구체예에서, 2회 용량이 매일 주어진다. 임의의 주어

진 경우에, 투여되는 화합물의 양은 활성 성분의 용해도, 이용되는 제제 그리고 투여 경로와 같은 이러한 인자에 의존할 것이다.

[0380] 또 다른 구체예에서, 통증의 치료를 위한 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 약 7.5 mg/일 내지 약 75 g/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 37.5 g/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 7.5 g/일, 약 37.5 mg/일 내지 약 7.5 g/일, 약 7.5 mg/일 내지 약 3.75 g/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 1.875 g/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 1,000 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 800 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 3.75 mg/일 내지 약 300 mg/일, 또는 약 3.75 mg/일 내지 약 150 mg/일의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 방법은 1 mg/일, 5 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 20 mg/일, 30 mg/일, 40 mg/일, 45 mg/일, 50 mg/일, 60 mg/일, 75 mg/일, 100 mg/일, 125 mg/일, 150 mg/일, 200 mg/일, 250 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 600 mg/일, 800 mg/일, 1,000 mg/일, 1,500 mg/일, 2,000 mg/일, 2,500 mg/일, 5,000 mg/일, 또는 7,500 mg/일의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0381] 또 다른 구체예에서, 약 7.5 mg 내지 약 75 g, 약 3.75 mg 내지 약 37.5 g, 약 3.75 mg 내지 약 7.5 g, 약 37.5 mg 내지 약 7.5 g, 약 7.5 mg 내지 약 3.75 g, 약 3.75 mg 내지 약 1.875 g, 약 3.75 mg 내지 약 1,000 mg, 약 3.75 mg 내지 약 800 mg, 약 3.75 mg 내지 약 500 mg, 약 3.75 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 3.75 mg 내지 약 150 mg의 화합물을 포함하는 단위 투여 제제가 본 명세서에서 제공된다.

[0382] 특정한 구체예에서, 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg 1,000 mg, 1,500 mg, 2,000 mg, 2,500 mg, 5,000 mg, 또는 7,500 mg의 화합물을 포함하는 단위 투여 제제가 본 명세서에서 제공된다.

[0383] 또 다른 구체예에서, 환자 또는 동물 모델에서 화합물의 표적 혈장 농도를 성취하는 화합물 투여량을 포함하는 단위 투여 제제가 본 명세서에 제공된다. 특정한 구체예에서, 환자 또는 동물 모델에서 대략 0.001 μ g/mL 내지 대략 100 mg/mL, 대략 0.01 μ g/mL 내지 대략 100 mg/mL, 대략 0.01 μ g/mL 내지 대략 10 mg/mL, 대략 0.1 μ g/mL 내지 대략 10 mg/mL, 대략 0.1 μ g/mL 내지 대략 500 μ g/mL, 대략 0.1 μ g/mL 내지 대략 500 μ g/mL, 대략 0.1 μ g/mL 내지 대략 100 μ g/mL, 또는 대략 0.5 μ g/mL 내지 대략 10 μ g/mL의 범위에 있는 화합물의 혈장 농도를 성취하는 단위 투여 제제가 본 명세서에서 제공된다. 이러한 혈장 농도를 성취하기 위하여, 화합물 또는 이의 제약학적 조성물은 투여의 경로에 따라 0.001 μ g 내지 100,000 mg에서 변화하는 용량으로 투여될 수 있다. 특정한 구체예에서, 화합물의 차후 용량은 대상에게 투여되는 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 초기 용량으로 성취되는 화합물의 혈장 농도에 기반하여 이에 따라 조정될 수 있다.

[0384] 화합물은 매일 1, 2, 3, 4회 이상 투여될 수 있다.

[0385] 화합물은 편의성의 이유로 경구로 투여될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 경구로 투여될 때, 화합물은 식사 및 물과 함께 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 물 또는 주스 (가령, 사과 주스 또는 오렌지 주스)에 분산되고 그리고 혼탁액으로서 경구로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 경구로 투여될 때, 화합물은 공복 상태에서 투여된다.

[0386] 화합물은 또한, 피내로, 근육 내로, 복강 내로, 경피적으로, 정맥 내로, 피하로, 비강 내로, 경막 외로, 설하로, 대뇌로, 질 내로, 경피로, 직장으로, 점막으로, 흡입으로, 또는 국부적으로 귀, 코, 눈, 또는 피부로 투여될 수 있다. 투여의 방식은 보건 의사의 판단에 맡기고, 그리고 의학적 질병 부위에 어느 정도 좌우될 수 있다.

[0387] 한 가지 구체예에서, 추가적인 담체, 부형제 또는 비히클 없이 화합물을 함유한 캡슐이 본 명세서에서 제공된다.

[0388] 또 다른 구체예에서, 유효량의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함한 조성물이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 제약학적으로 허용되는 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제, 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 한 가지 구체예에서, 조성물은 제약학적 조성물이다.

[0389] 조성물은 정제, 씹을 수 있는 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키, 좌제 및 혼탁액 등의 형태일 수 있다. 조성물은 단일 정제 또는 캡슐 또는 용이한 용적의 액체일 수 있는 투여 단위에서, 일일 용량, 또는 편리한 분량의 일일 용량을 함유하도록 조제될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 용액은 수용성 염으로부터 제조된다. 일반적으로, 모든 조성물은 약화학에서 공지된 방법에 따라 제조된다. 캡슐은 화합물을 적합한 담체 또는 희석제와 함께 혼합함으로써 그리고 캡슐에 적절한 양의 혼합물을 채움으로써 제조될 수 있다. 일반적인 담체 및 희석제

는 불활성 분말 물질, 많고 상이한 종류의 전분, 분말 셀룰로오스, 특히 결정체 및 미세 결정체 셀룰로오스, 당, 가령 프룩토오스, 만니톨 및 수크로오스, 곡물 가루 및 유사한 식용 분말을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0390] 정제는 직접 타정법(direct compression)으로, 습식 과립화로, 또는 건식 과립화로 제조될 수 있다. 그들의 제제는 주로 희석제, 결합제, 윤활제 및 봉괴제 그리고 화합물을 포함시킨다. 전형적인 희석제는 예를 들어, 다양한 유형의 전분, 락토오스, 만니톨, 카올린, 칼슘 포스페이트 또는 설페이트, 무기 염, 가령 소듐 클로라이드 및 분말 당을 포함한다. 분말 셀룰로오스 유도체도 또한 유용하다. 한 가지 구체예에서, 제약학적 조성물은 무-락토오스이다. 전형적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴, 및 당, 가령 락토오스, 프룩토오스, 글루코오스 등과 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 비롯한, 천연 및 합성 검도 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로오스 및 왁스도 또한 결합제로서 역할을 할 수 있다.

[0391] 윤활제는 정제 조제에서 정제 및 펀치(punch)가 주형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 필수적일 수 있다. 윤활제는 주석, 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트, 스테아르산 및 경화 식물성 오일로서 이러한 미끄러운 고체로부터 선택될 수 있다. 정제 봉괴제는 젖으면 부풀어 정제를 파괴시키고 화합물을 방출하는 물질이다. 그들은 전분, 점토, 셀룰로오스, 알긴 및 검을 포함한다. 더욱 특정하게, 소듐 라우릴 설페이트뿐만 아니라 예를 들어, 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로오스, 분말 천연 스펀지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아검, 시트러스 펄프 및 카르복시메틸 셀룰로오스가 이용될 수 있다. 정제는 향미 및 밀봉제로서 당으로, 또는 필름-형성 보호제로 코팅되어 정제의 용해 특성을 변경시킬 수 있다. 조성물은 예를 들어 제제에서 만니톨과 같은 물질을 이용함으로써, 썹을 수 있는 정제로서 또한 조제될 수 있다.

[0392] 좌제로서 화합물을 투여하는 것이 바람직할 때, 전형적인 기제가 이용될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기제이며, 이는 왁스의 첨가로써 이의 녹는점을 약간 증가시키도록 변형될 수 있다. 특정하게, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 물-혼합성 좌제 기제는 광범위하게 이용된다.

[0393] 화합물의 효과는 적절한 제제에 의해 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, 천천히 녹는 화합물 펠렛은 정제 또는 캡슐로, 또는 서방형 이식가능 장치로서 제조되어 편입될 수 있다. 기술은 또한, 여러 가지 상이한 용해율의 펠렛을 만들고 펠렛의 혼합물로 캡슐을 채우는 것을 포함한다. 정제, 캡슐, 또는 펠렛은 예측가능한 시간 기간 동안 용해에 저항하는 필름으로 코팅될 수 있다 (코팅은 예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트 또는 에틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다). 비경구 제조물도 세럼에서 천천히 분산되도록 하는 유성 또는 에멀전화된 비허클에 화합물을 용해시키거나 혼탁시킴으로써 지속적-작용성으로 만들어질 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0394] 5 실시예

[0395] 5.1 생물학적 실시예

[0396] 5.1.1 시험관내 어세이

[0397] 재조합 NaV 세포주

[0398] 알파 하위단위 (hNav1.7, SCN9A), 베타 하위단위 (SCNB1) 및 베타 하위단위 (SCNB2)를 인코딩하는 도입된 핵산으로부터 관심 혜테로삼합체 단백질을 안정하게 발현하는 재조합 세포주에서 시험관내 어세이를 수행하였다. 세포주는 인간 배아 신장 293 세포로 구성하였다. 또한, 재조합 Nav1.7 또는 Nav1.5 알파 하위단위를 단독으로 또는 여러 가지 베타 하위단위와 조합하여 안정하게 발현하는 추가적인 세포주를 시험관내 어세이에서 이용할 수 있다.

[0399] 본 명세서에서 제공된 세포 및 세포주를 만들기 위하여, 예를 들어, 미국 특허 6,692,965 및 WO/2005/079462에서 설명된 기술을 이용할 수 있다. 이들 문서 모두 이를 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 이 기술은 수백만 개의 세포의 실시간 평가를 제공하고 따라서 바람직한 유전자(들)를 발현하는 임의의 바람직한 수의 클론 (수백 개 내지 수천 개의 클론)을 선별할 수 있다. 세포 분류 기술, 가령 유세포 측정 세포 분류 (가령, FACS 기계를 이용) 또는 자성 세포 분류 (가령, MACS 기계를 이용)를 이용하여, 웨일 하나의 세포를 자동적으로, 배양 용기 (가령 96 웨일 배양 플레이트)에서 높은 통계학적 신뢰성으로 침착시킨다. 기술의 속도 및 자동화는 다유전자 재조합 세포주가 쉽게 단리되도록 한다.

[0400] FDSS 막 전위 시험관내 어세이

[0401]

막 전위 염료(들): 형광 소광물질, 가령 디피크릴아민 (DPA), 애시드 바이올렛 17 (AV 17), 디아진 블랙 (DB), HLB30818, FD 및 C 블랙 쉐이드, 트립판 블루, 브로모페놀 블루, HLB30701, HLB30702, HLB30703, 니트라진 엘로우, 니트로 레드, DABCYL (Molecular Probes), FD 및 C 레드 제40호, QSY (Molecular Probes), 금속 이온 소광물질 (가령, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}), 및 아이오딘화물 이온과 조합된, 청색 막 전위 염료 (Molecular Devices Inc.), 또는 막 전위-민감성 염료, HLB021-152 (AnaSpec).

[0402]

어세이 작용제: 베라트리딘 및 전갈 독 단백질은 비활성화 동역학의 변경을 비롯한, 기작의 조합을 통하여 전암-개폐 소듐 채널의 활성을 조절한다.

[0403]

안정한 NaV1.7-발현 세포에서 소듐 채널의 결과적 활성화는 세포막 전위를 변화시키고 그리고 형광 신호가 탈분극의 결과로서 증가한다.

[0404]

레이우루스 퀸퀘스트리아투스 퀸퀘스트리아투스(*Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*)로부터의 베라트리딘 및 전갈 독은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)로부터 구매할 수 있다. DMSO에서 10mM (베라트리딘)로서 그리고 탈-이온화된 물에서 1mg/ml (전갈 독)로서 스톡 용액을 제조하였다. 어세이 완충액에서 베라트리딘의 경우 2-25 μ M 그리고 전갈 독의 경우 2-20 μ g/ml이 되는 최종 농도로 4x 농도까지 소듐 채널 작용제를 희석시켰다.

[0405]

검사 화합물을 DMSO에서 2-10mM 스톡으로서 제조하였다. 스톡 용액을 일련의 희석 단계로 DMSO에서 추가로 희석하였고 그 다음 최종 어세이 농도의 4x로서 어세이 완충액에 옮겼다. 동역학적 판독에서 첫 번째 첨가 (자극-전) 단계 동안에 검사 화합물을 첨가하였다. 모든 검사 화합물 농도를 삼중복으로 평가하였다.

[0406]

10% 소 태아 혈청, 글루타민 및 HEPES로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagles medium)에서 표준 세포 배양 조건 하에 NaV1.7 α , β 1 및 β 2 하위단위를 안정하게 발현하는 세포를 유지하였다. 어세이하기 전날에, 세포를 세포 용해 시약, 가령 트립신, CDB (GIBCO) 또는 세포-스트립퍼(cell-stripper) (Mediatech)를 이용하여 스톡 플레이트로부터 수확하고 그리고 성장 배지에서의 384 웰 플레이트에 웨딩 10,000 - 25,000개 세포로 도말하였다. 22-48 시간 동안 5% CO_2 하에 37°C 세포 배양 인큐베이터에서 어세이 플레이트를 유지하였다. 이후 배지를 어세이 플레이트로부터 제거하였고 그리고 로드 완충액(load buffer) (137 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.25 mM $CaCl_2$, 25 mM HEPES, 10 mM 글루코오스)에서 희석된 막 전위 형광 염료를 첨가하였다. 37°C에서 45-60분 동안 막 전위 염료와 함께 세포를 인큐베이션하였다. 이후 염료-로드된 어세이 플레이트를 고속-처리 형광 플레이트 판독기 (Hamamatsu FDSS)에 두었다. 매초마다 이미징되는 어세이 플레이트로 동역학적 판독을 시작하였다. 10초 후, 어세이 완충액을 단독으로, 또는 어세이 완충액에서 희석된 검사 화합물을 세포에 첨가하였고 (첫 번째 첨가 단계) 그리고 검사 화합물의 효과를 평가하기 위해 세포를 어세이 완충액에서 희석된 베라트리딘 및 전갈 독으로 자극시킨 (두 번째 첨가 단계) 후 총 2분 동안 2초마다 동역학적 판독을 지속하였다.

[0407]

오로지 완충액 (첨가되는 검사 화합물 없이)과 함께 베라트리딘 및 전갈 독으로 유발된 대조 반응을 최대 반응으로서 간주하였다. 어세이 결과는 상대적인 형광 단위 (RFU)로 발현되고 그리고 두 번째 첨가/자극 단계 동안에 최대 신호를 이용함으로써 또는 두 번째 첨가/자극 단계 동안에 최대 및 최소 신호의 차이를 계산함으로써 결정될 수 있다. 각각의 검사 화합물 농도에 대해 삼중복으로 신호 저해를 추정하였다. GraphPad Prism 5.01 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하여 검사 화합물에 대한 IC50 값을 결정하였다.

[0408]

실시예 1, 2, 3, 12, 13, 16, 26, 32는 0.13 μ M 미만의 IC50 값을 보여주었고; 실시예 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 및 28은 0.13 및 1.0 μ M 사이의 IC50 값을 보여주었고; 실시예 14, 17, 19, 21, 22, 및 23은 1.0 μ M 및 20.0 μ M보다 큰 IC50 값을 보여주었다.

[0409]

패치라이너(Patchliner) 전기 생리학적 시험관내 어세이

[0410]

Patchliner® 기기, Nexion Technologies 상에서 NaV1.7 또는 NaV1.5를 발현하는 안정한 HEK293 세포주로부터의 소듐 전류를 기록하였다. Patchliner®는 완전히 자동화된 벤치-탑 패치 클램프 플랫폼(bench-top patch clamp platform)이고 그리고 G Ω 밀봉(seal)으로 최대 8개의 단일 세포로부터 동시에 기록할 수 있다.

[0411]

패치-클램프 실험을 위하여, 10% 소 태아 혈청, 글루타민 및 HEPES로 보충된 둘베코 변형 이글 배지에서 표준 배양 조건 하에 세포를 성장시켰다. 세포를 수확하고 패치에 대한 능력이나 질의 유의적인 변화없이 최대 4시간 동안 혼탁액에서 유지하였다. Patchliner®에 대해 Nexion 표준 절차에 따라 전체 세포 패치 클램프 기록을 수행하였다. 실온에서 실험을 수행하였다.

[0412] 다음을 확립하기 위해 전압 프로토콜을 설계하였다: 8개의 개별적인 세포 각각의 1) 피크 전류 진폭 (I_{max}), 2) 검사 전위 (V_{max}) 및 3) 반-비활성화 전위 ($V_{1/2}$). $V_{1/2}$ 를 결정하기 위하여, 표준 안정-상태 비활성화 프로토콜을 10 mV 증분 (-130mV에서 시작)으로 15개 500 ms 탈분극 전-펄스의 시리즈를 이용하여 시행하였고 그 다음 바로, V_{max} 까지 10ms 검사 펄스를 이용하여 시행하였다. 소듐 채널의 비활성화된 상태 (K_i)에 대한 검사 화합물 친화도를 추정하기 위하여, 각각의 세포에 대한 보유 전위를 안정-상태 비활성화 데이터로부터 계산된 $V_{1/2}$ 까지 자동적으로 설정하였다. 다음 전압 프로토콜로 전류를 활성화시켰다: 2-5초 동안 $V_{1/2}$ 를 유지, 5-10ms 동안 -120mV로 되돌려 빠른 비활성화를 완화시킴, 10-20 ms 동안 검사 전위 (V_{max})로 스텝핑(stepping). 이 전압 프로토콜은 매 10초마다 반복하여 2-3회 완충액 첨가 그 다음 검사 화합물 첨가로 기선을 확립하였다. Nanian 데이터 분석 패키지를 이용하여 용량-의존 저해를 분석하였다.

[0413] 실시예 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29 및 32는 0.1 μ M 미만의 IC50을 보여주었고; 실시예 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25 및 33은 0.1 및 1.0 μ M 사이의 IC50을 보여주었다.

약물 대사를 측정하기 위한 시험관내 사이트크롬 P450 (CYP450) 어세이

[0415] 제조자의 지시에 따라 고속 처리 호환성, 형광 기반 CYP450 스크리닝 어세이 (Vivid[®] CYP450, Invitrogen)를 이용하여 산화 대사를 통한 약물 클리어런스(clearance)의 주요 결정요인인 사이트크롬 P450 효소와 약물 후보자의 상호작용을 평가하였다. 간단히 하자면, 4가지 상이한 농도에서 검사 화합물 (μ M- 6.0, 2.0, 0.7, 0.2), 양성 대조 (케토코나졸) 및 용매 대조를 실온에서 20분 동안 CYP3A4 효소 복합체와 함께 96-웰 미세적정 플레이트의 특유의 웰에서 인큐베이션하였다. Tecan Safire² 미세플레이트 판독기-모노크로메이터를 이용한 인큐베이션의 시작으로 전-판독 형광 (Ex- 485 nm / Em- 530 nm)을 측정하여 백그라운드 형광을 결정하였다. 인큐베이션 기간의 말에, 효소 기질 및 조-효소를 첨가하였고 그리고 매분 형광을 측정함으로써 1시간 동안 반응을 동역학적으로 모니터링하였다. 검사 화합물의 존재에서 효과적인 반응 속도 대 저해제의 부재에서 상기 반응 속도의 비를 계산함으로써 제공된 기질의 CYP3A4 대사의 저해에 미치는 검사 화합물의 효과를 결정하였다.

[0416] 실시예 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 및 22는 6 μ M 검사 농도에서 0-25% CYP3A4 저해를 보여주었고; 실시예 5, 6, 8, 10 및 16은 6 μ M 검사 농도에서 25-50% CYP3A4 저해를 보여주었고; 실시예 1, 2, 3, 4, 12, 20 및 32는 6 μ M 검사 농도에서 50-100% CYP3A4 저해를 보여주었다.

5.1.2 생체내 어세이

포르말린 검사를 위한 방법

[0419] 포르말린 검사 (통증 행동)은 두 단계의 반응을 생성하고, 단계 1 (포르말린 주사-후 0 내지 10분)은 감각 신경 말단에서의 침해수용기에 직접적인 손상과 관련되고 수술-후 통증 및 상처 통증을 모방하는 반면에, 단계 2 (포르말린 주사-후 11 내지 40분)는 염증성 관절염 (관절 통증)을 모방하는 신경-염증성 통증과 관련된다.

[0420] 각각의 동물은 검사에 앞서 2-3일 동안 순응시간을 가졌다. 순응 후, 포르말린의 투여 15-20분 전에 복강내 주사 또는 경구 위관영양법(gavage)으로 검사 화합물, 양성 대조, 가령 통증을 저해하는 것으로 잘 알려진, 멕실레틴 또는 리도카인, 또는 비히클 대조, 가령 염수를 투여한다. 검사 화합물의 투여 시간을 기록한다. PBS내 포르말린 용액 (1.25%)을 시간 ($T=0$ 분)에 각각의 랙트의 뒷 발등 내로 50 μ L의 부피로 피하 (s.c)로 주사한다. 이후 각각의 동물을 투명한 관찰 챔버에 두었다. 주사-후 $T=1$ 분 내지 60분에 관찰을 시작한다. 자동화 침해수용 분석기로 각각의 동물에 대해 분당 움찔하기 (핥기, 물기, 또는 떨림)의 횟수를 기록한다. 이것은 검사 화합물의 투여 전 15-30분에 주사된 발에 가까운 발목에 배치된 작은 금속 밴드 (0.5 그램)의 움직임을 측정함으로써 성취된다. 밴드가 있는 발에 포르말린을 주사하고 그 다음 전자기 검출기 시스템을 통해 관찰 챔버 안에 통제 없이 동물을 두었다. 상기 시스템으로 발 움찔하기를 검출하고 컴퓨터를 이용하여 자동적으로 움찔하기 횟수를 세었다. 검사 말에, 각각의 동물에 대한 정보 그리고 시간에 걸쳐 분당 움찔하기 횟수를 식별한 것을 포함한 파일을 기록한다. 투여-후 75분에 발 결함 검사(Foot fault test)를 수행한다. 전체 연구 기간 동안 부동성 및 발작과 같은 움직임에서의 변화의 다른 관찰을 기록한다. 연구 말에, 동물을 안락사시킨다.

[0421] 실시예 1, 2, 6, 8 및 12는 복강내 경로를 통해 3 내지 30 mg/kg의 용량으로 비히클 대조와 비교하여 24-78% (포르말린 어세이, 단계 1) 및 29-73% (포르말린 어세이 단계 2)의 통증 반응에서의 감소를 보여주었다.

[0422] 실시예 1은 경구 경로를 통해 75 mg/kg의 용량으로 비히클 대조와 비교하여 14% (포르말린 어세이, 단계 1) 및 17% (포르말린 어세이, 단계 2)의 통증 반응에서의 감소를 보여주었다.

[0423] 실시예 12는 국부 경로를 통해 150 μ L의 1 또는 2% w/v 용액의 용량으로 비하를 대조와 비교하여 13-24% (포르말린 어세이, 단계 1) 및 29-43% (포르말린 어세이, 단계 2)의 통증 반응에서의 감소를 보여주었다.

부분적인 좌골 신경 결찰 (PSNL) 방법

[0425] 부분적인 좌골 신경 결찰 모델은 척추 디스크 돌출 및 당뇨병 신경 손상과 같은 신경병증성 통증과 연관된다.

[0426] 적절한 동물 자원으로부터의 250-350g 수컷 스프라그-다우리(Sprague-Dawley) 랫트를 2.5% 이소푸란으로 마취시킨다. 뒷다리를 면도하고, 그리고 피부를 0.5% 아이오딘 및 75% 알코올로 소독한다. 모든 수술 기구를 수술 전에 그리고 동물 사이에 멸균화시킨다. 근육과 좌골 신경 분포와 평행하게 허벅지 중간을 절개하였다 (1cm). 근육을 노출시켜 옅은 색 (백색)의 근막 선으로 나타나는 두 근육 (대퇴 이두근)의 연결부위에서 절개하였다. 좌골 신경은 근육 바로 아래에 있고 그리고 18-20G 급식 바늘 (90도 휘어짐)을 이용하여 상기 신경을 결고; 좌골 신경은 급식 바늘 상에서 평행하고 그리고 대략 신경 지름의 반을 7-0 실크 봉합사로 단단히 결찰시킨다. 손상된 다리 경련의 반응은 결찰의 성공을 나타낸다. 지혈을 확인 한 후, 부피비카인 0.1-0.2 ml (0.125%)을 절개 부위에 공급하고, 근육 및 근접한 근막을 5-0 흡수성 봉합사로 봉하였다. 흡수성 봉합사와 조직 글루(tissue glue)로 피부를 봉합하였다. 모의 수술 동물 (약 8-10마리 동물)도 동일한 수술 절차를 겪지만 결찰은 없다. 마취로부터 회복 후 동물을 그들의 홈 케이지(home cage)로 복귀시킨다.

[0427] 수술 후 제3일에 시작하여 그 다음 매주 1회 다음 행동 검사를 수행하였다.

열적 통각과민:

[0429] 발바닥 검사는 뒷발의 열 역치를 정량적으로 평가한다. 열 검사 장치 (Model 336, IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA)의 유리 표면 상에 랫트를 두었고 그리고 실온의 유리 표면 상에서 검사하기 전 10분 동안 순응시킨다. 30-32°C에서 일정하게 유지된 유리 표면 온도의 챔버에 동물을 둔다. 유리 아래에 위치된 이동 방열 공급원의 초점을 각각의 랫트의 뒷발에 맞춘다. 장비를 10초에서의 컷-오프(cut-off)로 55% (초당 ~3°C의 가열 속도) 가열 강도에 설정한다. 디지털 타이머(digital timer)로 발 회피 잠복기간(paw withdrawal latency)을 기록하였다. 두 뒷발 모두의 2 내지 3회 연속적인 시험으로부터 평균 회피 잠복기간으로서 열 역치를 결정한다. 잠재적인 조직 손상을 예방하는 데에 10초의 컷오프를 이용하였다.

기계적인 통각과민:

[0431] 발 압력 검사는 그램으로 표현되는 침해성 기계적 역치를 평가하고, 그리고 Ugo Basil Analgesimeter (Varese, Italy)로 측정된다. 뒷발에 유해한 (고통스러운) 압력을 적용시킴으로써 검사를 수행한다. 모터를 활성화시키는 페달을 누름으로써, 선형 스케일(linear scale) 상에서 힘을 증가시킨다 (32 g/s). 동물이 발의 회피 또는 발성에 의해 통증을 나타낼 때, 페달을 즉시 놓아주고 그리고 침해성 통증 역치를 스케일 상에서 판독한다 (150 g의 컷오프는 조직 손상을 회피하는 데에 이용됨) (Courteix *et al.* 1994). 두 뒷발 모두, 기계적인 통각과민의 평가를 위해 이용한다. 10분 간격의 적어도 2번의 시험을 각각의 랫트에서 수행하고, 그리고 평균 값을 이용한다. 5분의 습관화 후 또는 랫트가 살펴보는 것을 멈추고 검사 환경에 순응한 것으로 나타나자마자 특정한 랫트에 대한 검사 세션을 시작한다.

촉각 이질통

[0433] 본 프레이(Von Frey) 검사는 뒷발의 기계적 민감성을 정량화한다. 검사는 비-유해 자극을 활용하고, 따라서 촉각 이질통을 측정하는 것으로 고려된다. 발의 완전한 접근을 허용하는, 철망 바닥 위의 투명한 플라스틱 박스 아래에 동물을 둔다. 적어도 5분 동안 행동적 순응을 허용한다. 상하 검증법(up-down testing paradigm)으로 기계적인 발 회피 역치 (PWT)를 측정한다. 신경병증성 통증 (즉 PSNL) 동물의 발바닥-중앙에 2-3초의 기간 동안 힘의 로그 증분 (2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 15.0, 26, 60 g 또는 크기 4.31, 4.56, 4.74, 4.93, 5.07, 5.18, 5.46, 5.88)으로 본 프레이 필라멘트(Von Frey filament)를 적용시킨다. 발 바닥을 회피하는 바닥 표면의 중앙 부위에 적용시킨다. 4.0-g 자극을 우선 적용시킨다. 주어진 프로브에 대한 회피 반응이 일어날 때마다, 다음으로 더 작은 본 프레이 프로브를 적용한다. 음성 반응이 일어날 때마다, 다음으로 더 높은 본 프레이 프로브를 적용한다. (1) 반응에서 첫 번째 변화 후 4회 이상의 자극 (총 3-5회의 시험)의 반응을 수득할 때까지 또는 (2) 본 프레이 헤어(von Frey hair)의 상부/하부 끝이 닿을 때까지 (구부러짐) 검사를 지속하였다. 동물이 임의의 본 프레이 헤어에 대한 반응을 보이지 않는다면, 잠재적인 본 프레이 필라멘트에서 그 다음의 로그 증분에 상응하는 26 g의 값을 역치로서 지정한다. 발의 재빠른 움직임을 유도하기 위한 최하의 힘을 가진 헤어가 결정될 때까지 또는 대략 26g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 검사를 지속한다. 이 컷 오프 힘을 이용하는 데, 그 이유는

상기 힘이 대략 10%의 동물 체중을 나타내고 더 뺏뻣한 헤어의 이용으로 인한 전체 사지의 상승을 방지하는 역할을 하며, 이는 자극의 성질을 변화시킬 것이다. 전자 저울에 적용될 때 헤어로 가해진 그램으로의 규모를 측정함으로써 각각의 헤어의 값을 매주 측정한다. 랫트가 4개의 발 모두로 정지해 있거나 서있을 때에만 헤어를 적용시킨다. 뒷발이 플랫폼으로부터 완전히 제거되는 경우에만 회피 반응이 정당한 것으로 간주한다. 드물기는 하지만, 랫트가 단순히 발을 들어올리는 대신, 헤어의 적용 후 바로 걸어다닌다면, 헤어를 재적용시킨다. 드물게, 단일 적용 후 뒷발을 움찔이기만 하기도 하는데; 플랫폼으로부터 뒷발을 들지 않기 때문에, 이것은 회피 반응으로 간주하지 않는다. 시험은 5초 간격으로 또는 뒷발이 플랫폼 상에 적절하게 배치되자마자 본 프레이 헤어를 뒷발에 5회 적용하는 것으로 구성된다. 특정한 헤어의 5회 적용 동안 회피가 일어나지 않는다면, 시리즈에서 다음으로 더 큰 헤어를 유사한 방식으로 적용시킨다. 5회의 적용 중 4 또는 5번. 특정한 헤어로부터 뒷발이 회피된다면, 그램으로의 그 헤어의 값을 회피 역치로 간주한다. 왼쪽 뒷발에 대한 역치가 일단 결정되고 나면, 5분 후 오른쪽 뒷발에도 동일한 검사 절차를 반복한다.

체중 부하(Weight Bearing)

Incapacitance 검사기 (Linton Instruments, Norfolk, UK)를 이용하여 체중-부하 검사에서 과민감성 및 자발통에 대해 랫트를 검사한다. 랫트를 장비의 플라스틱 박스 안에 둔다. 이 기간 (1-2초) 동안의 통합된 발 압력을 오른쪽과 왼쪽 다리에 별도로 노출시킨다. 왼쪽/오른쪽 뒷다리 중량 분포 비율로서 오른쪽과 왼쪽 다리의 압력 간의 비율을 계산한다. 5분 안에 체중 부하 어세이를 3회 반복한다. 3회 어세이의 평균 분포 비율을 계산한다.

[0434] 실시예 1 및 2는 복강내 경로를 통해 30 mg/kg의 용량으로 비히를 대조와 비교하여 49-62% (발 압력 검사), 59-73% (발바닥 검사) 및 50-66% (체중 부하)의 통증 반응의 회복을 보여주었다.

비틀림(Writhing) 모델

[0435] 아세트산 비틀림 모델은 내장 통증 (복부 통증, 가령 위장 통증, 및 예를 들어 담관 울혈 및 신장 결석에 의해 야기되는 통증)과 연관된다.

[0436] 비틀림 검사는 급성 내장복막 통증을 평가한다. 2-3일의 순응 후, 아세트산의 투여 15-30분 전에 검사 화합물, 양성 대조 또는 비히를 대조를 복강내 주사 (i.p.)로 또는 경구 위관영양법으로 투여한다. 검사 화합물의 투여 시간을 기록한다. 생쥐의 경우: 염수내 0.6% 아세트산 용액을 10 ml/kg의 부피로 i.p 주사한다. 랫트의 경우: 염수내 4% 아세트산을 T= 0분에 2 ml/kg의 부피로 i.p 주사한다. 각각의 동물을 투명한 플라스틱 케이지에 둔다. T = 5분에, 45분의 기간에 걸쳐 비틀림 움직임의 횟수를 센다. 대안으로, 5-분의 기간에 걸쳐 비틀림 움직임을 세고 그리고 45-분 기간에 걸쳐 T=5분에 시작하여, 매 5분마다 반복한다.

[0437] 실시예 2는 복강내 경로를 통해 10 내지 30 mg/kg의 용량으로 비히를 대조와 비교하여 48-58%의 통증 반응에서의 감소를 보여주었다.

5.2 NaV 조절자의 실시례

5.2.1 일반적인 방법

5.2.1.1 LCMS 방법

방법-A

[0438] Acuity H-Class UPLC, PDA 및 SQ 검출기 상에서 LC-M를 수행하였다. 이용된 칼럼은 BEH C18 50 X 2.1 mm, 1.7 마이크론이었고 칼럼 유동은 0.55 ml/분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 포름산 + 5mM 암모늄 아세테이트 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 포름산으로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치(lambda Max)에서 기록하였고 그리고 ESI 기술을 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. 반응 진행을 모니터링하고 최종 산물을 분석하는 데에 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	95	05
0.40	95	05
0.80	65	35
1.20	45	55
2.50	00	100
3.30	00	100
3.31	95	05
4.00	95	05

[0446]

방법-B

[0448]

Waters LC 열라이언스 2995, PDA 2996 및 SQ 검출기 상에서 LC-MS를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.0 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 암모니아 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 암모니아로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였고 ESI 기술을 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. 반응 진행을 모니터링하고 최종 산물을 분석하는 데에 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
5.00	10	90
7.00	00	100
11.00	00	100
11.01	90	10
12.00	90	10

[0449]

방법-C

[0450]

Waters C 열라이언스 2995, PDA 2996 및 SQ 검출기 상에서 LC-MS를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.0 ml/분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 암모니아 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 암모니아로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였고 ESI 기술을 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. 반응 진행을 모니터링하고 최종 산물을 분석하는 데에 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
11.00	00	100
11.01	100	00
12.00	100	00

[0452]

방법-D

[0453]

Waters LC 열라이언스 2995, PDA 2996 및 SQ 검출기 상에서 LC-MS를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.0 ml/분이었다. 이동상은 (A) 물내 20mM 암모늄 아세테이트 그리고 (B) 100% 메탄올로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였고 ESI 기술을 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. 반응 진행을 모니터링하고 최종 산물을 분석하는 데에 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
5.00	10	90
7.00	00	100
11.00	00	100
11.01	90	10
12.00	90	10

[0455]

[0456]

[0457]

[0458]

[0459]

[0460]

[0461]

[0462]

[0463]

[0464]

5.2.1.2 HPLC 방법

방법-A

Waters e2695, PDA 검출기 상에서 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 Phenomenex Gemini, C18 150 X 4.6 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 포름산 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 포름산으로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

방법-B

Waters e2695, PDA 검출기 상에서 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 Phenomenex Gemini, C18 150 X 4.6 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 포름산 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 포름산으로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	100	00
17.00	100	00

방법-C

Waters e2695, PDA 검출기 상에서 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE, C18 150 X 4.6 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 암모니아 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 암모니아로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

[0465]

방법-D

Waters e2695, PDA 검출기 상에서 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE, C18 150 X 4.6 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 1.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 암모니아 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 암모니아로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용한다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	100	00
17.00	100	00

[0468]

5.2.1.3 제조-용(PREP) HPLC 방법방법-A

Shimadzu UFLC, LC-20 AP, 및 UV 검출기 상에서 제조용 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 18.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % HCL 그리고 (B) 100% 아세토니트릴로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용하였다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

[0472]

방법-B

Shimadzu UFLC, LC-20 AP, 및 UV 검출기 상에서 제조용 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 Sunfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 18.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 포름산 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 포름산으로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용하였다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

[0475]

방법-C

Shimadzu UFLC, LC-20 AP, 및 UV 검출기 상에서 제조용 HPLC를 수행하였다. 이용된 칼럼은 X-BRIDGE, C18 250 X 19 mm, 5 마이크론이었고 칼럼 유동은 18.00 ml /분이었다. 이동상은 (A) 물내 0.1 % 암모니아 그리고 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 암모니아로 이용하였다. UV 스펙트럼을 이의 람다 최대치에서 기록하였다. 다음 구배를 이용하였다.

시간 (분)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

[0478]

5.2.1.4 약어 리스트

Ac = 아세틸

EtOAc = 에틸 아세테이트

Bn = 벤질

Boc = 삼차-부톡시카르보닐

Bzl = 벤질

DBU = 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운텍-7-엔

DCC = 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드

DCM = 디클로로메탄

DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트

DIC = 디이소프로필카르보디이미드

DIPEA = 디이소프로필에틸아민

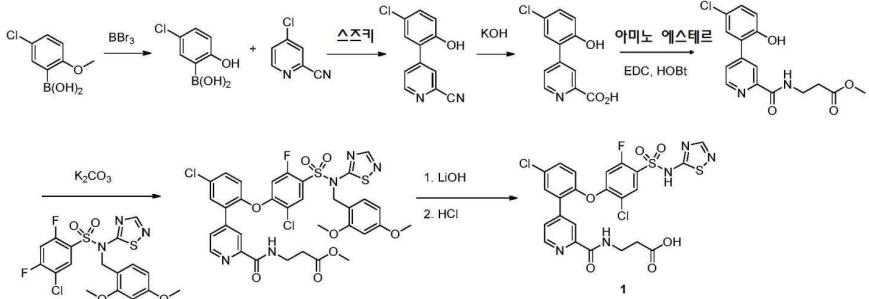
D. M. 수 = 탈염수

DME = 1,2-디메톡시에탄

DMF = N,N-디메틸포름아미드

- [0494] DMSO = 디메틸설폐사이드
- [0495] EDC = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로파)카르보디이미드 하이드로클로라이드
- [0496] Et₂O = 디에틸 에테르
- [0497] HOBr = 1-하이드록시벤조트리아졸
- [0498] IPA = 이소프로필 알코올
- [0499] KHMDS = 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0500] LAH = 리튬 알루미늄 하이드라이드
- [0501] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0502] LHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0503] MOM = 메톡시메틸
- [0504] NaHMDS = 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0505] NBS = N-브로모석신아미드
- [0506] Ph = 페닐
- [0507] PMB = p-메톡시벤질
- [0508] Py = 피리딘
- [0509] TEA = 트리에틸아민
- [0510] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0511] THF = 테트라하이드로푸란
- [0512] Tol = p-톨루일
- [0513] 5.2.2 실시예
- [0514] 실시예 1: 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-티아디아졸-5-일설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)페콜린아미도)프로파온산의 합성

도식 5



[0516]

단계 1: (5-클로로-2-하이드록시페닐)보론산의 제조.

[0518]

디클로로메탄 (100mL)내 5-클로로-2-메톡시페닐보론산 (10.0g, 53.6 mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 30분의 기간에 걸쳐, 균압 드롭핑 펌넬(pressure equalizing dropping funnel)를 이용하여 상기 혼합물에, DCM내 보론트리브로마이드의 100mL 1M 용액을 점적하여 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 매우 찬 소듐 비카보네이트 용액 (600mL) 상에 혼합물을 점적하여 부었다. 1시간 동안 실온에서 결과적 혼합물을 교반하였다. DCM 층을 분리시켰고 이렇게 하여 수집된 수성층을 10-15°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 이후 상기 냉각된 수성 층에 희석 염산의 1N 용액을 첨가하였고 이것은 침전 형성을 야기하였다. 고체를 진공하여 여과시키고 그리고 건조시켜 9 g (수득률: 97%)의 산물을

산출하였다. LC-MS: m/z = 170.9 (M+H).

[0519] 단계 2: 4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페콜리노니트릴의 제조

실온에서 (5-클로로-2-하이드록시페닐)보론산 (1.49g, 8.65 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (3.99g, 21.64 mmol)를 IPA:톨루엔(7mL:7mL)내 4-클로로페콜리노니트릴 (1.0g, 7.2 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 질소를 퍼징(purging)함으로써 15분 동안 결과적 반응 혼합물의 가스를 제거하였다. 이후에, 계산된 양의 Tetrakis (0.416g, 0.36 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 다음 20분 동안 질소 퍼징을 추가로 계속하였다. 그 후에 20시간 동안 100°C에서 결과적 반응 혼합물을 환류시켰다. 반응 완료 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 결과적 미가공 집합체에 물 (50mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고, 소듐 설파이트로 건조시키고 그리고 진공하여 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 상 실리칼 젤을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 혼산내 약 20-30% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 고체로서 0.8g (수득률, 48%)의 바람직한 산물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 231.1 (M+H).

[0521] 단계 3: 4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페콜린산)의 제조

실온에서 THF(20mL)내 4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페콜리노니트릴 (0.5g, 2.17 mmol)의 용액에 수용액 (10mL)내 포타슘 하이드록사이드 (4.276g, 14 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후 5시간 동안 100°C에서 결과적 반응 혼합물을 환류시켰다. 반응 완료 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 매우 찬 물을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이후 결과적 혼합물을 1N HCl로 pH 3-6으로 산성화시켰다. 결과적 고형 침전물을 여과시키고 건조시켜 고체로서 0.5g (수득률, 93%)의 산물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 249.8 (M+H).

[0523] 단계 4: 메틸 3-(4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-페콜린아미도)프로파노에이트)의 제조

0°C에서 THF (20mL)내 4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페콜린산 (0.6g, 2.40 mmol)의 용액에 순차적으로 EDC (0.69g, 3.61 mmol) 및 HOBT (0.49g, 3.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 베타-알라닌 메틸 에스테르 (0.40g, 2.88mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합 온도를 실온까지 상승시키고 그리고 20시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (50 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이후 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고, 소듐 설파이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 0-5% 메탄올에서 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 0.72g (수득률: 89%)의 바람직한 산물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 335.6 (M+H).

[0525] 단계 5: 메틸-3-(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-5-플루오로페녹시)페닐)페콜린아미도)프로파노에이트)의 제조

실온에서 질소 대기 하에 DMF (10mL)내 메틸 3-(4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페콜린아미도)프로파노에이트) (0.72g, 2.15 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.59g, 4.3mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이후 상기 반응 혼합물에 계산된 양의 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설퐁아미드 (1.0g, 2.15mmol)를 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (10mL)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고, 소듐 설파이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 혼산내 약 20 내지 25% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 1.0g (수득률: 60%)의 바람직한 산물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 776.3 (M+H).

[0527] 단계 6: 3-(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-5-플루오로페녹시)페닐)페콜린아미도)프로판산)의 제조

THF (10mL)내 메틸-3-(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-5-플루오로페녹시)페닐)페콜린아미도)프로파노에이트) (1.0g, 1.28 mmol)의 용액에 물 (5mL)내 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.27g, 6.43 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 매우 찬 물을 반응 혼합물에 첨가하였고, 반응 혼합물을 1N HCl로 pH 4-6으로 산성화시켰다. 결과적 산성 수성을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물

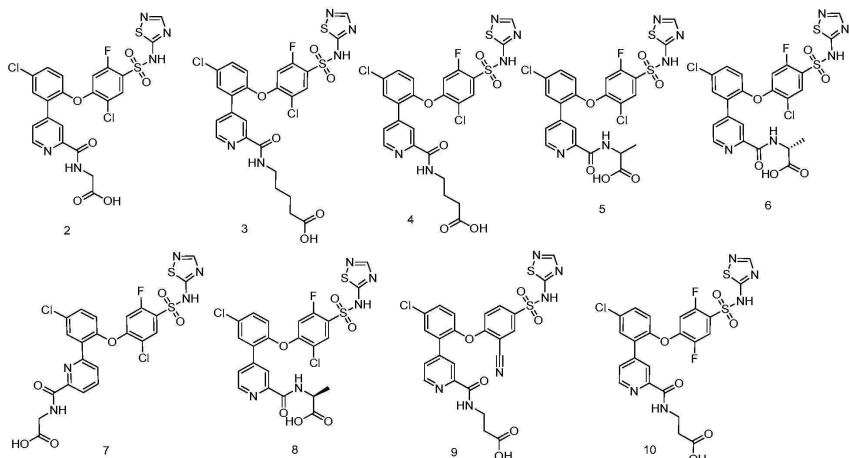
(20ml), 소금물 (20ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 0 내지 5% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 중발은 1g (수득률: 99%)의 바람직한 산물을 산출하였다. LC-MS: $m/z = 762.8$ ($M+H$).

[0529] 단계 7: 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-티아디아졸-5-일설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)프로페온산의 제조

[0530] 실온에서 DCM (10ml)내 3-(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-5-플루오로페녹시)페닐)피콜린아미도(프로판산) (1.0 g, 1.3 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (0.5ml)내 염산의 4N 용액을 점착하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물을 펜탄 (20ml)을 첨가하였다. 이렇게 하여 얻은 고체를 펜탄 (15ml)으로 2회 세척하고 그리고 진공 하에 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% HCl을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가로 정제하였다. 순수한 제조용 분획물의 중발은 HCl 염으로서 0.29g (수득률: 34%)의 바람직한 산물을 산출하였다. LC-MS: $m/z = 612.9$ ($M+H$). 1H NMR (DMSO-d6), δ 9.03 (br, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (br, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.01 (br, 2H).

[0531] 실시예 1에 대해 설명된 합성 도식에 따라 다음 9개의 화합물을 합성하였다.

[0532] 도식 6



[0533]

[0534] 실시예 2: 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)아세트산

[0535] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 글리세린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드로 대체함으로써 실시예 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 2를 합성하였다. LC-MS: $m/z = 598.5$ ($M+H$). 1H NMR (DMSO-d6), δ 9.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.00 (br, 2H).

[0536] 실시예 3: 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)펜탄산

[0537] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 메틸 5-아미노펜타노에이트로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 3을 합성하였다. LC-MS: $m/z = 640.2$ ($M+H$).

[0538] 실시예 4: 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)피콜린아미도)부탄산

[0539] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 메틸 4-아미노부타노에이트로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 4를 합성하였다. LC-MS: $m/z = 626.6$ ($M+H$). 1H NMR (MeOH-d4), δ 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.71 (d,

J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.75 (br, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0540] 실시예 5: (*Rac*)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-티아디아졸-5-일설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산

[0541] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 DL-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 5를 합성하였다. LC-MS: m/z = 613.8 (M+H). 1H NMR (MeOH-d4), δ 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0542] 실시예 6: (*R*)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-티아디아졸-5-일설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산

[0543] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 D-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 6을 합성하였다. LC-MS: m/z = 613.8 (M+H). 1H NMR (MeOH-d4), δ 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0544] 실시예 7: 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)아세트산

[0545] 단계 2에서 4-클로로파콜리노니트릴을 6-클로로파콜리노니트릴로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 7을 합성하였다. LC-MS: m/z = 597.7 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.19 (s, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 4H), 7.9s (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.59(dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.09(s, 2H).

[0546] 실시예 8: (*S*)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-티아디아졸-5-일설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산

[0547] 단계 4에서 베타-알라닌 메틸 에스테르를 L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 8을 합성하였다. LC-MS: m/z = 612.6 (M+H). 1H NMR (DMSO-d6), δ 8.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0548] 실시예 9: 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-시아노페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산

[0549] 단계 5에서 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드를 3-시아노-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 9를 합성하였다. LC-MS: m/z = 584.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.63 (d, *J* = 4.8 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.76 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.68(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

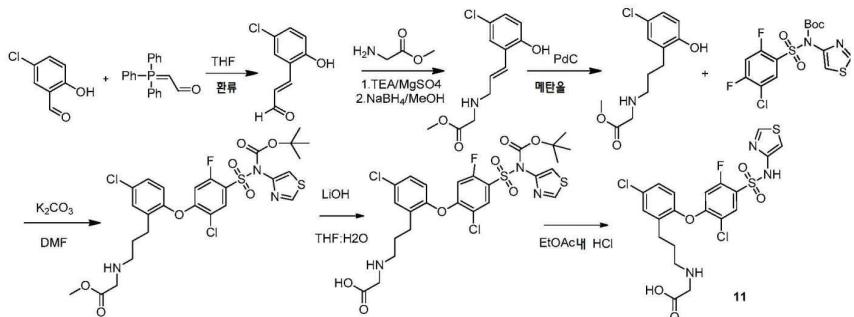
[0550] 실시예 10: 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2,5-디플루오로페녹시)-5-클로로페닐)파콜린아미도)프로판산

[0551] 단계 5에서 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드를 N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4,5-트리플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드로 대체함으로써 화합물 1의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 10을 합성하였다. LC-MS: m/z = 595.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.66 (d, *J* = 4.8 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.70(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[0552] 실시예 11: of 2-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-티아졸-4-일설파모일)페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노) 아

세트산의 제조

도식 7



[0554]

[0555]

단계 1: 3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드의 제조

[0556]

실온에서 THF (300ml)내 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (20g, 127mmol)의 용액에 (포르밀메틸렌)트리페닐포스포란 (43g, 140mmol)을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 그리고 물 (200ml) 및 에틸 아세테이트 (3 x 250ml)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 물 (200ml), 소금물 (200ml)로 세척하고, 소듐 셀레이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 산출하였다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 20-30% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 바람직한 분획의 증발은 황색 고체로서 20g (수득률, 87%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z= 183.4(M+H).

[0557]

단계 2: 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐) 알릴아미노) 아세테이트의 제조

[0558]

실온에서 디클로로메탄 (80ml)내 3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드 (5g, 27mmol) 및 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (4.1g, 32mmol)의 용액에 마그네슘 셀레이트 (6g, 50mmol) 및 트리에틸아민 (12ml, 82mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻은 농축 집합체를 메탄올 (50ml)에서 용해시키고 그리고 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 20분의 기간에 걸쳐 상기 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (3.0g, 82mmol)를 소부분으로 첨가하였고; 첨가 동안에, 반응 혼합물의 온도를 10-20°C 사이에서 유지하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 물 (100ml)을 상기 미가공 집합체에 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (50ml), 소금물 (50ml)로 세척하고, 소듐 셀레이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 1-5% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 황색 고체로서 4g (수득률, 58%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z=256.43 (M+H).

[0559]

단계 3: 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐) 프로필아미노) 아세테이트의 제조

[0560]

메탄올 (80ml)내 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐) 알릴아미노) 아세테이트 (3.5g, 13.6mmol)의 용액에 50% 수분 (0.145g, 1.3mmol)을 가진 탄소 상에서의 10% 팔라듐을 조심스럽게 첨가하였다. 이후 30분의 기간 동안 실온에서 반응 혼합물 내로 수소 기체의 거품을 일으켰다. 반응 완료 후, 셀라이트를 통해 반응 혼합물을 여과시켰다. 셀라이트 베드(bed)를 어느 정도의 양의 메탄올로 조심스럽게 세척하였다. 이렇게 하여 얻은 여과물을 진공 하에 농축시켜 무색의 액체로서 3g (수득률, 85%)의 화합물을 산출하였고 그리고 있는 그대로 다음 단계에서 이용하였다. LC-MS: m/z=258.5(M+H).

[0561]

단계 4: 메틸 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일) 살파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐) 프로필아미노) 아세테이트의 제조

[0562]

실온에서 질소 대기 하에 DMF (8ml)내 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐) 프로필아미노) 아세테이트 (0.7g, 2.7mmol)의 용액에 K2CO3 (1.2g, 8.1mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 실온에서 상기 혼합물에 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트 (1.22g, 2.9mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적

반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (10mL)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 20 내지 25% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 중발은 고체로서 0.6g (수득률, 36%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 648.4 (M+H).

[0563] 단계 5: 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)아세트산의 제조

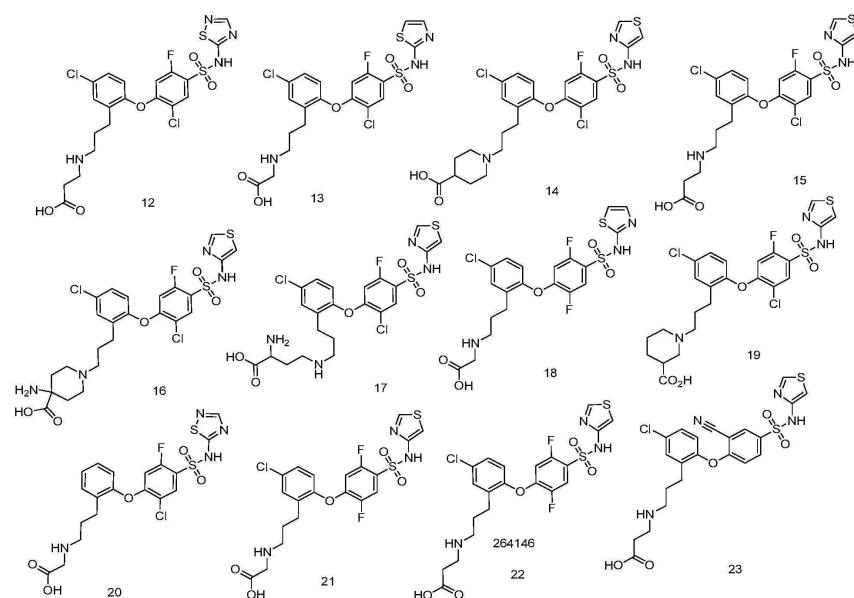
[0564] 실온에서 THF (10mL)내 메틸 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)아세테이트 (0.6g, 0.9mmol)의 용액에 물 (6mL)내 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.0529, 4.6mmol)의 용액을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 매우 찬 물 (15mL)을 반응 혼합물 내로 첨가하였고, 이후 결과적 혼합물을 수성 1N 염산으로 4-6 pH로 산성화시켰다. 결과적 산성 수성을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서 0.5g (수득률, 85%)의 화합물을 산출하였다. 이 물질을 있는 그대로 다음 단계에서 이용하였다.

[0565] 단계 6: 2-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일설파모일)페녹시)페닐)프로필아미노)아세트산의 제조

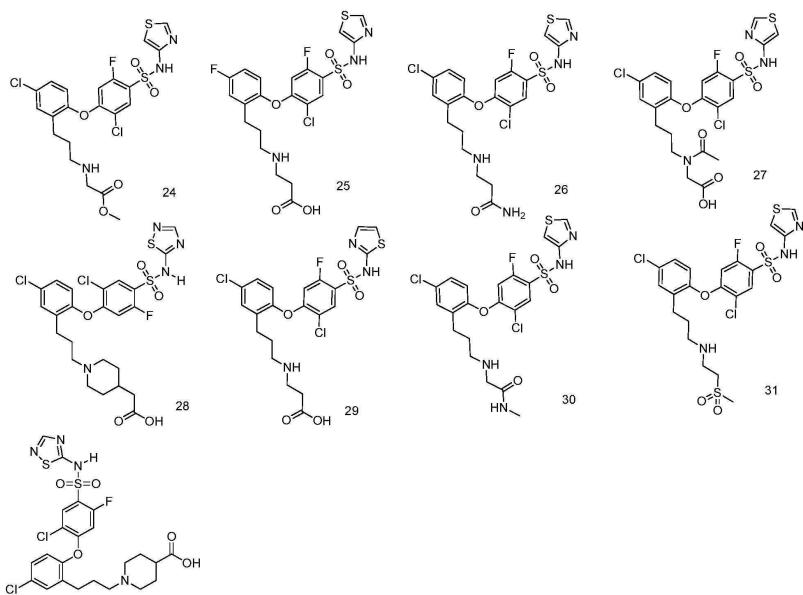
[0566] 실온에서 디클로로메탄 (15mL)내 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)아세트산 (0.5 g, 0.78mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (0.5mL)내 염산의 4N 용액을 점진하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물에 펜탄 (20mL)을 첨가하였다. 용매 층을 옮겨 부었고; 이렇게 하여 얻은 고체를 펜탄 (15mL)으로 2회 세척하고 진공하여 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% 염산을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가로 정제하였다. 제조용 HPLC로부터 얻은 순수한 산물 분획의 중발은 바람직한 산물의 HCl 염을 산출하였다 (0.16g, 38% 수득률). LC-MS: m/z = 533.9 (M+H). 1H-NMR (MeOD), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H).

[0567] 실시예 11에 대해 설명된 합성 도식에 따라 화합물 12 내지 32를 합성하였다.

[0568] 도식 8



[0570] 도식 9



[0571]

[0572]

실시예 12: 3-((3-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아미노프로판산

[0573]

단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 12를 합성하였다. LC-MS: $m/z = 549.6$ ($M+H$). 1H-NMR (MeOD), δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 – 2.75 (m, 4H), 2.01 – 2.06 (m, 2H).

[0574]

실시예 13: 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산

[0575]

단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(티아졸-2-일)벤젠설폰아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 13을 합성하였다. LC-MS: $m/z = 533.8$ ($M+H$). 1H-NMR (MeOD), δ 7.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 5.8$, 1H), 7.35 – 7.38 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 – 6.94 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

[0576]

실시예 14: 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)피페리딘-4-카르복실산

[0577]

단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 14를 합성하였다. LC-MS: $m/z = 589.8$ ($M+H$).

[0578]

실시예 15: 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산

[0579]

단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 15를 합성하였다. LC-MS: $m/z = 547.8$ ($M+H$). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.38 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.26 (br, 2H), 3.07 (br, 2H), 2.67 – 2.76 (m, 4H), 2.02 (br, 2H).

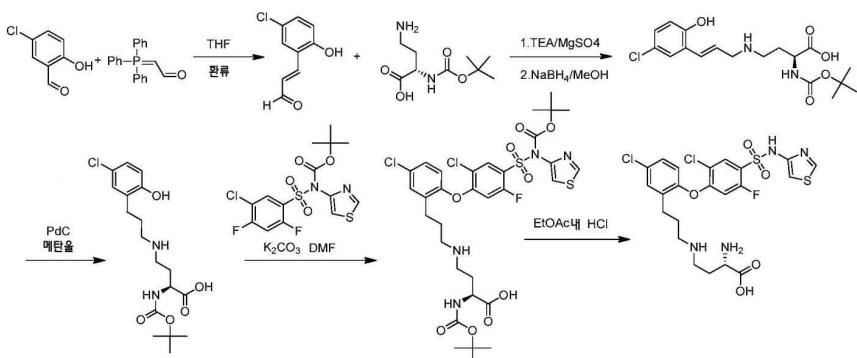
[0580]

실시예 16: 4-아미노-1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)

피페리딘-4-카르복실산

단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 메틸 4-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)페페리딘-4-카르복실레이트로 대체함으로써 화합물 **11**의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 **16**을 합성하였다. LC-MS: $m/z = 602.8$ ($M+H$). 1H -NMR (MeOD), δ 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.38 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.25 – 3.70 (m, 6H) 2.67 – 2.71 (m, 2H), 2.50 (br, 2H), 2.27 (br, 2H), 2.12 (br, 2H).

실시예 17: 2-아미노-4-((3-(5-클로로-2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)부탄산



³ See also the discussion of the relationship between the two in the section on the 'Economic Crisis'.

卷之三

DMP: 물 (1:1, v/v, 100ml)과 (S)-3-아이오도-2'-¹⁴C-(감자-수족기카르보닐아이도)-3'-부토글리코신 (2g, 0.1mmol)과 흥액에 피리딘 (1.3ml, 16.2mmol)을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 5-10 분 동안 실온에서 교반하였다. 아이오도벤젠 디아세테이트 (3.92g, 12.1mmol)를 첨가하고 4시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 완료 후 D.M. 수 (100ml)를 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 D.M. 수 (100ml), 소금물 (100ml)로 세척하고, 소듐 설파이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 디에틸 에테르로 분쇄시킴으로써 미가공 산물을 정제하였다. 산물 분획의 증발은 갈색 고체로서 1.1g (수득률, 62%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 219.1(M+H).

단계 2: (E)-3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드의 제조

실온에서 THF (300ml)내 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (20

닐포스포란 (43g, 140mmol)을 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 환류시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. D.M. 수 (200ml)를 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 250ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 D.M. 수 (200ml), 소금물 (200ml)로 세척하고, 소듐 셀레이트로 건조시키고 그리고 전공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 20-30% 에틸 아세테이트로 용리 시켰다. 산물 분획의 중발은 황색 고체로서 20g (수득률, 87%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 183.4(M+H⁺).

단계 3: (S,E)-2-(삽지-부틸시카르보닐아미노)-4-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)알릴아미노)부틸산

실온에서 디클로로메탄 (80ml)내 3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴산 (1.0g)

미노-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)부탄산 (0.769g, 3.52mmol)의 용액에 마그네슘 설페이트 (0.77g, 6.4mmol) 및 트리에틸아민 (1.34ml, 9.615mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 전공 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻은 농축된 집합체를 메탄올 (20ml)에서 용해시키고 5-10 °C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 10분의 기간에 걸쳐 상기 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (0.36g, 9.61mmol)를 소부분으로 첨가하였고, 첨가 동안에, 반응 혼합물의 온도를 10-20 °C 사이에서 유지하였다. 첨가 완료 후, 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 전공 하에 농축시켰다. D.M. 수 (40ml)를 상기 미가공 집합체에 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 D.M. 수 (50ml), 소금물 (50ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 견조시키고 그리고 전공하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정

상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 1-5% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 갈색 액체로서 0.4g (수득률, 32.5%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 385.2(M+H).

[0591] 단계 4: (S)-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)-4-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노)부탄산

[0592] 메탄올 (10ml)내 (S,E)-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)-4-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)알릴아미노)부탄산 (0.4g, 13.6mmol)의 용액에 50% 수분 (0.120g, 1.3mmol)을 가진 탄소 상에서의 10% 팔라듐을 조심스럽게 첨가하였다. 이후 15-20분의 기간 동안 실온에서 반응 혼합물을 내로 수소 기체의 거품을 일으켰다. 반응 완료 후, 셀라이트 하이플로우(celite hyflow)를 통해 반응 혼합물을 여과시켰다. 셀라이트 베드를 어느 정도의 양의 메탄올로 조심스럽게 세척하였다. 이렇게 하여 얻은 여과물을 진공 하에 농축시켜 무색의 액체로서 0.35g (수득률, 87.06%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 387.4(M+H).

[0593] 주의: 이 특정한 단계를 위하여, 탈염소의 발생을 또한 관찰하였고, 이의 비율은 가변적으로 남아있었다. 따라서 이 단계를 주의하여 모니터링하고 완료되자마자 반응을 마무리하였다.

[0594] 단계 5: (S)-4-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)부탄산

[0595] 실온에서 질소 대기 하에 DMF (0.7ml)내 (S)-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)-4-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노)부탄산 (0.350g, 2.7mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.375g, 2.7mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐 설포닐(티아졸-4-일) 카르바메이트 (0.408g, 0.99mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, D.M. 수 (20ml)를 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물은 매우 찬 물 (100ml), 소금물 (50ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 DCM내 약 1 내지 2% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 갈색 액체로서 0.4g (수득률, 56.8%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 777.6(M+H).

[0596] 단계 6: (S)-2-아미노-4-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일설파모일)페녹시)페닐)프로필아미노)부탄산의 제조

[0597] 실온에서 디클로로메탄 (10ml)내 (S)-4-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)-2-(삼차-부톡시카르보닐아미노)부탄산 (0.4g, 0.78mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (2ml)내 염산의 4N 용액을 점진하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물에 펜탄 (20ml)을 첨가하였다. 용매 충을 옮겨 부었고; 이렇게 하여 얻은 고체를 펜탄 (15ml)으로 2회 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% 포름산을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가 정제하였다. 제조용 HPLC로부터 얻은 순수한 산물 분획의 증발은 HCl 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다 (0.0253g, 8.6% 수득률). LC-MS: m/z = 576.8 (M+H).

[0598] 실시예 18: 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로-4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산

[0599] 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4,5-트리플루오로N-(티아졸-2-일)벤젠설퐤아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 18을 합성하였다. LC-MS: m/z = 517.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 7.81 - 7.85 (dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4, 1H), 7.31 - 7.34 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.90 (dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.08 - 3.12 (m, 2H), 2.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.03 - 2.08 (m, 2H).

[0600] 실시예 19: 1-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)피페리딘-3-카르복실산

[0601] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 메틸 피페리딘-3-카르복실레이트로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 19를 합성하였다. LC-MS: m/z = 589.8 (M+H).

[0602] 실시예 20: 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산

[0603] 단계 1에서 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드를 2-하이드록시벤즈알데하이드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 20을 합성하였다. LC-MS: m/z = 500.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.90 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.44 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.93 (br, 2H), 2.57 – 2.61 (m, 2H), 1.92 (br, 2H).

[0604] 실시예 21: 2-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세트산

[0605] 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 삼차-부틸 2,4,5-트리플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 21을 합성하였다. LC-MS: m/z = 517.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.83 (dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.89 (dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.09 – 3.16 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 – 2.07 (m, 2H).

[0606] 실시예 22: 3-((3-(5-클로로-2-(2,5-디플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산

[0607] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 삼차-부틸 2,4,5-트리플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 22를 합성하였다. LC-MS: m/z = 531.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.83 (dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.90 (dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 – 2.78 (m, 4H), 1.97 – 2.05 (m, 2H).

[0608] 실시예 23: 3-((3-(5-클로로-2-(2-시아노-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산

[0609] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 삼차-부틸 (3-시아노-4-플루오로페닐)설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 23을 합성하였다. LC-MS: m/z = 520.9 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.99 – 2.07 (m, 2H).

[0610] 실시예 24: 메틸 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)아세테이트

[0611] 메틸 에스테르의 가수분해 (단계 5) 없이 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 24를 합성하였다. LC-MS: m/z = 548.4 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.38 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.08–3.12 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 – 2.08 (m, 2H).

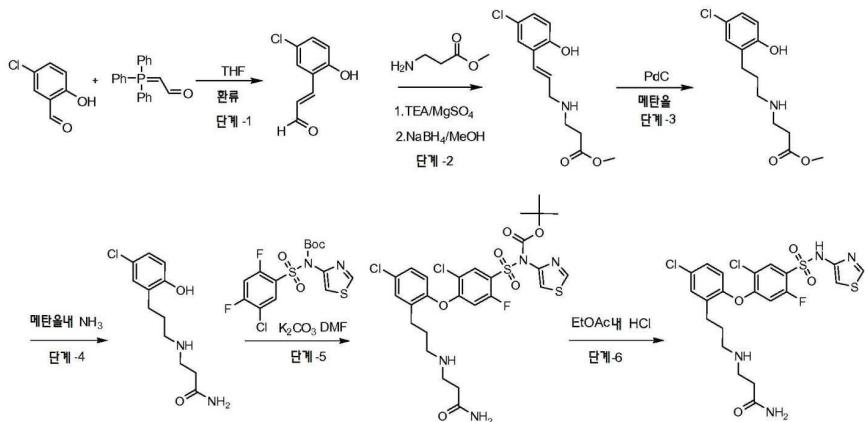
[0612] 실시예 25: 3-((3-(2-(2-클로로-5-플루오로4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)-5-플루오로페닐)프로필)아미노)프로판산

[0613] 단계 1에서 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드를 5-플루오로-2-하이드록시벤즈알데하이드로 대체함으로써, 그리고 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 25를 합성하였다. LC-MS: m/z = 531.9 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.13 (m, 3H), 6.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

= 7.6 Hz, 2H), 1.99 – 2.03 (m, 2H).

[0614] 실시예 26: 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페닐)프로필)아미노)프로판아미드

[0615] 도식 11



[0616]

[0617] 단계 1: 3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드의 제조

[0618] 실온에서 THF (300ml)내 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (20g, 127mmol)의 용액에 (포르밀메틸렌)트리페닐포스포란 (43g, 140mmol)을 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 환류시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 물 (200ml)을 첨가하였고 그리고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 250ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (200ml), 소금물 (200ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 20-30% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 중발은 황색 고체로서 20g (수득률, 87%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z= 181.34(M-H).

[0619]

단계 2: 메틸 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드의 제조

[0620] 실온에서 DCM (20ml)내 3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드 (1.0g, 5.47mmol) 및 β -알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.917g, 6.57mmol)의 용액에 마그네슘 설페이트 (1.317g, 1.09mmol) 및 TEA (2.3ml, 16.41mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻은 농축 집합체를 메탄올 (20ml)에서 용해시키고 5-10 °C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 이후 10-20분의 기간에 걸쳐 이 차가운 반응 혼합물에 소듐 보로하이드레이트 (0.620g, 16.41mmol)를 소부분으로 첨가하였고, 첨가 동안에, 반응 혼합물의 온도를 10-20 °C 사이에서 유지하였다. 반응 완료 후, 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 이를 진공 하에 농축시켰다. 결과적 미가공 집합체에 물 (50ml)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 EtOAc (3 x 25ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20ml), 소금물 (20ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 DCM내 약 1-5% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 중발은 백색 고체로서 0.9g (수득률, 61%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 270.6 (M+H).

[0621]

단계 3: 메틸 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노]프로파노에이트의 제조

[0622] 메탄올 (20ml)내 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)알릴아미노]프로파노에이트 (0.35g, 1.3mmol)의 용액에 50% 수분 (0.104g, 0.065mmol)을 가진 탄소 상에서의 10% 팔라듐을 조심스럽게 첨가하였다. 이후 30분의 기간 동안 실온에서 반응 혼합물 내로 수소 기체의 거품을 일으켰다. 이동상으로서 에틸 아세테이트를 이용하여 TLC 상에서 반응 혼합물을 모니터링하였다. 반응 완료 후, 셀라이트를 통해 반응 혼합물을 여과시켰다. 셀라이트 베드를 어느 정도의 양의 메탄올로 조심스럽게 세척하였다. 이렇게 하여 얻은 여과물을 진공 하에 농축시켜 무색의 액체로서 0.3g (수득률, 85%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. m/z = 272.6 (M+H).

[0623] 단계 4: 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노]프로판아미드의 제조

[0624] 12시간의 시간 동안 밀봉된 튜브(35mL)에서 메탄올성 암모니아 (10mL)내 메틸 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노] 프로파노에이트 (0.3g, 1.08mmol)의 용액을 100 °C로 가열하였다. 반응 완료 후, 메탄올을 진공 하에 증발시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 30-40% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 미가공 분획의 증발은 무색의 액체로서 0.16g (수득률, 33.9%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. m/z = 257.2 (M+H).

[0625] 단계 5: 메틸 3-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노] 프로파노에이트의 제조

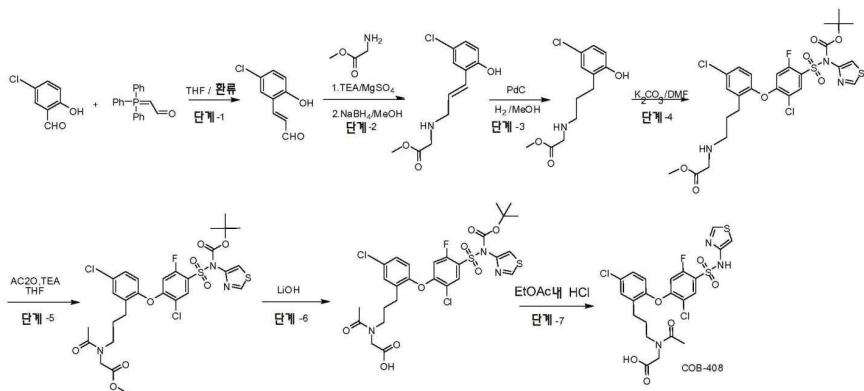
[0626] 실온에서 질소 대기 하에 DMF (2mL)내 3-[3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노] 프로파노에이트 (0.09g, 0.35mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.145, 1.05mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트 (0.143g, 0.35mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (10mL)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20mL), 소금물 (20mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 20 내지 25% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 증발을 고체로서 0.15g (수득률, 66.2%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. 이 물질을 임의의 추가적인 정제 및 분석 없이 다음 단계를 위해 이용하였다. 다음 단계를 위해 상기 물질을 바로 이용하였다.

[0627] 단계 6: 3-(3-(5-클로로-2(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일설파모일)페녹시)페닐)프로필아미노] 프로판아미드 플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트의 제조

[0628] 실온에서 디클로로메탄 (5mL)내 3-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노] 프로파노에이트 (0.15g, 0.23mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (0.5mL)내 염산의 4N 용액을 점진하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물 내에 펜탄 (20mL)을 첨가하였다. 용매 충을 끊겨 부었고; 이렇게 하여 얻은 고체를 펜탄 (15mL)으로 2회 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% 포름산을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가로 정제하였다. 제조용 HPLC로부터 얻은 순수한 산물 분획의 증발은 HCl 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. (0.009g, 7.1% 수득률). LC-MS: m/z = 548.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 - 3.06 (m, 2H), 2.62 - 2.70 (m, 4H), 1.99 - 2.03 (m, 2H).

[0629] 실시예 27: 2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아세트아미도)아세트산

[0630] 도식 12



[0631]

[0632] 단계 1: (E)-3-(5-클로로-2-하이드록시페닐) 아크릴알데하이드의 제조

[0633] 실온에서 THF (300 mL)내 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (20g, 127 mmol)의 용액에 (포르밀메틸렌)트리페닐포스포란 (43g, 140mmol)을 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 환류시켰다. 반

응 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 물 (200 ml)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 250ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (200ml), 소금물 (200 ml)으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 혼산내 약 20-30% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 황색 고체로서 20g (수득률, 87%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 183.4(M+H).

[0634] 단계 2: (E)-메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)알릴아미노)아세테이트의 제조

실온에서 디클로로메탄 (20ml)내 (E)-3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)아크릴알데하이드 (1.0g, 5.4mmol) 및 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.590g, 6.55mmol)의 용액에 마그네슘 설페이트 (1.5g, 10.9mmol) 및 트리에틸아민 (2.28ml, 16.38mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 얻은 농축 집합체를 메탄올 (20ml)에서 용해시키고 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 10분의 기간에 걸쳐 상기 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (0.606g, 16.38mmol)를 소부분으로 첨가하였고, 첨가 동안에 반응 혼합물의 온도를 10-20°C 사이에서 유지하였다. 반응 완료 후, 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 물 (40ml)을 상기 미가공 집합체에 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 60ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (50ml), 소금물 (50ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 정상 실리카 젤을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 2-3% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 갈색 액체로서 0.8g (수득률, 57.4%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 256.07(M+H).

[0635] 단계 3: 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노)아세테이트의 제조

메탄올 (50ml)내 (E)-메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)알릴아미노)아세테이트 (0.8g, 3.13mmol)의 용액에 팔라듐 하이드록사이드 (0.199g, 0.09mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 이후 30분의 기간 동안 실온에서 반응 혼합물 내로 수소 기체의 거품을 일으켰다. 반응 완료 후, 셀라이트를 통해 반응 혼합물을 여과시켰다. 셀라이트 베드를 어느 정도의 양의 메탄올로 조심스럽게 세척하였다. 이렇게 하여 얻은 여과물을 진공 하에 농축시켜 무색의 액체로서 0.7g (수득률, 86.81%)의 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 258.07(M+H).

[0636] 단계 4: 메틸 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)아세테이트의 제조

실온에서 DMF (7ml)내 메틸 2-(3-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필아미노)아세테이트 (0.7g, 2.72mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.12g, 8.17mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설파모일(티아졸-4-일)카르바메이트 (1.22g, 2.996mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (20ml)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20ml), 소금물 (20ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하여 농축시켜 백색 고체로서 0.54 g (수득률, 30.64%)의 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 646.20(M-H).

[0637] 단계 5: 메틸 2-(N-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아세트아미도)아세테이트의 제조.

THF (5 mL)내 메틸 2-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필아미노)아세테이트 (0.35g, 0.54 mmol)의 용액에 트리에틸 아민 (0.22ml, 1.62mmol)을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 5-10분 동안 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 아세트산 무수물 (0.102ml, 1.08mmol)을 첨가하였다. 이후 결과적 반응 혼합물을 12시간 동안 80 °C에서 환류시켰다. 반응 혼합물에 물 (30ml)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (30ml), 소금물 (30ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하여 농축시켜 바람직한 미가공 산물을 얻었다. 디에틸 에테르로 분쇄시킴으로써 미가공 산물을 정제하였다. 산물 분획의 증발은 갈색 고체로서 0.35g (수득률, 94.01%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 690.5(M+H).

[0638] 단계 6: 2-(N-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아세트아미도)아세트산의 제조

[0643] 실온에서 THF (5m1)내 메틸 2-(N-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아세트아미도)아세테이트 (0.35g, 0.50mmol)의 용액에 물 (0.5 m1)내 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.212g, 5.07mmol)의 용액을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후 매우 찬 물 (15m1)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이후 결과적 혼합물을 수성 1N 염산으로 4-6 pH로 산성화시켰다. 결과적 산성 수성을 에틸 아세테이트 (3 x 25m1)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20m1), 소금물 (20m1)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서 0.3g (수득률, 87.49%)의 화합물을 산출하였다. 이 물질을 임의의 추가적인 정제 및 분석 없이 다음 단계를 위해 이용하였다. LC-MS: m/z = 676.41(M+H).

[0644] 단계 7: 2-(N-(3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-티아졸-4-일설파모일)페녹시)페닐)프로필)아세트아미도)아세트산의 제조

[0645] 실온에서 디클로로메탄 (4m1)내 2-(N-(3-(2-(4-(N-(삼차-부톡시카르보닐)-N-(티아졸-4-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)아세트아미도)아세트산 (0.3g, 0.44mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (1m1)내 염산의 4N 용액을 점적하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물에 펜坦 (20m1)을 첨가하였다. 용매 총을 높겨 부었고; 이렇게 하여 얻은 고체를 펜坦 (15m1)으로 2회 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% 염산을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가 정제하였다. 제조용 HPLC로부터 얻은 순수한 산물 분획의 증발은 HCl 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다 (0.060g, 23.47% 수득률). LC-MS: m/z = 575.92(M+H).

[0646] 실시예 28: 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-일)아세트산

[0647] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설파닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(티아졸-5-일)벤젠설판아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 28을 합성하였다. LC-MS: m/z = 601.2 (M+H).

[0648] 실시예 29: 3-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-2-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)프로판산

[0649] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 베타 알라닌 메틸 에스테르로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설파닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(티아졸-2-일)벤젠설판아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 29를 합성하였다. LC-MS: m/z = 547.9 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 2H).'

[0650] 실시예 30: 2-((3-(5-클로로-2-(2-클로로-5-플루오로-4-(N-(티아졸-4-일)설파모일)페녹시)페닐)프로필)아미노)-N-메틸아세트아미드

[0651] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 2-아미노-N-메틸아세트아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 30을 합성하였다. LC-MS: m/z = 547.1 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 1.96 - 2.06 (m, 2H).

[0652] 실시예 31: 5-클로로-4-(4-클로로-2-(3-((2-(메틸설파닐)에틸)아미노)프로필)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설판아미드

[0653] 단계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 2-(메틸설파닐)에탄아민으로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 31을 합성하였다. LC-MS: m/z = 581.8 (M+H). 1H-NMR (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.50 (m, 4H), 3.03 (s, 3H),

2.99 – 3.01 (m, 2H), 2.65 – 2.68 (m, 2H), 1.95 – 2.03 (m, 2H).

[0654] **실시예**

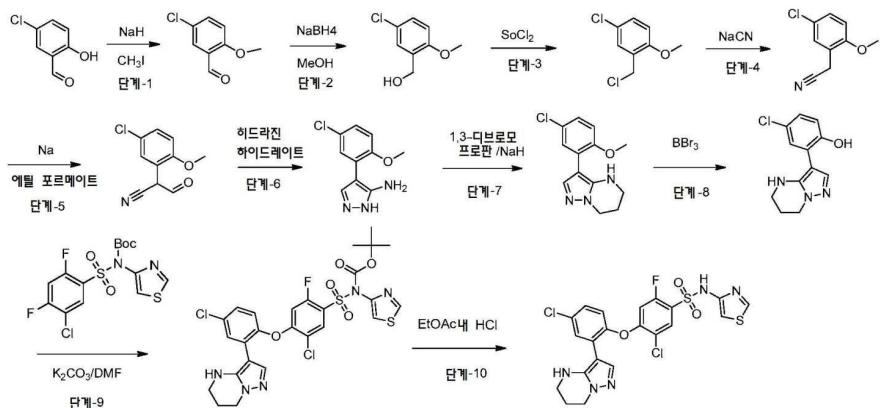
32:

1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)설파모일)-2-클로로-5-플루오로페녹시)-5-클로로페닐)프로필)피페리딘-4-카르복실산

[0655] 계 2에서 글리신 메틸 에스테르를 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트로 대체함으로써, 그리고 단계 4에서 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트를 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-2,4-디플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)벤젠설폰아미드로 대체함으로써 화합물 11의 합성에 대해 설명된 절차에 따라 화합물 32를 합성하였다. LC-MS: m/z = 589.6 (M+H).

[0656] **실시예 33: 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설폰아미드**

[0657] **도식 13**



[0658]

단계 1: 5-클로로-2-메톡시벤즈알데하이드의 제조

[0660] DMF (70mL)내 5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드 (20g, 128mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 20분의 기간에 걸쳐 소듐 하이드라이드 (7.69g, 192mmol)를 상기 용액에 소부분으로 첨가하였다. 이후 메틸 아이오다이드 (23.8mL, 384mmol)를 상기 반응 혼합물에 15°C 아래로 이의 온도를 유지하면서 점적하여 첨가하였다. 첨가 완료 후 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 차가운 포화 암모늄 클로라이드 용액 (250mL)에 부어 백색 침전물을 얻었다. 이렇게 하여 형성된 침전물을 여과시키고 진공 하에 건조시켰다. 결과적 고체를 100 mL의 펜坦:디에틸 에테르 (4:1)로 분쇄시켜 백색 고체로서 18g (수득률, 82.58%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 170.1 (M+H).

단계 2: (5-클로로-2-메톡시페닐) 메탄올의 제조

[0662] 메탄올 (100mL)내 5-클로로-2-메톡시벤즈알데하이드 (18g, 105.8mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 30분의 기간에 걸쳐 상기 용액에 소듐 보로하이드라이드 (11.8g, 317mmol)를 부분적으로 첨가하였다. 첨가 완료 후 결과적 반응 혼합물을 다음 ~2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이동상으로서 에틸 아세테이트:헥산 (1:1)을 이용하여 TLC 상에서 반응을 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이를 진공 하에 농축시켰다. 이렇게 하여 형성된 침전물을 여과시키고 건조시켜 백색 고체로서 16g (수득률, 87.8%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. 다음 단계를 위해 상기 물질을 바로 이용하였다.

단계 3: 4-클로로-2-(클로로메틸)-1-메톡시벤젠의 제조

[0664] DCM (100mL)내 5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올 (16g, 94mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 30분의 기간에 걸쳐 상기 용액에 티오닐 클로라이드 (11mL, 140mmol)를 점적하여 첨가하였다. 첨가 완료 후 결과적 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 이를 진공 하에 농축시켰다. 결과적 미가공 접합체에, 차가운 물 (150mL)을 첨가하여 백색 침전물을 얻었다. 이렇게 하여 얻은 침전물을 여과시키고 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서 12g (수득률, 67.9%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. 다음 단계를 위해 상기 물질을 바로 이용하였다.

단계 4: 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세토니트릴의 제조

[0666] 실온에서 DMSO (60mL)내 4-클로로-2-(클로로메틸)-1-메톡시벤젠 (12g, 63.15mmol)의 용액에 소듐 시아나이드 (4.4g, 95.6mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C까지 가열하였다. 실온 까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 차가운 물 (200mL)에 부어 침전물을 얻었다. 이렇게 하여 형성된 침전물을 여과시키고 진공 하에 건조시켜 황백색 고체로서 10g (수득률, 87.46%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. 다음 단계를 위해 상기 물질을 바로 이용하였다.

단계 5: 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-옥소프로판니트릴의 제조

[0668] 실온에서 에틸 포르메이트 (50mL)내 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)아세토니트릴 (10g, 47.84mmol)의 용액에 소듐 금속 (4.4g, 95.6mmol)을 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C까지 가열하였다. 반응 완료 후, 이를 실온까지 냉각시키고, 물 (100mL)과 디클로로메탄 (100mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 그리고 농축된 염산으로 용액을 pH-3까지 조정하였다. 충을 분리시키고 그리고 수성 충을 디클로로메탄 (2 x 100mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 포화 수성 소듐 클로라이드 용액 (150mL)으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 그리고 진공 하에 증발시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 0.7 내지 0.9% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 백색 고체로서 9g (수득률, 77.94%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 208.0(M+H).

단계 6: 4-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

[0670] 실온에서 에탄올 (90mL)내 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-옥소프로판니트릴 (9g, 43mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트 (4.3g, 86.12mmol) 및 빙초산 (2.7mL, 51.6mmol)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 그리고 수성 소듐 비카보네이트 (150mL)로 퀸칭하였다. 결과적 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 100mL)으로 추출하였다. 조합된 유기충을 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 0.9 내지 1.1% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 백색 고체로 7g (수득률, 72.8%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 224.1(M+H).

단계 7: 3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리미딘의 제조

[0672] 건조 DMF (15mL)내 4-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-아민 (3g, 13.45mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 30분의 기간에 걸쳐 소듐 하이드라이드 (0.806g, 20.17mmol)를 상기 용액에 소부분으로 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 5-10°C에서 30분 동안 교반하였고, 그 후에 1,3-디브로모프로판 (1.78mL, 17.48mmol)을 상기 혼합물에 접적하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 4시간의 기간 동안 100°C에서 가열하였다. 반응 완료 후, 용액을 차가운 물 (100mL)로 희석하였고 그리고 산물을 에틸 아세테이트 (3 x 100)로 추출하였다. 조합된 유기 충을 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 디클로로메탄내 약 1.2 내지 1.5% 메탄올로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 반고체로서 0.65g (수득률, 18.36%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 264.2(M+H).

단계 8: 4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페놀의 제조

[0674] 디클로로메탄 (30mL)내 3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리미딘 (0.65g, 1.9mmol)의 용액을 5-10°C 사이의 온도까지 냉각시켰다. 30분의 기간 동안 상기 용액에, 디클로로메탄 (4.7mL, 4.75mmol)내 보론 트리브로마이드를 접적하여 첨가하였다. 첨가 완료 후, 결과적 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 용액을 차가운 물 (40mL)로 희석시켰고 그리고 산물을 에틸 아세테이트 (3 x 30mL)로 추출하였다. 조합된 유기 충을 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서 0.65g (수득률, 81.24%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 250.2(M+H).

단계 9: 삼차-부틸 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트의 제조

[0676] 실온에서 질소 대기 하에 DMF (8mL)내 4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페놀 (0.5g, 2.008mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.556g, 4.016mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 삼차-부틸 5-클로로-2,4-디플루오로페닐설포닐(티아졸-4-일)카르바메이트 (0.989g, 2.409mmol)를 첨가하였고 그리고 결과적 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의

완료 후, 물 (10ml)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25ml)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물 (20ml), 소금물 (20ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 그리고 진공 하에 농축시켰다. 정상 실리카 겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 미가공 산물을 정제하였다. 바람직한 산물을 헥산내 약 40 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 산물 분획의 증발은 백색 고체로서 0.4g (수득률, 31.18%)의 바람직한 화합물을 산출하였다. LC-MS: m/z = 640.1 (M+H).

[0677] 단계 10: 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로N-(티아졸-4-일)벤젠설휘아미드의 제조

[0678] 실온에서 디클로로메탄 (15ml)내 삼차-부틸 5-클로로-4-(4-클로로-2-(4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)페녹시)-2-플루오로페닐설휘닐(티아졸-4-일)카르바메이트 (0.4g, 0.626mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (0.8ml)내 염산의 4N 용액을 점진하여 첨가하였다. 결과적 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 고형 침전물을 야기한 반응 혼합물에 펜tan (20ml)을 첨가하였다. 용매 충을 옮겨 부었고; 이렇게 하여 얻은 고체를 펜tan (15ml)으로 2회 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 물:아세토니트릴 이동상에서 0.1% 염산을 이용한 제조용 HPLC로 결과적 미가공 물질을 추가 정제하였다. 제조용 HPLC로부터 얻은 순수한 산물 분획의 증발은 HCl 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다 (0.130g, 38.6% 수득률). LC-MS: m/z = 539.78 (M+H). 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (p, J = 6.0 Hz, 2H).

[0679] 본 명세서에서 설명된 구체예는 단지 예시적인 것으로 의도되고 그리고 해당 분야의 통상의 기술자는 오로지 일과적인 실험을 이용하여, 본 명세서에서 설명된 특정 절차에 대한 수많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 모든 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 그리고 다음 구체예에 의해 다루어진다.

[0680] 각각의 개별적인 공개공보 또는 특허 또는 특허 출원이 모든 목적을 위해 이의 전체로 참조로서 편입되는 것으로 특정하게 그리고 개별적으로 명시된 것과 같은 정도로 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌 (특허 출원, 특허, 및 공개공보를 포함)은 이들 전체로 모든 목적을 위해 참조로서 본 명세서에 편입된다.