



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월27일
(11) 등록번호 10-2000319
(24) 등록일자 2019년07월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/421 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 263/40 (2006.01)
C07D 277/34 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7019697
- (22) 출원일자(국제) 2012년12월19일
심사청구일자 2017년07월28일
- (85) 번역문제출일자 2014년07월15일
- (65) 공개번호 10-2015-0000870
- (43) 공개일자 2015년01월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/076147
- (87) 국제공개번호 WO 2013/092711
국제공개일자 2013년06월27일
- (30) 우선권주장
11194365.0 2011년12월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
12178327.8 2012년07월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
US19975614520 A1*
US05614520 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

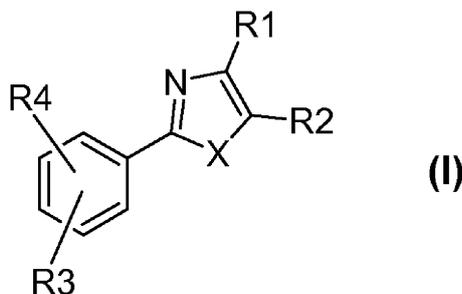
- (73) 특허권자
뎀페 파르마쎄티씨 에스.피.에이.
이탈리아, 아이-20122 밀라노, 비아 산 마르티노
델라 바타글리아, 12
- (72) 발명자
모리코니, 알레시오
이탈리아, 라펠라 (에이큐) 아이-67100, 비아 캄포 디 필레 에스.엔.씨., 씨/오 뎀페' 에스.피.에이.
비안키니, 지안루카
이탈리아, 라펠라 아이-67100, 비아 캄포 디 필레 에스.엔.씨., 씨/오 뎀페' 에스.피.에이.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 TRPM8 길항제

(57) 요약



본 발명은 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 8 (TRPM8)의 선별적인 길항제로서 작용하며, 화학식 (I)를 갖는 화합물과 관련된다. 상기 화합물은 TRPM8의 활성과 연관된 질병, 가령 통증, 염증, 허혈, 신경 퇴화, 뇌졸중, 정신 질환, 가려움, 과민성 장질환, 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환 및 비뇨기 질환의 치료에서 유용하다.

(72) 발명자

콜라지오이아, 산드로

이탈리아, 라펠라 아이-67100, 비아 캄포 디 필레
에스.엔.씨., 씨/오 돔페' 에스.피.에이.

브란돌리니, 라우라

이탈리아, 라펠라 아이-67100, 비아 캄포 디 필레
에스.엔.씨., 씨/오 돔페' 에스.피.에이.

아라미니, 안드레아

이탈리아, 라펠라 아이-67100, 비아 캄포 디 필레
에스.엔.씨., 씨/오 돔페' 에스.피.에이.

리베라티, 키아라

이탈리아, 밀라노 아이-20132, 비아 올게티나 58,
바이오메디칼 사이언스 파크, 산 라파엘레, 씨/오
약삼 에스.피.에이.

보블렌타, 실비아

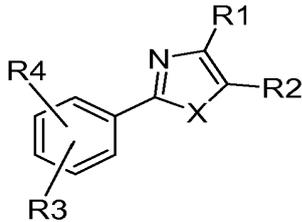
이탈리아, 밀라노 아이-20132, 비아 올게티나 58,
바이오메디칼 사이언스 파크, 산 라파엘레, 씨/오
약삼 에스.피.에이.

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I를 갖는 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 포함하고, 가려움, 허혈, 뇌졸중, 신경병증성 통증, 수술 후 통증, 암 통증, 신경통, 섬유근육통, 신경병증, 통각, 신경 손상, 편두통, 두통, 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염, 배뇨근 과활동, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동, 특발성 배뇨근 과활동, 양성 전립선 비대증, 불안감, 우울증 및 감기에 의해 유도된 또는 악화된 폐 고혈압, COPD 및 천식에서 선택되는 TRPM8의 활성화와 연관된 질병의 예방 또는 치료에서 이용하기 위한 제약학적 조성물.



(I)

[여기서:

X는 S 또는 O에서 선택되고;

R₁은 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

-OR₅ 여기서 R₅는 H; C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메탄설포닐, 벤질, (트리플루오로메틸)벤질, (할로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 사이클로헥실옥시아세토일, (C₁-C₃ 알콕시)메틸, C₁-C₃ 알카노일 및 CH₂CH₂NHR₆에서 선택되고, 여기서

R₆은 H 및 (푸란-2-일)메틸에서 선택됨;

-NHR₇ 여기서 R₇은 H, 삼차-부톡시카르보닐, C₁-C₃ 알카노일, (4-트리플루오로메틸)벤조일, N-페닐아미노아카르보닐, CH₂R₈에서 선택되고, 여기서

R₈은 페닐, 벤조[d][1,3] 디옥솔, 피리딘-3-일, (피롤리딘-1-일)메틸, -CH₂NHR₉에서 선택되고 여기서

R₉는 H, C₁-C₃ 알킬 및 사이클로알킬에서 선택됨;

R₂는 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

-COOR₁₀ 여기서

R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬 및 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 선택적으로 치환된 사이클로헥실에서 선택됨;

-OH; -CONH₂; CN

-테트라졸-5-일 또는 1-(C₁-C₃ 알킬)테트라졸-5-일,

-5-(C₁-C₃ 알킬)1,2,4 트리아졸-3-일,

-5-(C₁-C₃ 알킬) 1,2,4- 옥사디아졸-3일,

-5-(C₁-C₃ 알킬) 1,3,4-옥사디아졸-2-일;

R₃은 F 또는 H에서 선택되고,

R₄는 H, CH₃, 할로젠, 디메틸아미노, 피리딘-4일, 페닐, 2- 또는 4- (할로)페닐, 2- 또는 4- (트리플루오로메틸)페닐 및 2- 또는 4-할로벤질옥시에서 선택된다]

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, R₃이 F일 때, R₃은 방향족 고리의 오쏘(ortho) 위치로 있고 R₄는 방향족 고리의 파라(para) 위치로 있는 F인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₃이 H일 때, R₄는 방향족 고리 상에서 파라 또는 메타(meta) 위치로 있는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, R₅는 H; C₁-C₄ 알킬; 트리플루오로메탄설포닐; 벤질; (트리플루오로메틸)벤질, (클로로)벤질; (트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 사이클로헥실옥시아세토일, (메톡시)메틸, 프로파노일 및 -CH₂CH₂NHR₆에서 선택되고; 여기서 R₆은 H 및 (푸란-2-일)메틸에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, R₇은 H, 삼차-부톡시카르보닐, 아세틸, (4-트리플루오로메틸)벤조일; N-페닐아미노아카르보닐, CH₂R₈에서 선택되고, 여기서 R₈은 페닐, 벤조[d][1,3] 디옥솔, 피리딘-3-일, (피롤리딘-1-일)메틸, -CH₂NHR₉에서 선택되고 여기서 R₉는 H, C₁-C₃ 알킬 및 사이클로펜틸에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, R₁₀은 H; C₁-C₃ 알킬 및 2-이소프로필-5-메틸-사이클로헥실에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, R₄는 H; CH₃; F; Cl; 디메틸아미노; 피리딘-4일; 페닐, 2-F-페닐, 2-트리플루오로메틸페닐; 2- 또는 4-할로벤질옥시에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, R₁은 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

OR₅, 여기서 R₅는 H, 벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일,

CH₂-CH₂NH₂에서 선택됨; 및

NHCH₂CH₂R₉ 여기서 R₉는 C₁-C₃ 알킬 및 H에서 선택됨.

청구항 10

제9항에 있어서, R₂는 COOR₁₀이고 여기서 R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, R₃은 H인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

- 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (1)
- 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (2)
- 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (3)
- 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (4)
- 메틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (5)
- 메틸 2-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (6)
- 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (7)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (8)
- 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (9)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (10)
- 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (11)
- 에틸 4-하이드록시-2-[4-(피리딘-4-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (12)
- 에틸 2-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (13)
- 에틸 2-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (14)
- 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (15)
- 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-3-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (16)
- 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (17)
- 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-4-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (18)
- 에틸 2-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (19)
- 에틸 2-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (20)
- 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-[[트리플루오로메틸]설폰일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (21)
- 에틸 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (22)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (23)
- 에틸 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (24)
- 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (25)
- 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (26)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (27)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (28)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (29)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (30)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (31)

- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (32)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (33)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (34)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (35)
- 에틸 2-페닐-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (36)}
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (37)}
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (38)}
- 에틸 4-(2-((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시)아세틸옥시)-2-(4-메틸페닐) -1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (39)
- 에틸 4-[(벤질카르바모일)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (40)
- 에틸 4-(2-아미노에톡시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (41)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{{[4-(푸란-2-일메틸)아미노]에톡시}-1,3-티아졸-5- 카르복실레이트 (42)}
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (43)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (44)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (45)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (46)
- 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (47)
- 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (48)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (49)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (50)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (51)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (52)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (53)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (54)
- 2-페닐-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (55)}
- 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (56)}
- 2-페닐-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (57)}
- 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (58)}
- 2-(4-메틸페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (59)}
- 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (60)
- 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (61)
- 에틸 4-[(삼차-부톡시카르보닐)아미노]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (62)
- 에틸 4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (63)
- 에틸 4-(아세틸아미노)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (64)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (65)}
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[(페닐카르바모일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (66)

- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (67)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (68)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(프로필아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (69)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (70)
- 에틸 4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (71)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (72)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (73)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(사이클로헥틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (74)
- 에틸 2-페닐-4-[[2-(피롤리딘-1-일)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (75)
- 에틸 4-(벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (76)
- 에틸 4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (77)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (78)
- 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (79)
- 4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (80)
- 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (81)
- 소듐 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (82)
- 소듐 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (83)
- 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (84)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (85)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (86)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (87)
- 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (88)
- (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (89)
- (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (90)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (91)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (92)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 (93)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (94)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (95)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (96)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (97)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (98)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (99)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (100)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (101)
- 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (102)

- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (103)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (104)
- 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (105)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (106)
- 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (107)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (108)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (109)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (110)
- 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (111)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (112)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (113)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (114)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-옥사졸-4-올 (115)
- 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (116)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (117)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (118).

청구항 13

삭제

청구항 14

다음에서 선택되는 화합물:

- 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (1)
- 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (2)
- 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (3)
- 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (4)
- 메틸 2-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (6)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (10)
- 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (11)
- 에틸 4-하이드록시-2-[4-(피리딘-4-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (12)
- 에틸 2-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (13)
- 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (15)
- 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-3-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (16)
- 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (17)
- 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-4-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (18)
- 에틸 2-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (19)
- 에틸 2-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (20)

- 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-{{(트리플루오로메틸)설폰닐}옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (21)
- 에틸 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (22)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (23)
- 에틸 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (24)
- 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (25)
- 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (26)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (29)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (30)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (32)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (33)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (34)
- 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (35)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (37)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (38)
- 에틸 4-(2-((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시)아세토일옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (39)
- 에틸 4-[(벤질카르바모일)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (40)
- 에틸 4-(2-아미노에톡시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (41)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{{2-[(푸란-2-일메틸)아미노]에톡시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (42)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (43)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (44)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (45)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (46)
- 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (47)
- 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (48)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (49)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (50)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (51)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (52)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (53)
- 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (54)
- 2-페닐-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (55)
- 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (56)
- 2-페닐-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (57)
- 2-(3-플루오로페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (58)
- 2-(4-메틸페닐)-4-{{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (59)

- 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (60)
- 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (61)
- 에틸 4-[(삼차-부톡시카르보닐)아미노]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (62)
- 에틸 4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (63)
- 에틸 4-(아세틸아미노)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (64)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (65)
- 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[(페닐카르바모일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (66)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (67)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (68)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(프로필아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (69)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (70)
- 에틸 4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (71)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (72)
- 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (73)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(사이클로헥틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (74)
- 에틸 2-페닐-4-[[2-(피롤리딘-1-일)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (75)
- 에틸 4-(벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (76)
- 에틸 4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (77)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (78)
- 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (79)
- 4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (80)
- 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (81)
- 소듐 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (82)
- 소듐 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (83)
- 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (84)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (85)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (86)
- 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (87)
- 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (88)
- (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (89)
- (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (90)
- 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (91)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (92)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 (93)
- 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (94)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (95)

- 2-(4-클로로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (96)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (97)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (98)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (99)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (100)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (101)
- 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (102)
- 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (103)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (104)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (106)
- 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (107)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (108)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (109)
- 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (110)
- 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (111)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (112)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (113)
- 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (114)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-옥사졸-4-올 (115)
- 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (116)
- 에틸 2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (117)
- 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (118).

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제약학적으로 허용되는 부형제 또는 희석제와 조합하여 유효 성분으로서 제14항에 따르는 적어도 하나의 화합물을 포함하고, 가려움, 감기에 의해 유도된 또는 악화된 폐 고혈압, COPD 및 천식, 허혈, 통증, 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염, 배뇨근 과활동, 요실금, 신경성 배뇨근 과활동, 특발성 배뇨근 과활동, 양성 전립선 비대증, 뇌졸중, 불안감, 우울증 및 신경퇴화로 구성된 군에서 선택된 질병을 예방 또는 치료하기 위한 제약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

발명의 간단한 설명

[0001]

[0002]

본 발명은 냉각 멘톨 수용체 1 (CMR-1)로도 공지된 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 8 (이

하, TRPM8)의 활성화와 연관된 질병의 예방, 상기 질병의 위험 감소, 상기 질병의 개선 및/또는 치료, 특히 가려움, 과민성 장질환, 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환, 허혈, 통증, 신경퇴화, 정신 질환, 뇌졸중 및 비뇨기 질환의 예방, 상기 질병의 위험 감소, 상기 질병의 개선 및/또는 치료에 유용한 2-아릴 옥사졸 및 티아졸 유도체와 관련된다. 추가적으로 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 제약학적 조성물과 관련된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 일시적 수용체 전위 (TRP) 채널은 이온 채널 중 가장 큰 군 중 하나이고, 그들의 서열 상동성에 기반하며, 6개의 서브-패밀리 (TRPV, TRPM; TRPA, TRPC, TRPP 및 TRPML)로 분류된다. TRP 채널은 여러 가지 물리적 (가령 온도, 삼투성 그리고 기계적 자극) 및 화학적 자극에 의해 활성화된 양이온-선택 채널이다. 2002년에 클로닝된 TRPM8은 감각 신경 여기(excitation)를 야기하는 삼차 신경절 및 후근 신경절 상의 체성 감각 신경의 하위모집단 상에서 발현되는 TRP 패밀리의 비-선택적 양이온 채널이다. 이는 약냉 온도 그리고 합성 냉-모방 화합물, 가령 멘톨, 유칼립투스 및 이실린에 의해 활성화된다 [McKemy D.D. et al., *Nature* (2002) 416, 52-58; Peier A.M. et al. *Cell* (2002) 108, 705-715]. 여러 가지 다른 TRP 채널과 유사하게, TRPM8도 또한 전압에 의해 게이팅된다 [Nilius B. et al., *J. Physiol.* (2005) 567, 35-44]. TRPM8의 전압 의존은 탈분극된 막전위에서 강한 외부 정류 그리고 음성 막전위에서 신속하고 전위-의존적인 폐쇄로 특징된다. 냉각제 및 멘톨 적용은 더욱 음성인 전위 쪽으로 활성 곡선을 이동시켜, 채널의 개방에 대한 가능성을 증가시키고 생리학적 막전위에서 내부 전류를 부스팅(boosting)시킨다. 다른 내생 요인, 가령 포스포리파아제 A₂ 산물 [Vanden Abeele F. et al., *J. Biol.Chem.* (2006) 281, 40174-40182], 엔도카나비노이드 [De Petrocellis L. et al., *Exp.Cell. Res.* (2007) 313, 1911-1920] 및 PIP2 [Rohacs T. et al., *Nat. Neurosci.* (2005) 8, 626-634]는 또한 채널 조절에 관여한다.

[0005] 통증, 허혈 및 가려움, 과민성 장질환, 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환과 같은 질병에서 TRPM8 채널 활성화의 증추적인 역할의 직접적 및 간접적 증거가 많다. 추가로, TRP 채널은 손상된 또는 비정상적인 척수 반사 경로를 가진 환자의 과다활성 방광에 관련된 반사 신호를 변환시킨다는 점이 입증되었다 [De Groat W.C. et al., *Urology* (1997) 50, 36-52]. TRPM8은 8 °C 내지 28 °C의 온도에 의해 활성화되고 방광 요로상피, 후근 신경절, A-델타 및 C-섬유를 비롯한 일차 침해수용성 뉴런 상에서 발현된다. 방광내 얼음물 또는 멘톨은 또한 급뇨 및 요실금을 가진 환자에서 C-섬유 매개된 척수 배뇨 반사를 유도한다 [Everaerts W. et al., *Neurol. Urodyn.* (2008) 27, 264-73].

[0006] 더욱이, TRPM8은 냉온 또는 약물학적 자극에 대한 반응으로 Ca²⁺ 농도 유입을 조절하는 것으로 공지된다. 마지막으로, 최근 논문에서는, 감기에 의해 유도된 천식 및 천식 악화에서 TRPM8의 전위 역할이 제안되었으며, 이는 TRPM8이 또한 이들 병리의 관리에 대해 적절한 표적이라는 점을 제시한다 [Xing H. et al., *Molecular Pain* (2008), 4, 22-30].

[0007] 뇌, 폐, 방광, 위장관, 혈관, 전립선 및 면역 세포내 채널의 발현은 광범위한 병리에서 TRPM8의 활성화의 치료적 조절에 대한 추가적인 가능성을 제공한다. 특히, TRPM8의 조절에 의해 영향을 받는 것으로 증명된 질환 또는 질병은 만성 통증, 냉각 이질통과 당뇨병성 신경병증을 비롯한 신경병증성 통증, 수술 후 통증, 골관절성 통증, 류마티스 관절염성 통증, 암 통증, 신경통, 신경병증, 통각, 섬유근육통, 신경 손상, 편두통, 두통; 허혈, 신경퇴화, 뇌졸중, 불안감과 우울증을 비롯한 정신 질환, 그리고 가려움과 같은 통증, 과민성 장질환, 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환 가령 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 폐 고혈압, 천식 및 COPD; 비뇨기 질환 가령 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염, 배뇨근 과활동 (과다활성 방광), 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 (배뇨근 과다반사), 특발성 배뇨근 과활동 (배뇨근 불안정), 양성 전립선 비대증, 하부 요로 질환 및 하부 요로 증상이다 [Nilius B. et al. *Science STKE* (2005), 295, re8; Voets T. et al., *Nat. Chem. Biol.* (2005), 1, 85-92; Mukerji G. et al., *Urology* (2006), 6, 31-36; Lazzeri M. et al., *Ther. Adv. Urol.* (2009), 1, 33-42; Nilius B. et al., *Biochim. Biophys. Acta* (2007), 1772, 805-12; Wissenbach U. et al., *Biol. Cell.* (2004), 96, 47-54; Nilius B. et al., *Physiol. Rev.* (2007), 87, 165-217; Proudfoot C.J. et al., *Curr. Biol.* (2006), 16, 1591-1605].

[0008] 지난 몇 년간, 여러 가지 종류의 비펩티드 TRPM8 길항제가 명시되었다. WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094, 그리고 WO 2007/080109는 비뇨기 질환의 치료를 위한 TRPM8 길항제로서 벤질옥시 유도체를 기술하고; WO 2007/134107은 TRPM8-관련 질환의 치료를 위한 TRPM8 길항제로서 인-함유 화합물을

기술하고; WO 2009/012430은 TRPM8와 연관된 질병의 치료를 위한 설폰아미드를 기술하고; WO 2010/103381은 TRPM8-관련 질환 또는 질병의 예방 또는 치료에서 TRPM8 조절체로서 스피로사이클릭 피페리딘의 용도를 기술하고; 그리고, WO 2010/125831은 TRPM8 수용체의 조절체로서 설파모일 벤조산 유도체 그리고 염증, 통증 및 비뇨기 질환의 치료에서 그들의 용도를 기술한다.

[0009] TRPM8의 길항제 개발에 대해 특히 많은 필요성이 있는 치료학적 영역은 비뇨기-관련된 질환의 치료학적 영역이다. 사실상, 요실금과 질환의 치료를 위해 현재 이용가능한 종래의 약물 및 약제는 여러 가지 부작용으로 특징된다. 예를 들어, 지금의 과다활성 방광 증후군 치료는 약물, 특히 말초 신경 제어 기작 또는 방광 배뇨근 평활근 수축에 영향을 주는 항콜린제의 용도에 기반한다. 이들 약물은 방광의 근육에 직접적인 진정성 효과를 가하는 부교감 신경을 저해한다. 이 작용의 결과는 방광내 압력의 감소, 수용력의 증가 그리고 방광 수축 빈도에서의 감소이다. 하지만, 항콜린제의 용도는 전반적인 환자 수용상태를 손상시키는, 구갈(dry mouth), 비정상적 시력, 변비 및 CNS 장애와 같은, 심각한 부작용과 연관된다. 실제 치료의 부적합성은 보다 적은 부작용을 갖는 신규한, 효과적인 그리고 안전한 약물에 대한 필요성을 강조한다.

발명의 내용

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 목표는 치료에 이용하기 위해 적절한 약동학적 프로파일 및 이 특이적인 수용체에 대한 높은 선별성을 가진 TRPM8의 신규한 길항제를 제공하기 위함이다.

[0012] 본 발명자는 현재, 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 8 (이하 TRPM8로 언급됨)의 선별적인 길항제로서 작용하고 상기 필요성을 만족시키는 2-아릴 옥사졸 및 티아졸 화합물의 종류를 밝혀내었다.

[0013] 이들 화합물은 TRPM8의 활성화와 연관된 병리학의 치료에서 유용하다.

[0014] 도면의 상세한 설명

[0015] 도 1은 실시예 119에서 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물의 생물학적 평가를 위해 이용되는 384 웰 화합물 희석 평판 레이아웃(384 wells Compound Dilution Plate Layout)의 도해적 표현을 보여주며, 여기서: 칼럼 1에서 웰은 어세이 완충제와 0.5% DMSO를 함유하고; 칼럼 2에서: 웰은 일차 주사에서의 최대 신호 대조 (EC₁₀₀에 상응하는, 100 μM의 냉각제 100)와 일차 주사에서의 최소 신호 대조 (어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종)가 번갈아 나타나고; 칼럼 3-22에서: 웰은 어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종을 함유하고 이들 웰 각각에 검사되어야 하는 화합물이 3x 농도로 첨가되고; 칼럼 23에서: 웰은 이차 주사에서의 최대 신호 대조 (어세이 완충제)와 이차 주사에서의 최소 신호 대조 (IC₁₀₀에 상응하는, 50 mm의 캡사제핀(Capsazepine))가 번갈아 나타나고; 칼럼 24에서: 웰은 실시예 119에서 보고된 바와 같이 이중으로 8가지 상이한 농도의 캡사제핀을 함유한다.

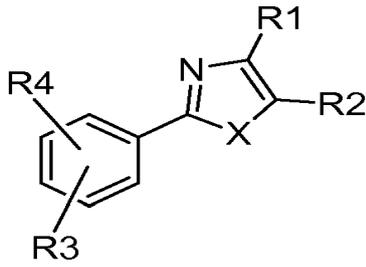
[0016] 도 2는 실시예 119에서 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물의 생물학적 평가를 위해 이용되는 384 웰 활성화 평판 레이아웃(384 wells Activator Plate Layout)의 도해적 표현을 보여주며, 여기서: 칼럼 1에서 웰은 실시예 119에서 보고된 바와 같이 상이한 농도에서 이중으로 8가지 농도 용량-반응에서의 냉각제 10을 함유하고; 칼럼 2-24에서 웰은 EC₈₀에서의 냉각제 10 (3x 농도, 가장 높은 것은 20 μM 최종임)을 함유한다.

[0017] 도 3은 표 1의 화합물에 대하여 실시예 119 (b)에서 기술된 검사에서 얻은 전형적인 운동 반응의 그래프를 보여준다. 상대적 광 단위로서 발현된 신호 (y-축)는 일정량의 대조/ 검사 화합물의 주사에 따른 시간 (초(sec) (x-축))에 대비하여 보고된다. CA는 화합물 첨가(Compound Addition)의 단계를 나타내며, TA는 최대 신호 대조를 증가시키기 위하여, 항진제의 존재에서 수행된 표적 활성화 단계(Target Activation Phase)를 나타내고, 그 다음 신호의 완전한 폐지를 위한 참조 저해제를 주사하고 최소 신호 대조를 등록한다.

[0018] 도 4는 대조 (1), 화합물 10 (2) 또는 화합물 45 (3)를 이용한 치료로부터 2시간 후 관찰된, 실시예 120 (b)에서 기술된 바와 같이 측정된, 최대 가능 효과의 값을 나타낸다.

[0019] 발명의 상세한 설명

[0020] 본 발명의 첫 번째 목적은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



(I)

[0021]

[0022] 여기서

[0023] X는 S 또는 O에서 선택되고;

[0024] R₁은 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

[0025] -OR₅ 여기서 R₅는 H; C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메탄설포닐, 벤질, (트리플루오로메틸)벤질, (할로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 사이클로헥실옥시아세트일, (C₁-C₃ 알콕시)메틸, C₁-C₃ 알카노일 및 CH₂CH₂NHR₆에서 선택되고, 여기서

[0026] R₆은 H 및 (푸란-2-일)메틸에서 선택됨; 그리고

[0027] -NHR₇ 여기서 R₇은 H, 삼차-부톡시카르보닐, C₁-C₃ 알카노일, (4-트리플루오로메틸)벤조일, N-페닐아미노아카르보닐, CH₂R₈에서 선택되고, 여기서

[0028] R₈은 페닐, 벤조[d][1,3] 디옥솔, 피리딘-3-일, (피롤리딘-1-일)메틸, -CH₂NHR₉에서 선택되고 여기서

[0029] R₉는 H, C₁-C₃ 알킬 및 사이클로알킬에서 선택됨;

[0030] R₂는 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

[0031] -COOR₁₀ 여기서

[0032] R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬 및 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 선택적으로 치환된, 사이클로헥실에서 선택됨;

[0033] -OH; -CONH₂; CN; -테트라졸-5-일, 1-(C₁-C₃ 알킬)테트라졸-5-일, 2-(C₁-C₃ 알킬)테트라졸-5-일, 5-(C₁-C₃ 알킬)1,2,4 트리아졸-3-일, 5-(C₁-C₃ 알킬) 1,2,4- 옥사디아졸-3일, 5-(C₁-C₃ 알킬) 1,3,4-옥사디아졸-2-일;

[0034] R₃은 F 또는 H에서 선택되고,

[0035] R₄는 H; CH₃; 할로젠; 디메틸아미노; 피리딘-4일; 페닐; 2- 또는 4- (할로)페닐; 2- 또는 4- (트리플루오로메틸)페닐; 2- 및/또는 4-할로벤질옥시에서 선택됨.

[0036] 본 발명의 바람직한 구체예에 따라, 화학식 I의 상기 화합물에서, R₅는 H, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메탄설포닐, 벤질, (트리플루오로메틸)벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 사이클로헥실옥시아세트일, (메톡시)메틸, 프로파노일 및 CH₂CH₂NHR₆에서 선택될 수 있고 여기서 R₆은 상기와 같다. 이들 화합물 중에서 특히 바람직한 것은 R₅는 H, 메틸, 이소부틸, 트리플루오로메탄설포닐, 벤질, 4-(트리플루오로메틸)벤질, (클로로)벤질, 4-(트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시아세트일, (메톡시)메틸, 프로파노일 및 CH₂CH₂NHR₆에서 선택되고 여기서 R₆은 상기와 같은 화합물이다.

[0037] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 또한 임의의 전술한 구체예와 조합하여, 화학식 I의 상기 화합물에서

R₇은 H, 삼차-부톡시카르보닐, 아세틸, 4-(트리플루오로메틸)벤조일, N-페닐아미노아카르보닐, CH₂R₈에서 선택될 수 있고, 여기서 R₈은 페닐, 벤조[d][1,3] 디옥솔, 피리딘-3-일, (피롤리딘-1-일)메틸, -CH₂NHR₉에서 선택되고 여기서 R₉는 H, C₁-C₃ 알킬 및 사이클로펜틸에서 선택된다.

[0038] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 또한 전술한 구체예 중 어느 하나와 조합하여, 화학식 I의 상기 화합물에서 R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬 및 2-이소프로필-5-사이클로헥실에서 선택될 수 있다.

[0039] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 또한 전술한 구체예 중 어느 하나와 조합하여, 화학식 I의 상기 화합물에서 R₁는 H, CH₃, F, Cl, 바람직하게는 파라(para) 위치로 있는 디메틸아미노, 피리딘-4일, 페닐, 2-F-펜일, 2-트리플루오로메틸페닐 및 2- 또는 4-할로벤질옥시에서 선택될 수 있고, 여기서 상기 할로는 바람직하게는 F 또는 Cl이다.

[0040] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 화학식 I의 상기 화합물에서

[0041] X는 S 또는 O에서 선택되고;

[0042] R₁은 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

[0043] -OR₅ 여기서 R₅는 H, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메탄설포닐, 벤질, (트리플루오로메틸)벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, N-벤질카르바모일, 적어도 하나의 C₁-C₃ 알킬기로 치환된 사이클로헥실옥시아세토일, (메톡시)메틸, 프로파노일 및 -CH₂CH₂NHR₆에서 선택되고, 여기서

[0044] R₆은 H 및 (푸란-2-일)메틸에서 선택됨,

[0045] -NHR₇ 여기서 R₇은 H, 삼차-부톡시카르보닐, 아세틸, (4-트리플루오로메틸)벤조일, N-페닐아미노아카르보닐, CH₂R₈에서 선택되고, 여기서

[0046] R₈은 페닐, 벤조[d][1,3] 디옥솔, 피리딘-3-일, (피롤리딘-1-일)메틸, -CH₂NHR₉에서 선택되고 여기서

[0047] R₉는 H, C₁-C₃ 알킬 및 사이클로펜틸에서 선택됨,

[0048] R₂는 다음으로 구성된 기에서 선택되고:

[0049] -COOR₁₀ 여기서

[0050] R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬 및 2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시카르보닐에서 선택됨,

[0051] -OH; -CONH₂; CN; 테트라졸-5-일 또는 1-(C₁-C₃ 알킬)테트라졸-5-일; 2-(C₁-C₃ 알킬)테트라졸-5-일; 5-(C₁-C₃ 알킬)1,2,4 트리아졸-3-일; -5-(C₁-C₃ 알킬) 1,2,4- 옥사디아졸-3일; -5-(C₁-C₃ 알킬) 1,3,4-옥사디아졸-2-일;

[0052] R₃은 F 또는 H에서 선택되고,

[0053] R₄는 H, F, Cl, 바람직하게는 파라 위치로 있는 디메틸아미노, 피리딘-4일, 페닐, 2-F-페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 2- 및/또는 4-F-벤질옥시에서 선택된다.

[0054] 본 발명의 특정하게 바람직한 화합물은 화학식 I의 화합물이고 여기서 R₁은 다음에서 선택된다:

[0055] -OR₅, 여기서 R₅는 H, 벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, CH₂-CH₂NH₂에서 선택됨; 및

[0056] -NHCH₂CH₂R₉ 여기서 R₉는 H 및 C₁-C₃ 알킬에서 선택됨.

[0057] 본 발명의 화합물 중 특정하게 바람직한 것은 또한 화학식 I의 화합물이고 여기서 R₂는 COOR₁₀에서 선택되고 여기서 R₁₀은 H, C₁-C₃ 알킬에서 선택된다.

[0058] 본 발명의 화합물 중 특정하게 바람직한 것은 또한 화학식 I의 화합물이고 여기서 R₃은 H이다.

- [0059] 상기 화합물 중 특정하게 바람직한 것은 화학식 I의 이들 화합물이고 여기서:
- [0060] R₁은 다음에서 선택되고:
- [0061] OR₅, 여기서 R₅는 H, 벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일에서 선택됨; 및
- [0062] CH₂-CH₂NH₂; 그리고
- [0063] NHCH₂CH₂R₉ 여기서 R₉는 C₁-C₃ 알킬 및 H에서 선택됨;
- [0064] R₂는 COOR₁₀이고 여기서 R₁₀는 H, C₁-C₃ 알킬에서 선택되고
- [0065] R₃은 H이다.
- [0066] 본 발명의 바람직한 구체예에 따라, 또한 임의의 전술한 구체예와 조합하여, X가 S일 때, 화학식 I의 상기 화합물에서 R₁이 OH이고 R₂가 COOH일 때, R₄는 방향족 고리 상에서 메타(meta) 위치로 있는 Cl과 상이하다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따라, 또한 임의의 전술한 구체예와 조합하여, R₁이 OH이고 R₂가 COOH 또는 COOEt 일 때, R₃과 R₄는 동시에 H가 아니다. 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 또한 임의의 전술한 구체예와 조합하여 화학식 I의 상기 화합물에서 R₃이 F일 때, R₃은 방향족 고리의 오쏘(ortho) 위치로 있고 R₄는 방향족 고리의 파라 위치로 있는 F이고, R₃이 H일 때, R₄는 방향족 고리 상에서 파라 또는 메타 위치로 있다.
- [0067] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에 따라, 화학식 I의 화합물은 다음에서 선택된다:
- [0068] 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 1)
- [0069] 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 2)
- [0070] 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 3)
- [0071] 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 4)
- [0072] 메틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 5)
- [0073] 메틸 2-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 6)
- [0074] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 7)
- [0075] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 8)
- [0076] 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 9)
- [0077] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 10)
- [0078] 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 11)
- [0079] 에틸 4-하이드록시-2-[4-(피리딘-4-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 12)
- [0080] 에틸 2-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 13)
- [0081] 에틸 2-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 14)
- [0082] 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 15)
- [0083] 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-3-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 16)
- [0084] 에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 17)
- [0085] 에틸 2-(2'-플루오로비페닐-4-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 18)
- [0086] 에틸 2-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 19)
- [0087] 에틸 2-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 20)
- [0088] 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 21)

- [0089] 에틸 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 22)
- [0090] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 23)
- [0091] 에틸 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 24)
- [0092] 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 25)
- [0093] 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 26)
- [0094] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 27)
- [0095] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 28)
- [0096] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 29)
- [0097] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 30)
- [0098] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 31)
- [0099] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 32)
- [0100] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 33)
- [0101] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 34)
- [0102] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 35)
- [0103] 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 36)
- [0104] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 37)
- [0105] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 38)
- [0106] 에틸 4-(2-((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시)아세트일옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 39)
- [0107] 에틸 4-(벤질카르바모일)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 40)
- [0108] 에틸 4-(2-아미노에톡시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 41)
- [0109] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{2-[(푸란-2-일메틸)아미노]에톡시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 42)
- [0110] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 43)
- [0111] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 44)
- [0112] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 45)
- [0113] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 46)
- [0114] 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 47)
- [0115] 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 48)
- [0116] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 49)
- [0117] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 50)
- [0118] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 51)
- [0119] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 52)
- [0120] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 53)
- [0121] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 54)
- [0122] 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 55)

- [0123] 2-(3-플루오로페닐)-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 56)
- [0124] 2-페닐-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 57)
- [0125] 2-(3-플루오로페닐)-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 58)
- [0126] 2-(4-메틸페닐)-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 59)
- [0127] 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 60)
- [0128] 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 61)
- [0129] 에틸 4-[(삼차-부톡시카르보닐)아미노]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 62)
- [0130] 에틸 4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (화합물 번호 63)
- [0131] 에틸 4-(아세틸아미노)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 64)
- [0132] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 65)
- [0133] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[(페닐카르바모일)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 66)
- [0134] 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 67)
- [0135] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 68)
- [0136] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{[2-(프로필아미노)에틸]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 69)
- [0137] 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 70)
- [0138] 에틸 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 71)
- [0139] 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 72)
- [0140] 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 73)
- [0141] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{[2-(사이클로펜틸아미노)에틸]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 74)
- [0142] 에틸 2-페닐-4-{[2-(피롤리딘-1-일)에틸]아미노}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 75)
- [0143] 에틸 4-(벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 76)
- [0144] 에틸 4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 77)
- [0145] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 78)
- [0146] 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 79)
- [0147] 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 80)
- [0148] 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 81)
- [0149] 소듐 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 82)
- [0150] 소듐 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 83)
- [0151] 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 84)
- [0152] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 85)
- [0153] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 86)
- [0154] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 87)
- [0155] 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 88)
- [0156] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 89)

물 번호 89)

- [0157] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 90)
- [0158] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 91)
- [0159] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 92)
- [0160] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 (화합물 번호 93)
- [0161] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (화합물 번호 94)
- [0162] 2-(4-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 95)
- [0163] 2-(4-클로로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 96)
- [0164] 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 97)
- [0165] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 98)
- [0166] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 99)
- [0167] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 100)
- [0168] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 101)
- [0169] 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (화합물 번호 102)
- [0170] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 103)
- [0171] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 104)
- [0172] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 105)
- [0173] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 106)
- [0174] 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 107)
- [0175] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 108)
- [0176] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 109)
- [0177] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 110)
- [0178] 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (화합물 번호 111)
- [0179] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (화합물 번호 112)
- [0180] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (화합물 번호 113)
- [0181] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (화합물 번호 114)
- [0182] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-옥사졸-4-올 (화합물 번호 115)
- [0183] 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (화합물 번호 116)
- [0184] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (화합물 번호 117)
- [0185] 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 118).
- [0186] 실시예 119에서 상세히 기술될 바와 같이, 본 발명자는 상기 화합물 1-118이 TRPM8의 강력한 길항제라는 점을 밝혀내었다.
- [0187] 상세하게, 상기 화합물 모두, 인간 TRPM8에 대하여 고속 대량 스크리닝(high-throughput screening (HTS)) 세포-기반 어세이로 검사되었고 30 μ M 아래의 IC₅₀을 갖는 길항제 활성을 보여주었다. 화합물 10, 45 및 118은 또한 검사된 화합물의 길항제 활성을 확인하였던 칼슘 유입 어세이로 검사되었다.
- [0188] 따라서, 본 발명의 두 번째 목적은 TRPM8, 바람직하게는 인간 TRPM8의 길항제로서 이용하기 위한 상기 화학식

(I)의 화합물이다.

- [0189] 시험관 내에서 얻은 데이터의 확증을 얻기 위하여 화합물 10, 45 및 118이 또한 2 가지 생체내 모델에서 검사되었다.
- [0190] 상세하게, 실시예 120 및 121에서 기술될 바와 같이 화합물 10과 45는 방광의 수축에 의해 유도되는 통증에서 활성인 약물의 평가를 위한 동물 모델, 등용성 방광 모델에서 검사되었고, 그리고 화합물 10, 45 및 118은 신경 병증성 통증의 동물 모델, 좌골 신경의 만성 수축 손상 (CCI)에서 검사되었다.
- [0191] 첫 번째 모델에서, 화합물은 주기적인 방광 수축 및 배뇨 빈도를 저해하는 데에서 유의한 효능을 보여주었다. 더욱이, 두 화합물 모두, 기저 값과 비교할 때 배뇨의 크기 (AM)를 변화시키지 않았으며, 이는 그들이 원심성 경로에 어떠한 영향도 없이 배뇨 유입의 구심 팔(arm)에 대하여 선별적이라는 점을 제시한다.
- [0192] 두 번째 모델에서, 검사된 화합물은 기계적 및 냉각 이질통 둘 모두에서 유의한 항이질통 활성(antiallodynic activity)을 보여주었다.
- [0193] 실시예 122에서 입증될 바와 같이, 본 발명의 화합물은 TRPM8에 대한 고선별성을 보여주고 따라서 다른 이온 채널과 GPCR의 방해로 인한 부작용이 없다. 사실상, 10, 45 및 118 모두는 광범위한 이온 채널 및 GPCR에서 선별적인 것으로 입증되었다.
- [0194] 추가로, 실시예 123에서 나타나는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 최적의 약동학적 프로필을 갖는다.
- [0195] 따라서, 본 발명의 화합물은 치료에 이용되는 데에 특히 적합하다.
- [0196] 이에 따라, 본 발명의 세 번째 목적은 약제로서 이용하기 위한 상기 화합물이다.
- [0197] 본 발명의 네 번째 목적은 TRPM8의 활성화와 연관된 질병의 예방, 상기 질병 위험의 감소, 상기 질병의 개선 및/또는 치료에 이용하기 위한 상기 화합물이다.
- [0198] 본 발명에 따라, "TRPM8의 활성화와 연관된 질병"에 따르면, 이는 바람직하게도, 통증, 가려움, 과민성 장질환, 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환, 허혈, 신경퇴화, 뇌졸중, 비뇨기 질환, 및 정신 질환에서 선택된 질병을 의미한다.
- [0199] 바람직하게, 상기 통증은 만성 통증, 암 통증, 냉각 이질통 및 당뇨병성 신경병증을 포함하는 것을 의미하는, 신경병증성 통증, 수술 후 통증, 골관절성 통증, 류마티스 관절염성 통증, 신경통, 신경병증, 섬유근육통, 통각, 신경 손상, 편두통, 두통에서 선택된다.
- [0200] 바람직하게, 상기 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 호흡기 질환은 감기에 의해 유도된 및/또는 악화된 폐 고혈압, COPD 및 천식에서 선택된다.
- [0201] 바람직하게, 상기 비뇨기 질환은 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염, 배뇨근 과활동 (또한 과다활성 방광으로도 공지됨), 요실금, 신경성 배뇨근 과활동 (또한 배뇨근 과다반사로도 공지됨), 특발성 배뇨근 과활동 (또한 배뇨근 불안정으로도 공지됨), 양성 전립선 비대증, 하부 요로 질환 및 하부 요로 증상에서 선택된다.
- [0202] 바람직하게, 상기 정신 질환은 불안감 및 우울증에서 선택된다.
- [0203] 본 발명의 다섯 번째 목적은 제약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 희석제와 조합하여 화학식 I의 상기 화합물 중 적어도 하나를 포함하는 제약학적 조성물이다.
- [0204] 바람직한 구체예에서 따라, 상기 제약학적 조성물은 TRPM8의 활성화와 연관된 질병의 예방, 상기 질병 위험의 감소, 상기 질병의 개선 및/또는 치료를 위한 것이다.
- [0205] 구체예에 따라, 상기 제약학적 조성물은 유일한 유효 성분(들)로서 화학식 I의 상기 화합물 중 적어도 하나를 함유한다. 대안적인 구체예에 따라, 상기 제약학적 조성물은 적어도 하나의 다른 유효 성분과 공동으로 화학식 I의 상기 화합물 중 적어도 하나를 함유한다.
- [0206] 본 발명의 바람직한 구체예에서 따라, 또한 전술한 구체예와 조합하여, 제약학적 조성물은 방광내, 정맥내, 국부적 또는 경구 투여를 위한 것일 수 있다.
- [0207] 화학식 (I)의 발명의 화합물은 종래의 기술 및 부형제, 가령 "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, 18th ed., 1990에서 기술된 것들을 이용하여 제약학적 조성물로 알맞게 조제된다.

- [0208] 본 발명의 여섯 번째 목적은 TRPM8의 활성화와 연관된 상기 질병의 예방, 상기 질병 위험의 감소, 상기 질병의 개선 및/또는 치료를 위한 치료학적 방법이고 상기 방법은 화학식 I의 상기 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0209] 본 발명의 화합물은 유일한 유효 성분으로서 또는 다른 치료학적 활성 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0210] 본 발명의 화합물의 투여는 방광내 적하에 의해, 피부과용 제조물 (크림, 로션, 스프레이 및 연고)로, 볼러스 (bolus)로서 정맥내 주사에 의해, 흡입에 의해 그리고 경구로 캡슐, 정제, 시럽, 방출-제어 제제 등의 형태로 이루어질 수 있다.
- [0211] 평균 일일 용량은 여러 가지 요인 가령 질병의 중증도, 환자의 상태, 연령, 성별 및 무게에 의존한다. 용량은 일반적으로, 화학식 I의 화합물이 하루 1 내지 1500 mg에서 변화할 것이며 선택적으로 다중 투여로 분할된다.
- [0212] 본 발명은 다음 실시예에 의하여 설명되지만, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 간주되어서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0213] **실시예**

[0214] **바람직한 화합물의 합성**

[0215] 표 IV에 나열된 화합물은 다음 실시예에서 기술된 절차에 따라 합성되었다.

[0216] **재료 및 방법**

[0217] 모든 시약은 Sigma-Aldrich, Fluorochem 및 Alfa Aesar에서 구매하였고 추가 정제 없이 이용하였다. Bruker Avance3 400 MHz 기기 상에서 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)을 포함한 명시된 용매에서 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼이 기록되었다. 화학적 이동은 내부 표준에 관하여 백만분율 (ppm)로 보고된다. 약어는 다음과 같이 이용된다: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항, dd = 이중항의 이중항, br = 광범위한. 커플링 계수 (J 값)는 헤르츠 (Hz)로 주어진다. 분석적인 HPLC-MS 스펙트럼은 Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS 장치와 커플링되고 C18 (10 μM, 4.6mm X 150mm) Phenomenex Gemini 역상 칼럼을 갖춘 Thermo Finnigan Surveyor 상에서 기록되었다. 용리 혼합물은 0.200 mL/분의 유속에서 90:10 내지 10:90의 구배에 따라 이용된 10 mM (pH 4.2) 암모늄 포르메이트/포름산 완충제 및 아세토니트릴로 구성되었다. 모든 MS 실험은 양성 이온 모드에서 전자분무 이온화 (ESI)를 이용하여 수행하였다.

[0218] UV (254 nm) 또는 염색 가령 KMnO₄, p-아니스알데하이드, 및 세릭 암모늄 폴리브레이트 (CAM)를 이용함으로써 가시화된, Grace Resolv Davisil 실리카 겔 평판 250 μm 두께, 60 F254 상에서 수행된 박층 크로마토그래피로 모든 반응을 모니터링하였다. Grace Resolv Davisil 실리카 60을 포함한 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피 정제를 수행하였다. 모든 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생물학적 어세이를 위해 이용되는 모든 화합물은 달리 명시되지 않는 한, 220 및 254 nm 파장으로 모니터링된 HPLC 분석적 결과에 기반하여 적어도 98%의 순도를 가진다.

[0219] **일반적인 절차 A**

[0220] **실시예 1**

[0221] **2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (1)의 합성**

[0222] 에틸-2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8** (0.5 g, 1.8 mmol) (일반적인 절차 B에 따라 제조됨, 하기 참고)을 디옥산 (3 mL)에서 용해시키고 수성 염산 (37%) (0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물에 마이크로파 (250W, 150°C)를 10분 동안 조사하였고, 그 결과 용매가 진공 하에 제거되었다. 미가공 산물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 산 (0.34 g, 74%)을 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.01 (d, 2H, J=8.6), 7.50 (d, 2H, J=8.6).

[0223] **실시예 2**

[0224] **4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (2)의 합성**

[0225] 절차 A에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **9** (0.25 g, 0.94 mmol) (일반적인 절차 B에 따라 제조됨, 하기 참고)로부터 시작하여, HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **2**를 얻었다

(154 mg, 70%). ¹H-NMR (아세톤-d₆) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, J=7.0), 7.33 (d, 2H, J=7.0), 2.42 (s, 3H).

[0226] 실시예 3

[0227] 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (3)의 합성

[0228] 일반적인 절차 A에 따라 그리고 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 10 (0.2 g, 0.738 mmol) (일반적인 절차 B에 따라 제조됨, 하기 참고)으로부터 시작하여, HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 3을 얻었다 (120 mg, 68%). ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 13.29 (br s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.71-7.46 (m, 2H).

[0229] 실시예 4

[0230] 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (4)의 합성

[0231] 일반적인 절차 A에 따라 그리고 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 11 (123 mg, 0.46 mmol) (일반적인 절차 B에 따라 제조됨, 하기 참고)로부터 시작하여, HPLC 정제 후 황색 고체로서 화합물 4를 얻었다 (78 mg, 71%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.93 (d, 2H, J=7.2), 7.59 (d, 2H, J=7.1), 2.62 (s, 3H).

[0232] 일반적인 절차 B

[0233] 실시예 5

[0234] 메틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (5)의 합성

[0235] 벤젠카르보티오아미드 (0.29 g, 2.09 mmol) 및 디메틸 2-클로로말로네이트 (447 μL, 3.5 mmol)를 디옥산 (50 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 80°C까지 가열하고 하룻밤 동안 교반하였고, 그 결과 용매가 진공 하에 제거되었다. 아세토니트릴로 마쇄(trituration)함으로써 미가공 산물의 정제 후 황색 고체로서 5를 얻었다 (345 mg, 70%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 236.53 (M+1).

[0236] 실시예 6

[0237] 메틸 2-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (6)의 합성

[0238] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 2,4-디플루오로벤젠카르보티오아미드 (80 mg, 0.46 mmol) 및 디메틸 2-클로로말로네이트 (0.75 mL, 5.86 mmol)로부터 시작하여, 아세토니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 엷은 황색 고체로서 6을 얻었다 (85 mg, 68%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.41-8.34 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 272.69 (M+1).

[0239] 실시예 7

[0240] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (7)의 합성

[0241] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 벤젠카르보티오아미드 (0.2 g, 1.45 mmol) 및 디에틸 클로로프로판디오에이트 (0.3 mL, 1.82 mmol)로부터 시작하여, 아세토니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 황색 고체로서 7를 얻었다 (253 mg, 70%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES⁺) m/z: 250.53 (M+1); 222.42 (M-28).

[0242] 실시예 8

[0243] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (8)의 합성

[0244] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 4-클로로벤젠카르보티오아미드 (2.04 g, 11.93 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세토니트릴로 마쇄함으로써 황색 고체로서 8

을 얻었다 (2.42 g, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm) 9.96 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.6), 7.45 (d, 2H, J=8.6), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 298.36 (M-28+41), 285.42 (M+1), 257.64 (M-28).

[0245] 실시예 9

[0246] 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (9)의 합성

[0247] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 4-메틸벤젠카르보티오아미드 (123 mg, 0.81 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 황색 고체로서 9를 얻었다 (146 mg, 68%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.94 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.1), 7.26 (d, 2H, J=8.1), 4.62 (q, 2H, J=7.0), 2.41 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 264.30 (M+1).

[0248] 실시예 10

[0249] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (10)의 합성

[0250] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 3-플루오로벤젠카르보티오아미드 (223 mg, 1.44 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 10을 얻었다 (250 mg, 65%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.93 (br s), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.5), 1.40 (t, 3H, J=7.5); MS (ES⁺) m/z: 240.13 (M-27), 282.66 (M-27+41).

[0251] 실시예 11

[0252] 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (11)의 합성

[0253] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 4-플루오로벤젠카르보티오아미드 (243 mg, 1.57 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 11을 얻었다 (280 mg, 67%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.39 (q, 2H, J=7.0), 1.40 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 240.23 (M-27).

[0254] 실시예 12

[0255] 에틸 4-하이드록시-2-[4-(피리딘-4-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (12)의 합성

[0256] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 피리딘-4-카르보티오아미드 (217 mg, 1.57 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 황색 고체로서 12를 얻었다 (275 mg, 70%). ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ (ppm): 9.91 (br s, 1H), 8.70 (d, 2H, J=5.9), 7.81 (d, 2H, J=5.9), 4.36 (q, 2H, J=7.0), 1.35 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 251.81 (M+1).

[0257] 실시예 13

[0258] 2-(4-(디메틸아미노)페닐)-4-하이드록시티아졸-5-카르복실레이트 (13)의 합성

[0259] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 4-(디메틸아미노)벤젠카르보티오아미드 (88 mg, 0.48 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 13을 얻었다 (117 mg, 82%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.82 (br s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=8.6), 6.77 (d, 2H, J=9.2), 4.28 (q, 2H, J=7.03), 3.02 (s, 6H), 1.26 (t, 3H, J=7.03); MS (ES⁺) m/z: 293.88 (M+1); 265.83 (M-28); 306.83 (M-28+41).

[0260] 실시예 14

[0261] **에틸 2-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (14)의 합성**

[0262] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 상업적으로 이용가능한 3-클로로벤젠카르보티오아미드 (1.47 g, 8.54 mmol) 및 상응하는 양의 디에틸 클로로프로판디오에이트로부터 시작하여, 아세토니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 **14**를 얻었다 (1.7 g, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.98 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.57), 7.49-7.33 (m, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES⁺) m/z: 297.79 (M-28+41); 284.81 (M+1); 256.76 (M-28).

[0263] **실시예 15**

[0264] **에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (15)의 합성**

[0265] 3-브로모벤젠카르보티오아미드 (1.00 g, 4.62 mmol) 및 디에틸 클로로프로판디오에이트 (1.0 mL, 6.0 mmol)를 디옥산 (35 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 80°C에서 가열하고 하룻밤 동안 교반하였고, 그 결과 용매가 진공 하에 제거되었다. 아세토니트릴로 마쇄함으로써 황색 고체로서 에틸 2-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 얻었다 (1.09 g, 72%). 자성의 교반 막대를 갖춘 오븐-건조 Schlenk 튜브를 K₂CO₃ (2M, 3.0 mmol), 테트라키스(트리페닐포스파인)팔라듐(0) (140 mg, 0.121 mmol) 및 톨루엔 (3 mL)의 수성 용액 1.5 mL로 채웠다. 튜브를 고무 격막으로 덮고 30분 동안 80°C에서 유조(oil bath)에 담갔다. 이후 에틸 2-(3'-브로모페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (188 mg, 0.575 mmol) 및 2-트리플루오로메틸-페닐보론산 (218 mg, 1.15 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 박층 크로마토그래피 분석에 의해 판단된 바와 같이, 시작 물질이 완전히 소모되면 (12시간), 셀라이트 패드(celite pad) 상에서 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 추출하였다. 소금물로 유기층을 추가 세척하고 나트륨 설페이트로 건조시켰다. 황색 고체로서 산물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 분리시켰다 (56 mg, 25%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.82 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.11), 7.86 (d, 2H, J=7.57), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.03), 1.24 (t, 3H, J=7.03).

[0266] **실시예 16**

[0267] **에틸 2-(2'-플루오로비페닐-3-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (16)의 합성**

[0268] 화합물 **15**에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 에틸 2-(3'-브로모페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.14 g, 0.43 mmol) 및 2-플루오로페닐보론산 (0.12 g, 0.86 mmol)으로부터 시작하여 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 황색 오일로서 화합물 **16**을 얻었다 (106 mg, 72%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.98 (br s, 1H), 8.00 (d, 2H, J=7.58), 7.71 (d, 2H, J=7.58), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 4.41 (q, 2H, J=6.49), 1.41 (t, 3H, J=6.49).

[0269] **실시예 17**

[0270] **에틸 4-하이드록시-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (17)의 합성**

[0271] 화합물 **15**에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 에틸 2-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.12 g, 0.36 mmol) 및 2-트리플루오로메틸페닐보론산 (136 mg, 0.72 mmol)으로부터 시작하여 화합물을 제조하였다. 아세토니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 황색 고체로서 화합물 **17**을 얻었다 (106 mg, 75%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.23 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.11), 7.86 (d, 2H, J=7.57), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.03), 1.24 (t, 3H, J=7.03).

[0272] **실시예 18**

[0273] **에틸 2-(2'-플루오로비페닐-4-일)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (18)의 합성**

[0274] 화합물 **15**에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 에틸 2-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.12 mg, 0.36 mmol) 및 2-플루오로페닐보론산 (0.1 mg, 0.72 mmol)으로부터 시작하여 화합물을 제조하였다. 아세토니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 화합물 **18**을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.27 (br s, 1H), 8.06 (d, 2H, J=7.57), 7.74 (d, 2H, J=7.57), 7.66-7.60 (m, 1H),

7.52-7.46 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.25 (q, 2H, $J=7.03$), 1.28 (t, 3H, $J=7.03$).

[0275] 실시예 19

[0276] 에틸 2-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (19)의 합성

[0277] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 4-(2'-플루오로벤질옥시)페닐)-벤젠카르보티오아미드 (0.4 g, 1.53 mmol) 및 디에틸 클로로프로판디오에이트 (0.45 g, 2.29 mmol)로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 화합물 19를 얻었다 (446 mg, 78%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.10 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.70$), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, $J=7.05$), 1.29 (t, 3H, $J=7.05$).

[0278] 실시예 20

[0279] 에틸 2-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (20)의 합성

[0280] 일반적인 절차 B에 따라 그리고 4-(4'-플루오로벤질옥시)페닐)-벤젠카르보티오아미드 (0.31g, 1.19 mmol) 및 디에틸 클로로프로판디오에이트 (0.35 g, 1.78 mmol)로부터 시작하여, 아세트니트릴로 마쇄함으로써 미가공 산물의 정제 후 백색 고체로서 화합물 20을 얻었다 (359 mg, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.06 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.65$), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, $J=8.65$), 5.18 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, $J=7.03$), 1.25 (t, 3H, $J=7.03$).

[0281] 실시예 21

[0282] 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-[[[트리플루오로메틸]설폰닐]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (21)의 합성

[0283] 건조 CH_2Cl_2 (50 mL)내 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 11 (2.3 g, 8.6 mmol)의 용액에 Et_3N (1.4 mL, 10.1 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 -10°C 까지 냉각하고 트리플루오메탄설폰 무수물 (1.7 mL, 10.1 mmol)을 점적하여 첨가하고, -5°C 아래로 온도를 유지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 시작 화합물이 완전히 소모되면, 혼합물을 NH_4Cl (80 mL)의 포화된 용액으로 세척하였다. 이후 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 추가 세척하고 건조 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc)으로 얻은 황색 고체로서 화합물 21을 단리시켰다 (3.0 g, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.97-7.92 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.43 (q, 2H, $J=7.0$), 1.41 (t, 3H, $J=7.0$).

[0284] 실시예 22

[0285] 에틸 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (22)의 합성

[0286] 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 9, (0.1 g, 0.379 mmol)를 DMF (4 mL)에서 용해시켰다. K_2CO_3 (0.11 g, 0.802 mmol)을 첨가하고 혼합물을 교반하면서 60°C 까지 가열하였다. 15분 후, 요오도메탄 (59 μL , 0.95 mmol)을 첨가하고 혼합물을 동일한 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온에서 식힌 후, 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하고 혼합물을 물 (2x15 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조상태로 증발시켰다. 미가공 산물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 화합물 22를 수득하였다 (0.080 g, 76%). $^1\text{H-NMR}$ (아세트론- d_6) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, $J=7.6$), 7.35 (d, 2H, $J=7.6$), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.24 (m, 3H); MS (ES^{+}) m/z : 278.55 (M+1).

[0287] 실시예 23

[0288] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (23)의 합성

[0289] 22에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 9 (85 mg, 0.32 mmol) 및 1-요오도-2-메틸프로판 (147 mg, 0.80 mmol)으로부터 시작하여 화합물 23을 제조하였다. HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 23을 얻었다 (89 mg, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, $J=8.1$), 7.29 (d, 2H, $J=8.1$), 4.35 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (d, 6H, $J=6.5$), 1.38

(t, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 320.96 (M+1), 264.79 (M-57), 236.77 (M-57-28).

[0290] **일반적인 절차 C**

[0291] **실시예 24**

[0292] **에틸 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (24)의 합성**

[0293] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **7**, (0.2 g, 0.80 mmol)을 DMF (2 mL)에서 용해시켰다. K_2CO_3 (0.22 g, 1.604 mmol)을 첨가하고 혼합물을 교반하면서 60 °C에서 가열시켰다. 15분 후 1-(브로모메틸)벤젠 (164 mg, 0.96 mmol)을 첨가하고 혼합물을 동일한 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온에서 식힌 후, 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하고 혼합물을 물 (2x15 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조상태로 증발시켰다. 미가공 산물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **24**를 수득하였다 (241 mg, 89%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8.0-7.9 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, $J=7.0$), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J=7.0$), 1.42 (t, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 340.19 (M+1).

[0294] **실시예 25**

[0295] **에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (25)의 합성**

[0296] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8** (111 mg, 0.39 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠 (96 mg, 0.47 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 얻은 황색 고체로서 화합물 **25**를 얻었다. (138 mg, 87%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.79 (d, 2H, $J=7.1$), 7.71 (d, 1H, $J=7.0$), 7.42-7.27 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 409.03 (M+1).

[0297] **실시예 26**

[0298] **에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (26)의 합성**

[0299] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **10** (0.1 g, 0.37 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠 (91 mg, 0.44 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **26**를 얻었다 (113mg, 78%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.97 (m, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.58-7.27 (m, 4H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.41 (t, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 392.71 (M+1).

[0300] **실시예 27**

[0301] **에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (27)의 합성**

[0302] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **7**, (58 mg, 0.23 mmol), 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (92.6 mg, 0.57 mmol)으로부터 시작하여, HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **27**를 얻었다 (75 mg, 86%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.94-7.92 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, $J=7.0$), 1.36 (t, 2H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 374.89 (M+1).

[0303] **실시예 28**

[0304] **에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (28)의 합성**

[0305] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **14** (0.3 g, 1.06 mmol) 및 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (426.7 mg, 2.65 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **28**를 얻었다 (302 mg, 70%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=7.5$), 7.51-7.36 (m, 6H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=5.6$), 1.39 (t, 3H, $J=5.6$); MS (ES^{1+}) m/z : 409.03 (M+1).

- [0306] 실시예 29
- [0307] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (29)의 합성
- [0308] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **9**, (0.1 g, 0.401 mmol) 및 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (0.161 g, 1.00 mmol)으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **29**를 단리시켰다 (0.112 g, 72%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, J= 8.1), 7.51 (d, 2H, J= 8.6), 7.36 (d, 2H, J= 8.1), 7.27 (d, 2H, J= 7.6), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J= 7.03), 2.42 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J= 7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 389.02 (M+1).
- [0309] 실시예 30
- [0310] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (30)의 합성
- [0311] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **10** (0.105 g, 0.39 mmol) 및 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠 (96 mg, 0.47 mmol)으로부터 시작하여, 포제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 황색 고체로서 화합물 **30**을 얻었다 (119 mg, 78%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.8), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=5.6), 1.39 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 392.6 (M+1).
- [0312] 실시예 31
- [0313] 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (31)의 합성
- [0314] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-페닐-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **7**, (0.12 g, 0.48 mmol) 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (0.2 g, 1.2 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **31**을 얻었다 (117 mg, 65%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.0-7.9 (m, 3H), 7.87 (d, 1H, J=7.0), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.77 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 374.99 (M+1).
- [0315] 실시예 32
- [0316] 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (32)의 합성
- [0317] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **11**, (0.27 g, 1.01 mmol) 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (0.41 g, 2.52 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **32**를 얻었다 (261 mg, 66%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.99-7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J=7.5), 7.41 (d, 1H, J=9.0), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.3), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 392.97 (M+1).
- [0318] 실시예 33
- [0319] 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (33)의 합성
- [0320] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8** (37 mg, 0.13 mmol) 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (52 mg, 0.32 mmol)으로부터 시작하여, HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **33**을 얻었다 (40 mg, 75%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, J=8.6), 7.76 (d, 1H, J=7.0), 7.46-7.29 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=5.6), 1.40 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 409.03 (M+1).
- [0321] 실시예 34
- [0322] 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (34)의 합성
- [0323] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **14**, (0.18

g, 0.63 mmol) 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (254 mg, 1.57 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **34**를 얻었다 (167 mg, 65%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.76 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J=5.6), 1.41 (t, 3H, J=5.6); MS (ES¹⁺) m/z: 409.31 (M+1).

[0324] 실시예 35

[0325] 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (35)의 합성

[0326] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-*p*-토릴-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **9**, (0.18 g, 0.68 mmol) 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠 (273 mg, 1.69 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **35**를 얻었다 (181 mg, 74%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=8.6), 7.78 (d, 1H, J=7.0), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.3), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 389.00 (M+H).

[0327] 실시예 36

[0328] 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (36)의 합성

[0329] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **7** (0.1 g, 0.401 mmol) 및 피리딘 (0.036 mL, 0.48 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL)에서 용해시켰다. 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (0.154 g, 0.802 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 용매 제거 후, 미가공 산물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.126 g, 74%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.37 (d, 2H, J=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, J=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), 4.26 (q, 2H, J=7.6), 1.21 (t, 3H, J=7.6); MS (ES¹⁺) m/z: 422.99 (M+1).

[0330] 실시예 37

[0331] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (37)의 합성

[0332] 화합물 **36**에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **10** (83 mg, 0.31 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 황색 고체로서 화합물 **37**를 얻었다 (110 mg, 81%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.96-7.79 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 6H), 4.35 (q, 2H, J=6.8), 1.39 (t, 3H, J=6.6); MS (ES¹⁺) m/z: 440.33 (M+1).

[0333] 실시예 38

[0334] 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (38)의 합성

[0335] 화합물 **36**에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **9** (72 mg, 0.27 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 적색 고체로서 화합물 **38**를 얻었다 (99 mg, 83%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, J= 8.1), 7.50 (d, 2H, J= 8.1), 7.36 (d, 2H, J= 8.1), 7.30 (d, 2H, J= 7.6), 4.31 (q, 2H, J= 7.03), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J= 7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 436.4 (M+1).

[0336] 실시예 39

[0337] 에틸 4-(2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시)아세트일옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (39)의 합성

[0338] 화합물 **36**의 제조를 위해 채택된 절차에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-*p*-토릴-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **9** (0.15 g, 0.57 mmol) 및 2-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실옥시)아세트일 클로라이드 (265 mg, 1.14 mmol)로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC에 의한 정제 후 백색 고체로서 화합물 **39**를 얻었다 (196 mg, 75%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, J= 8.1), 7.27 (d, 2H, J= 7.0), 4.53 (s, 2H), 4.35 (q,

2H, $J = 7.0$), 3.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$), 1.09-1.07 (m, 6H); MS (ES^{1+}) m/z : 461.28 (M+1), 433.22 (M-28), 264.79 (M-196).

[0339] 실시예 40

[0340] 에틸 4-[(벤질카르바모일)옥시]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (40)의 합성

[0341] 1-(이소시아네이토메틸)벤젠 (28.7 mg, 0.21 mmol)을 톨루엔내 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8** (50 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 결과적 혼합물을 12시간 동안 80 °C에서 교반하였고 이후 감압 하에 농축시켰다. 미가공물을 에틸 아세테이트에서 가루로 만들어 백색 고체로서 화합물 **40**을 얻었다 (57 mg, 65%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8.00-7.90 (m, 2H), 7.54-7.30 (m, 6H), 5.65 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.03$ Hz); MS (ES^{1+}) m/z : 418.09 (M+1), 325.91 (M-92); 284.75 (M-134).

[0342] 실시예 41

[0343] 에틸 4-(2-아미노에톡시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (41)의 합성

[0344] 화합물 **36**의 제조를 위해 채택된 절차에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8**, (0.2 g, 0.704 mmol) 및 2-브로모에탄아민 (218 mg, 1.76 mmol)으로부터 시작하여, 갈색의 고체로서 화합물 **41**을 얻었다 (178 mg, 77%). 1H -NMR ($MeOD-d_4$) δ (ppm): 7.98 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.82 (m, 2H), 4.38 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.48 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS (ES^{1+}) m/z : 327.90 (M+1), 368.96 (M+41), 297.78 (M-43); 284.77 (M-44); 256.73 (M-44-27).

[0345] 실시예 42

[0346] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-{2-[(푸란-2-일메틸)아미노]에톡시}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (42)의 합성

[0347] 질소 대기 하에 실온에서, 에틸 4-(2-아미노에톡시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **41** (0.15 g, 0.46 mmol) 및 푸란-2-카르보알데하이드 (48 mg, 0.51 mmol)를 건조 MeOH (15 mL)에서 혼합하였다. 알디민 형성이 완성될 때까지 (분석 HPLC에 의해 결정됨), 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH내 알디민 용액을 고품질 $NaBH_4$ (0.6 g, 16 mmol)로 주의하여 처리하였다. 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하고 NH_4Cl 의 포화된 수성 용액으로 퀴칭하였다. 수성층의 pH를 포화된 수성 $NaHCO_3$ 으로 7까지 조정하였다. 이후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 포화된 수성 NaCl로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 백색 고체로서 화합물 **42**를 얻었다 (175 mg, 98%). 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.84 (d, 2H, $J = 8.6$), 7.39 (d, 2H, $J = 8.6$), 7.35 (s, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 4.66 (t, 2H, $J = 5.4$), 4.31 (q, 2H, $J = 7.0$), 3.89 (s, 2H), 3.07 (t, 2H, $J = 5.4$), 1.34 (t, 3H, $J = 7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 407.96 (M+1).

[0348] 일반적인 절차 D

[0349] 실시예 43

[0350] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (43)의 합성

[0351] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **29** (0.50 g, 1.3 mmol)를 디옥산 (3 mL)에서 용해시키고 1M NaOH (1.3 mL, 1.0 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 박층 크로마토그래피 분석에 의해 판단된 바와 같이, 시작 물질이 완전히 소모되면, 반응 혼합물에 H_2O (5 mL)를 첨가하였다. CH_2Cl_2 (3 x 5 mL)에 의한 추출 후, 수성 상을 희석된 HCl로 pH 3-4까지 산성화시키고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 추가 세척하고 건조 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 백색 고체로서 산성 **43** (0.43 g, 92%)을 수득하였다. 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, $J = 7.0$), 7.55 (d, 2H, $J = 7.6$), 7.38 (d, 2H, $J = 7.0$), 7.32 (d, 2H, $J = 7.6$), 5.61 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES^{1+}) m/z :

360.90 (M+1).

- [0352] **실시예 44**
- [0353] **4-(4-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (44)의 합성**
- [0354] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **27** (0.15 g, 0.40 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **44**를 얻었다 (135 mg, 98%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.95 (br s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 5H), 7.49-7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346.59 (M+1), 302.66 (M-44).
- [0355] **실시예 45**
- [0356] **4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (45)의 합성**
- [0357] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.11 g, 0.27 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **45**를 얻었다 (99 mg, 96%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.67-7.47 (m, 6H), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 부재.
- [0358] **실시예 46**
- [0359] **4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (46)의 합성**
- [0360] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **28** (0.1 g, 0.24 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **46**를 얻었다 (87 mg, 94%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.04 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, *J*=7.57), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.47 (d, 2H, *J*=7.57), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 부재.
- [0361] **실시예 47**
- [0362] **4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (47)의 합성**
- [0363] 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **24** (0.15 g, 0.48 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **47**를 얻었다 (134 mg, 90%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.99-7.94 (m, 3H), 7.55-7.37 (m, 6H), 6.96 (brs, 1H), 5.65 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 312.86 (M+1).
- [0364] **실시예 48**
- [0365] **4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (48)의 합성**
- [0366] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **26** (58 mg, 0.14 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 약간 흰 고체로서 화합물 **48**를 얻었다 (46 mg, 91%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.12 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 364.7 (M+1).
- [0367] **실시예 49**
- [0368] **4-(2-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (49)의 합성**
- [0369] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **31** (90 mg, 0.24 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **49**를 얻었다 (81 mg, 98%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346.6 (M+1), 263.5 (M-125+1+41), 222.5 (M-125+1).
- [0370] **실시예 50**

- [0371] 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (50)의 합성
- [0372] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 32 (0.11 g, 0.28 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 50을 얻었다 (97 mg, 95%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 부재.
- [0373] 실시예 51
- [0374] 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (51)의 합성
- [0375] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 33 (50 mg, 0.12 mmol)으로부터 시작하여, 황색 고체로서 화합물 51을 얻었다 (43 mg, 92%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.00 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, *J*=8.1), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, *J*=8.1), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 부재.
- [0376] 실시예 52
- [0377] 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (52)의 합성
- [0378] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 34 (105 mg, 0.26 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 52를 얻었다 (96 mg, 98%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 부재.
- [0379] 실시예 53
- [0380] 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (53)의 합성
- [0381] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 35 (80 mg, 0.21 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 53을 얻었다 (72 mg, 97%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.92 (br s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 360.73 (M+1).
- [0382] 실시예 54
- [0383] 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (54)의 합성
- [0384] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(2-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (89 mg, 0.22 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 54를 얻었다 (76 mg, 92%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.11 (br s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 364.7 (M+1).
- [0385] 실시예 55
- [0386] 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (55)의 합성
- [0387] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (91 mg, 0.22 mmol)로부터 시작하여, 갈색 고체로서 화합물 55를 얻었다 (77 mg, 93%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.93 (br s, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 5H), 7.49-7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 380.49 (M+1).
- [0388] 실시예 56
- [0389] 2-(3-플루오로페닐)-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (56)의 합성

- [0390] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-([4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (101 mg, 0.23 mmol)로부터 시작하여, 옅은 황색 고체로서 화합물 56을 얻었다 (82 mg, 90%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.83 (br s, 1H), 8.05-7.96 (d, 2H, *J*=8.0), 7.76 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.49-7.46 (d, 2H, *J*=8.1), 5.59 (s, 2H); MS (ES⁺) *m/z*: 398.4 (M+1).
- [0391] 실시예 57
- [0392] 2-페닐-4-([4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (57)의 합성
- [0393] 화합물 36에 대해 기술된 일반적인 절차에 따라 그리고 4-하이드록시-2-페닐-1,3-티아졸-5-카르복실산 (89 mg, 0.40 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (158 mg, 0.76 mmol)로부터 시작하여, HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 57을 얻었다 (124 mg, 79%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.36 (d, 2H, *J*=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, *J*=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), MS (ES⁺) *m/z*: 394.11 (M+1).
- [0394] 실시예 58
- [0395] 2-(3-플루오로페닐)-4-([4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (58)의 합성
- [0396] 화합물 57에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 3 (91 mg, 0.38 mmol)으로부터 시작하여, HPLC 정제 후 황색 고체로서 화합물 58을 얻었다 (136 mg, 87%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.29 (d, 2H, *J*=8.1), 7.91 (d, 2H, *J*=8.1), 7.88-7.96 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 1H), MS (ES⁺) *m/z*: 412.3 (M+1).
- [0397] 실시예 59
- [0398] 2-(4-메틸페닐)-4-([4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (59)의 합성
- [0399] 화합물 57에 대해 기술된 일반적인 절차에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2 (0.1 g, 0.42 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (158 mg, 0.76 mmol)로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC에 의한 정제 후 백색 고체로서 화합물 59를 얻었다 (110 mg, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.28 (d, 2H, *J*=7.6), 8.03 (d, 2H, *J*=8.1), 7.80 (d, 2H, *J*=8.1), 7.34 (d, 2H, *J*=7.6), 2.47 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 부재.
- [0400] 실시예 60
- [0401] 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (60)의 합성
- [0402] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-메톡시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 22 (47 mg, 0.17 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 60을 얻었다 (40 mg, 94%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm): 12.81 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, *J*=7.8), 7.35 (d, 2H, *J*=7.8), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 250.71 (M+1), 291.84 (M+41), 232.76 (M-18).
- [0403] 실시예 61
- [0404] 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (61)의 합성
- [0405] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-(2-메틸프로폭시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 23 (0.85 g, 2.67 mmol)으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 61을 얻었다 (731 mg, 94%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, *J*=7.6), 7.28 (d, 2H, *J*=7.6), 4.46 (d, 2H, *J*=6.5), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.09 (d, 6H, *J*=6.5); MS (ES⁺) *m/z*: 292.86 (M+1), 277.83 (M-15), 236.76 (M-56).
- [0406] 일반적인 절차 E
- [0407] 실시예 62

- [0408] **에틸 4-[(삼차-부톡시카르보닐)아미노]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (62)의 합성**
- [0409] Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0.015 mmol) 및 잔포스(Xantphos) (27 mg, 0.046 mmol)를 N₂ 대기 하에 건조 THF (6 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이후 0.100 g (0.240 mmol)의 에틸 2-(4-플루오로페닐)-4-[[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **21** (0.2 g, 0.5 mmol)을 첨가하고 5분 후, 삼차-부틸 카르바메이트 (70.4 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 마이크로파 (250 W, 135°C)를 1시간 동안 조사하였고, 그 결과 혼합물은 셀라이트 패드 상에서 여과되고 용매는 진공 하에 제거되었다. 미가공 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제하여 황색 고체로서 화합물 **62**를 수득하였다 (157 mg, 86%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.26 (br s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.36 (q, 2H, J = 7.0), 1.56 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J = 7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 311 (M-55).
- [0410] **실시예 63**
- [0411] **에틸 4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (63) 의 합성**
- [0412] 에틸 4-[(삼차-부톡시카르보닐)아미노]-2-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **62** (157 mg, 0.43 mmol)를 CH₃OH내 1.25 M HCl의 용액에서 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 주황색 고체로서 화합물 **63**을 얻었다 (121 mg, 93%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.01-7.96 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.08 (br s, 2H), 4.27 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 267.82 (M+1), 308.91 (M+41).
- [0413] **실시예 64**
- [0414] **에틸 4-아세트아미도-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (64)의 합성**
- [0415] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.1 g, 0.25 mmol) 및 아세트아미드 (18 mg, 0.30 mmol)로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC에 의한 정제 후 백색 고체로서 화합물 **64**를 얻었다 (56 mg, 73%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J= 8.1), 7.28 (d, 2H, J= 8.1), 4.39 (q, 2H, J= 7.0), 2.55 (br s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 305.4 (M+1), 263.8 (M-42).
- [0416] **실시예 65**
- [0417] **에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (65)의 합성**
- [0418] 화합물 **36**에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 에틸 4-아미노-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.1 g, 0.38 mmol) 및 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (158 mg, 0.76 mmol)로부터 시작하여, 미가공 산물의 HPLC 정제 후 백색 고체로서 화합물 **65**를 얻었다 (117 mg, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.03 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H, J= 8.11 Hz), 8.03 (d, 2H, J= 8.11 Hz), 7.84 (d, 2H, J= 8.11 Hz), 7.28 (d, 2H, J= 8.11 Hz), 4.39 (q, 1H, J= 7.03 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.03 Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 435.10 (M+1).
- [0419] **실시예 66**
- [0420] **에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[[페닐카르바모일]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (66)의 합성**
- [0421] 화합물 **40**에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 에틸 4-아미노-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (1.23 g, 4.68 mmol) 및 페닐이소시아네이트 (557 mg, 4.68 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **66**을 얻었다 (1.63 g, 88%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.97 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.63 (d, 2H, J=8.1), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.13 (t, 1H, J=7.0), 4.41 (q, 2H, J=7.0), 2.47 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 382.44 (M+1).
- [0422] **실시예 67**

- [0423] **에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (67)의 합성**
- [0424] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (150 mg, 0.38 mmol) 및 에탄-1,2-디아민 (27.4 mg, 0.45 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 얻은 황색 고체로서 화합물 67을 얻었다 (84.7 mg, 73%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83-7.78 (d, 2H, J= 8.1), 7.25-7.19 (d, 2H, J= 8.1), 4.25 (q, 2H, J= 7.0), 3.70 (t, 2H, J= 5.9), 2.39 (s, 3H), 1.90 (brs, 2H), 1.38 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: = 306.2 (M+1).
- [0425] **실시예 68**
- [0426] **에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (68)의 합성**
- [0427] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.1 g, 0.240 mmol) 및 N-메틸에탄-1,2-디아민으로부터 시작하여, 황색 분말로서 화합물 68을 얻었다 (60 mg, 74%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, J = 8.6), 7.41 (d, 2H, J = 8.6), 4.30 (q, 2H, J=7.3), 3.84 (q, 2H, J=5.9), 2.99 (t, 2H, J=2.9), 2.57 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 381.96 (M+41), 340.92 (M+1), 309.81 (M-30), 294.73 (M-45).
- [0428] **실시예 69**
- [0429] **에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(프로필아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (69)의 합성**
- [0430] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로벤젠)-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트, (0.12 g, 0.29 mmol) 및 N-에틸에탄-1,2-디아민 (25.4 mg, 0.35 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 얻은 황색 고체로서 화합물 69를 얻었다 (75 mg, 70%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, J = 8.6), 7.41 (d, 2H, J = 8.6), 5.08 (brs, 1H), 4.30 (q, 2H, J=7.0), 3.93 (q, 2H, J=5.9), 3.02 (t, 2H, J=5.9), 2.89 (t, 2H, J=7.3), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J=7.0), 0.96 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 368.95 (M+1).
- [0431] **실시예 70**
- [0432] **에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (70)의 합성**
- [0433] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (220 mg, 0.53 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 얻은 황색 오일로서 화합물 70을 얻었다 (124 mg, 72%). MS (ES¹⁺) m/z: 326.78 (M+1).
- [0434] **실시예 71**
- [0435] **에틸 4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (71)의 합성**
- [0436] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-(4-메틸페닐)-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (203 mg, 0.51 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 81% 수득률로 약간 흰 고체로서 화합물 71을 얻었다 (132 mg). MS (ES¹⁺) m/z: 320.55 (M+1).
- [0437] **실시예 72**
- [0438] **에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (72)의 합성**
- [0439] 일반적인 절차 E 그리고 에틸 2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-4-[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (188 mg, 0.35 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 61% 수득률로 백색 고체로서 화합물 72를 얻었다 (95 mg). MS (ES¹⁺) m/z: 436.41 (M+1).

- [0440] 실시예 73
- [0441] 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (73)의 합성
- [0442] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 에틸 2-[2'-(트리플루오로메틸)비페닐-3-일]-4-[[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (156 mg, 0.29 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 정제 후 짙은 황색 오일로서 화합물 73을 얻었다 (72 mg, 56%). MS (ES¹⁺) *m/z*: 436.37 (M+1).
- [0443] 실시예 74
- [0444] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-[[2-(사이클로펜틸아미노)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (74)의 합성
- [0445] 화합물 42에 대해 기술된 일반적인 절차에 따라 그리고 에틸 4-(2-아미노에틸아미노)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.5 g, 1.53 mmol) 및 사이클로펜탄카르브알데하이드 (166 mg, 1.69 mmol)로부터 시작하여, 황색 오일로서 화합물 74를 얻었다 (447 mg, 74%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, *J*=8.12), 7.42 (d, 2H, *J*=8.12), 6.99 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, *J*=7.03), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.70 (br s, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.61-1.31 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z* 394.95 (M+1).
- [0446] 실시예 75
- [0447] 에틸 2-페닐-4-[[2-(피롤리딘-1-일)에틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (75)의 합성
- [0448] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 5-(에톡시카르보닐)-2-페닐티아졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (145 mg, 0.38 mmol) 및 2-(피롤리딘-1-일)에탄아민 (51.4 mg, 0.45 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 황색 고체로서 화합물 75를 얻었다 (83 mg, 63%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, *J*=7.03), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.35 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 346.41 (M+1).
- [0449] 실시예 76
- [0450] 에틸 4-(벤질아미노)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (76)의 합성
- [0451] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 5-(에톡시카르보닐)-2-(3-플루오로페닐)티아졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.15 g, 0.33 mmol) 및 페닐메탄아민 (43 mg, 0.40 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 황색 고체로서 화합물 76을 얻었다 (96 mg, 76%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.74-7.64 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, *J*=7.03), 1.34 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 357.41 (M+1).
- [0452] 실시예 77
- [0453] 에틸 4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (77)의 합성
- [0454] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 5-(에톡시카르보닐)-2-(3-플루오로페닐)티아졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.15 g, 0.33 mmol) 및 (벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메탄아민 (60 mg, 0.40 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 황색 고체로서 화합물 77을 얻었다 (82 mg, 62%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (q, 2H, *J*=7.03), 1.46 (s, 1H), 1.38 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 401.61 (M+1).
- [0455] 실시예 78
- [0456] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-[[피리딘-3-일메틸]아미노]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (78)의 합성

- [0457] 일반적인 절차 E에 따라 그리고 5-(에톡시카르보닐)-2-(3-플루오로페닐)티아졸-4-일 트리플루오로메탄설포네이트 (0.15 g, 0.33 mmol) 및 (피리딘-3-일)메탄아민 (43 mg, 0.40 mmol)으로부터 시작하여, 미가공 산물의 플래시 칼럼 크로마토그래피 (증가하는 극성의 용리액 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제 후 황색 고체로서 화합물 **78**을 얻었다 (81 mg, 69%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, *J*=7.03), 1.36 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES⁺) *m/z*: 358.53 (M+1).
- [0458] 실시예 79
- [0459] 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (**79**)의 합성
- [0460] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **67** (93 mg, 0.30 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 화합물 **79**를 얻었다 (68 mg, 81%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, *J*= 8.1), 7.22 (d, 2H, *J*= 8.1), 3.20 (t, 2H, *J*= 6.9), 2.80 (t, 2H, *J*= 6.9), 2.39 (s, 3H). MS (ES⁺) *m/z*: 277.8 (M+1).
- [0461] 실시예 80
- [0462] 4-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (**80**)의 합성
- [0463] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **71** (89 mg, 0.27 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **80**을 얻었다 (74 mg, 91%). MS (ES⁺) *m/z*: 292.8 (M+1).
- [0464] 실시예 81
- [0465] 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (**81**)의 합성
- [0466] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(2-아미노에틸)아미노]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (100 mg, 0.32 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **81**을 얻었다 (80 mg, 88%). MS (ES⁺) *m/z*: 282.4 (M+1).
- [0467] 일반적인 절차 F
- [0468] 실시예 82
- [0469] 소듐 4-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (**82**)의 합성
- [0470] 1 eq의 NaOH를 30 mM 용액의 5-[(3-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-카르복실산 **48**에 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 감압 하에 증발 후 화합물 **82**를 나트륨 염의 형태로 단리시켰다 (19 mg, 95%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.89-7.82 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 5.42 (s, 2H).
- [0471] 실시예 83
- [0472] 소듐 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (**83**)의 합성
- [0473] 절차 F에 따라 그리고 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 **43**으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **83**을 얻었다 (54 mg, 95%). ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, *J*=7.0), 7.52 (d, 2H, *J*=7.6), 7.41(d, 2H, *J*=7.0), 7.33 (d, 2H, *J*=7.6), 5.59 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).
- [0474] 실시예 84
- [0475] 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (**84**)의 합성
- [0476] 일반적인 절차 F에 따라 그리고 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 **45** (0.2 g, 0.526 mmol)로부터 시작하여, 황색 고체로서 화합물 **84**를 얻었다 (212 mg, 95%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm):

7.89 (d, 2H, $J=8.65$), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.42 (d, 2H, $J=8.65$), 5.47 (s, 2H).

- [0477] **실시예 85**
- [0478] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (85)의 합성
- [0479] 일반적인 절차 F에 따라 그리고 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 **51** (0.16 g, 0.421 mmol)로부터 시작하여, 황색 고체로서 화합물 **85**를 얻는다 (170 mg, 96%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.89-7.78 (m, 3H, $J=8.65$), 7.61 (d, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, $J=8.65$), 5.47 (s, 2H).
- [0480] **실시예 86**
- [0481] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (86)의 합성
- [0482] 일반적인 절차 F에 따라 그리고 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실산 **53** (0.4 g, 1.11 mmol)으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **86**을 얻었다 (421 mg, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.85-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 2H, $J=8.11$), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=8.11$), 5.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
- [0483] **실시예 87**
- [0484] 소듐 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (87)의 합성
- [0485] 일반적인 절차 F에 따라 그리고 에틸 4-(2-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **54** (70 mg, 0.179 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **87**을 얻었다 (69 mg, 92%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.80-7.67 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.59 (s, 2H).
- [0486] **실시예 88**
- [0487] 소듐 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (88)의 합성
- [0488] 일반적인 절차 F에 따라 그리고 에틸 4-(4-클로로벤질옥시)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.1 g, 0.255 mmol)로부터 시작하여, 황색 고체로서 화합물 **88**을 얻었다 (100 mg, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.69-7.40 (m, 7H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.44 (s, 2H).
- [0489] **실시예 89**
- [0490] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (89)의 합성
- [0491] 화합물 **36**에 대해 기술된 일반적인 절차에 따라 그리고 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸헥산을 (91 mg, 0.58 mmol) 및 4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르보닐 클로라이드 (0.1 g, 0.29 mmol) (톨루엔에서, SOCl_2 , 3.0 eq.로 상응하는 산의 처리에 의해 얻음)로부터 시작하여, HPLC에 의한 정제 후 투명한 오일로서 화합물 **89**를 얻었다 (%). $^1\text{H-NMR}$ (아세톤- d_6) δ (ppm): 7.94-7.91 (d, 2H, $J=7.8$), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 5.69-5.58 (s, 2H), 4.84 (dt, 1H, $J^1=10.8$, $J^2=4.3$), 2.41 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 7H), 0.80 (d, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 465.34 (M+1).
- [0492] **실시예 90**
- [0493] (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실-4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (90)의 합성
- [0494] 건조 THF내 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 4-(벤질옥시)-2-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **89** (0.1 g, 0.21 mmol)의 용액을 1시간 동안 Pd/C의 존재시 기압에서 수소화하였다. 이후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 여과물을 감압 하에 농축시켜 투명한 오일로서 화합물 **90**을 얻었다 (75 mg, 95%). $^1\text{H-NMR}$

NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.02 (bs, 1H), 7.90 (d, 2H, *J*=8.1), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.02-4.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 0.97-0.82 (m, 10H); MS (ES⁺) *m/z*: 375.09 (M+1); 236.76 (M-136).

[0495] 실시예 91

[0496] 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (91)의 합성

[0497] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **8** (0.1 g, 0.35 mmol), 및 클로로(메톡시)메탄 (56 mg, 0.70 mmol)으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **91**을 얻었다 (110 mg, 96%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, *J*=8.6), 7.45 (d, 2H, *J*=8.6), 5.67 (s, 2H), 4.43 (q, 2H, *J*=7.0), 3.6 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, *J*=7.0); MS (ES⁺) *m/z*: 328.85 (M+1), 256.67 (M-72), 297.74 (M-72+41).

[0498] 실시예 92

[0499] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (92)의 합성

[0500] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 **91** (0.1 g, 0.3 mmol)로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 **92**를 얻었다 (86 mg, 95%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.92 (d, 2H, *J*=8.6), 7.43 (d, 2H, *J*=8.6), 5.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: 299.74 (M+1).

[0501] 실시예 93

[0502] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (93)의 합성

[0503] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복실산 **92** (80 mg, 0.28 mmol)를 N₂ 대기 하에, 0°C의 건조 CH₂Cl₂ (10 mL)에서 용해시켰고, 동일한 온도에서 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.41 mmol, 68 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 데우고 40분 동안 교반하였다. 기체 NH₃은 혼합물 내로 거품을 일으켰고 반응의 과정을 LC-MS 분석으로 모니터링하였다. 반응의 말에 혼합물을 감압 하에 농축시키고 아세톤으로 미가공 산물을 가루로 만들었다. 결과적 침전물을 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고 그리고 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 증가하는 극성의 디클로로메탄/메탄올 혼합물)로 정제하였다. 백색 고체로서 화합물 **93**을 얻었다 (77 mg, 78%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, *J*=8.1), 7.41 (d, 2H, *J*=8.6), 6.98 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.59 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z*: (ESI+) = 300 (M+1), 282 (M-18), 252 (M-48).

[0504] 실시예 94

[0505] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (94)의 합성

[0506] 250 mL 삼구 둥근 바닥 플라스크에 온도계를 장착하고, 화염 건조시키고, 그리고 건조 CH₂Cl₂ (8 mL)내 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르복사미드 **93** (450 mg, 1.5 mmol)의 용액 및 N₂로 채웠다. 이 용액에 DMSO (284 μL, 4.0 mmol)를 첨가하고 결과적 얼은 황색의 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 이후 CH₂Cl₂ (2 mL)내 (COCl)₂ (270 μL, 3.2 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하였다. -78 °C에서 15분 교반 후, 혼합물에 Et₃N (892 μL, 6.4 mmol)을 점적하여 첨가하였다. DMSO (284 μL, 4.0 mmol)의 첨가 다음에, 시작 물질 소모를 완료하기 위하여 1시간 간격으로 (COCl)₂ (270 μL, 3.2 mmol) 및 Et₃N (500 μL, 3.5 mmol)이 필요하였다. 물의 첨가 (20 mL), 실온까지 혼합물을 데움, 그리고 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 수성층의 추출로써 반응을 퀀칭하였다. 결합된 유기 상을 소금물 (30 mL)으로 세척하고, 건조 Na₂SO₄로 건조시키고 그리고 진공 내에서 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/아세테이트 9/1 내지1/1)에 의한 정제는 얼은 황색 고체로서 **94**를 제공한다 (270 mg, 74%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, *J*=7.6), 7.45 (d, 2H, *J*=7.6),

5.59 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0507] 실시예 95

[0508] 2-(4-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)티아졸-4-올 (95)의 합성

[0509] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 **94** (55 mg, 0.14 mmol), 나트륨 아지드 (10 mg, 0.16 mmol), 징크 클로라이드 (19 mg, 0.14 mmol), 및 8 mL의 물을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 72 시간 동안 100 °C에서 격렬하게 교반하였다. 시작 물질의 소모 후, 6 N HCl (100 µL) 및 에틸 아세테이트 (7 mL)를 첨가하고, 고체가 존재하지 않고 수성층이 pH 1에 도달할 때까지 계속 교반하였다. 추가적인 에틸 아세테이트를 첨가하였고; 유기층을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 재추출하였다. 결합된 유기층을 건조 Na₂SO₄로 건조시키고 진공 내에서 농축시켰다. 제조용 HPLC 정제 후 얻은 황색 고체로서 화합물 **95**를 얻었다 (28 mg, 75%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 16.2 (br s, 1H), 13.0 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.6), 7.62 (d, 2H, J=8.6); MS (ES⁺) m/z: 278.8 (M+1), 231.8 (M+41), 235.6 (M-28).

[0510] 실시예 96

[0511] 2-(4-클로로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티아졸-4-올 (96)의 합성

[0512] 25 mL 삼구 둥근 바닥 플라스크에 온도계를 장착하고, 화염 건조시키고, 그리고 건조 THF (10 mL)내 2-(4-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)티아졸-4-올 **95** (40 mg, 0.14 mmol)의 용액 및 N₂로 채웠다. 이 용액에 피리딘 (12 µL, 0.14 mmol)을 주사기로 첨가하였다. 결과적 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 30분 동안 교반하였다. 5°C 아래로 온도를 유지하면서, 메틸 요오다이드 (34 µL, 0.17 mmol)를 주사기로 점적하여 첨가하였다. 첨가 후, 얼음조를 제거하고, 그리고 모든 시작 물질이 소모될 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석시키고 반응을 0°C에서 HCl 0.5 N (10 mL)으로 조심스럽게 퀴칭하였다, 용액이 실온까지 데워지도록 하고, 유기층을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 재추출하였다. 결합된 유기층을 건조 Mg₂SO₄로 건조시키고 진공 내에서 농축시켰다. 결과적 황색 고체를 제조용 HPLC로 정제하여 얻은 황색 고체로서 화합물 **96**을 얻었다 (27 mg, 65%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.6), 7.62 (d, 2H, J=8.6), 3.91 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 294.75 (M+1).

[0513] 실시예 97

[0514] 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (97)의 합성

[0515] 화합물 **96**에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올로부터 시작하여, 짙은 황색 오일로서 화합물 **97**을 단리시켰다 (73 mg, 47%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.79 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 278.18 (M+1).

[0516] 실시예 98

[0517] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (98)의 합성

[0518] 건조 톨루엔 (10 mL)내 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 **94** (0.25 g, 0.890 mmol)의 용액에 건조 톨루엔내 Et₃Al (122 µL, 0.89 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하고 결과적 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 아세트하이드라지드 (0.165 g, 2.22 mmol)를 첨가하고 시작 물질이 완전히 소모될 때까지 (TLC 및 LC-MS 분석으로 확인되는 바와 같이) 혼합물을 6시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 혼합물을 톨루엔 (10 mL)으로 희석하였고 분별 깔때기에 옮겼고; 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 진공 내에서 농축시켜 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용되는 갈색 오일을 얻었다. 오일을 톨루엔 (10 mL)에서 용해시키고, 마이크로파 바이알에 첨가하고 그리고 20분 동안 170 °C에서 MW를 조사하였다. 시작 물질의 소모 후, 2 mL의 6 N HCl을 첨가하고 1시간 동안 격렬한 교반을 지속하였다. 유기층을 단리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 증발시키고 미가공 산물을 실리카 겔 (석유 에테르/에틸 아세테이트 90:10 내지 70:30) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서

98을 얻었다 (125 mg, 48%). ¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 12.11 (br s, 1H), 12.98 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=7.6), 7.62 (d, 2H, J=7.6), 2.25 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 293.74 (M+1).

[0519] 실시예 99

[0520] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (99)의 합성

[0521] 화합물 98에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴로부터 시작하여, 실리카 겔 (CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) 상에서 플래시 크로마토그래피 후 약간 적색의 오일로서 화합물 99를 단리시켰다 (97 mg, 31%). ¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 11.93 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 277.27 (M+1).

[0522] 실시예 100

[0523] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (100)의 합성

[0524] 2-(4-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 94 (250 mg, 0.89 mmol), 아세트산 (5 mL), 하이드록실아민 (117 mg, 3.56 mmol) 및 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (멜드럼산(Meldrum's acid)) (131 mg, 0.91 mmol)으로 마이크로파 바이알을 채웠다. 130°C에서 10분 동안 혼합물에 MW를 조사하고, 이후 10 mL의 물로 쿨링하고 침전물을 여과시키고 그리고 50°C에서 진공 하에 건조시켰다. 얻은 고형을 HCl 6N (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)의 혼합물에서 용해시키고 1시간 동안 교반하였다. 2개의 상을 분별 깔때기로 분리시켰고; 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 진공 내에서 농축시켜 짙은 황색으로서 화합물 100을 얻었다 (107 mg, 41%). ¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=7.5), 7.51 (d, 2H, J=7.6), 2.55 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 294.50 (M+1), 316.7 (M+Na).

[0525] 실시예 101

[0526] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 (101)의 합성

[0527] 화합물 100에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)-1,3-티아졸-5-카르보니트릴로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 101을 단리시켰다 (177 mg, 52%). ¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 11.81 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278.27 (M+1).

[0528] 실시예 102

[0529] 3-(4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-5-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (102)의 합성

[0530] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-티아졸-4-올 101 (221 mg, 0.8 mmol) 및 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (0.16 g, 1.00 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 짙은 적색 오일로서 화합물 102를 얻었다 (234 mg, 73%). ¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 7.83-7.79 (d, 2H, J=7.6), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, J=7.4), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 402.8 (M+1).

[0531] 실시예 103

[0532] 2-(4-클로로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (103)의 합성

[0533] CH₂Cl₂ (15 mL)내 2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 1 (0.43 g, 1.68 mmol)의 냉각된 용액 (0°C)에 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI, 275 mg, 1.70 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 교반한 후, 아세트하이드라지드 (124 mg, 1.68 mmol) 및 디아조비스아일클로-[5.4.0]운택-7-엔 (DBU, 260 μL, 1.68 mmol)을 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 차가운 AcOH (200 μL, 3.5 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화된 NH₄Cl (2 x 10 mL) 및 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 플래시 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)에 의한 정제 후 얻

은 황색 오일로서 *N*-아세틸-2-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르보하이드라지드가 제공되는 미가공 잔여물을 얻었다. 화합물을 마이크로파 바이알내 폴리인산 (5 mL)에서 용해시키고 150℃에서 40분 동안 MW를 조사하였다. 용액을 얼음/물 혼합물에 첨가하고 그리고 침전물을 여과시키고 물로 세척하였다. 침전된 고체를 50℃에서 진공 하에 건조시켜 약간 흰 고체로서 화합물 103을 얻었다 (182 mg, 37%). ¹H-NMR (dmsO-*d*₆) δ (ppm): 11.89 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H, *J*=7.6), 7.51 (d, 2H, *J*=7.4), 2.65 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 294.50 (M+1), 316.7 (M+Na).

[0534] 실시예 104

[0535] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,3-티아졸-4-올 (104)의 합성

[0536] 화합물 103에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 3으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 황색 오일로서 화합물 104를 단리시켰다 (109 mg, 59%). ¹H-NMR (dmsO-*d*₆) δ (ppm): 11.79 (br s, 1H), 7.63-7.79 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.61 (s, 3H); MS (ES¹⁺) *m/z*: 278.27 (M+1).

[0537] 실시예 105

[0538] 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (105)의 합성

[0539] 오븐-건조 마이크로파 바이알을 비우고 아르곤으로 다시 채우고 그리고 최종적으로 벤즈아미드 (0.3 g, 2.48 mmol), 디에틸 브로모프로판디오에이트 (1.27 μL, 7.44 mmol) 및 건조 DMSO (3 mL)로 채웠다. 반응 바이알을 밀봉하고 마이크로파 반응기에 두고 그리고 시작 물질이 완전히 소모될 때까지 (TLC 및 GC 분석으로 확인되는 바와 같이) 250℃에서 2시간 동안 조사하였다. 미가공물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 물 (3x10 mL)로 세척하였다. 결합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔기를 실리콘 겔 (CH₂Cl₂ /CH₃OH 95:5)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 화합물 105를 얻었다 (83%). ¹H-NMR (dmsO-*d*₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, *J*=7.03), 1.42 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 234.33 (M+1).

[0540] 실시예 106

[0541] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (106)의 합성

[0542] 화합물 105에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 3-플루오로벤즈아미드로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 황색 오일로서 화합물 106을 단리시켰다 (99 mg, 59%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, *J*=7.57), 7.49-7.30 (m, 2H), 4.40 (q, 2H, *J*=7.03), 1.52 (t, 3H, *J*=7.03); MS (ES¹⁺) *m/z*: 252.18 (M+1).

[0543] 실시예 107

[0544] 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (107)의 합성

[0545] 화합물 105에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 *p*-톨릴벤즈아미드로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 약간 흰 오일로서 화합물 107을 단리시켰다 (39 mg, 79%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.94 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, *J*=7.6), 7.26 (d, 2H, *J*=7.6), 4.62 (q, 2H, *J*=7.0), 2.41 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, *J*=7.0); MS (ES¹⁺) *m/z*: 248.25.

[0546] 실시예 108

[0547] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (108)의 합성

[0548] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 105 (0.55 g, 2.67 mmol) 및 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠 (1.074 g, 6.67 mmol)으로부터 시작하여, 백색 고체로서 화합물 108을

얻었다 (0.8 g, 81%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83-7.48 (m, 5H), 7.35 (d, 2H, *J*= 7.5), 7.27 (d, 2H, *J*= 7.6), 5.31 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, *J*= 7.03), 1.38 (t, 3H, *J*= 7.03); MS (ES⁺) *m/z*: 358.80 (M+1), 380.77 (M+Na).

[0549] 실시예 109

[0550] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (109)의 합성

[0551] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 106 (110 mg, 0.43 mmol)으로부터 시작하여, 백색 분말로서 화합물 109를 얻었다 (114 mg, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, *J*= 7.6), 7.26 (d, 2H, *J*= 7.6), 5.53 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, *J*= 7.03), 1.38 (t, 3H, *J*= 7.03); MS (ES⁺) *m/z*: 376.66 (M+1).

[0552] 실시예 110

[0553] 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (110)의 합성

[0554] 일반적인 절차 C에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 107 (98 mg, 0.39 mmol)로부터 시작하여, 백색 분말로서 화합물 110을 얻었다 (114 mg, 79%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.82 (d, 2H, *J*= 7.6), 7.49 (d, 2H, *J*= 7.6), 7.23 (d, 2H, *J*= 7.6), 7.19 (d, 2H, *J*= 7.6), 5.32 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, *J*= 7.03), 2.39 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, *J*= 7.03); MS (ES⁺) *m/z*: 372.72 (M+1).

[0555] 실시예 111

[0556] 에틸 2-페닐-4-[[4-(트리플루오로메틸)벤조일]옥시]-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 (111)의 합성

[0557] 화합물 36에 대해 기술된 절차에 따라 그리고 에틸 4-하이드록시-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 105 (67 mg, 0.28 mmol)로부터 시작하여, 무색의 오일로서 화합물 111을 얻었다 (77 mg, 67%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.73 - 7.51 (m, 5H), 7.47 (d, 2H, *J*= 7.5), 7.35 (d, 2H, *J*= 7.6), 4.37 (q, 2H, *J*= 7.13), 1.48 (t, 3H, *J*= 7.11); MS (ES⁺) *m/z*: 406.28 (M+1).

[0558] 실시예 112

[0559] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (112)의 합성

[0560] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-페닐-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 108 (123 mg, 0.34 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 약간 짙은 색의 오일로서 화합물 112를 얻었다 (99 mg, 88%). ¹H-NMR (dms_o-*d*₆) δ (ppm): 12.12 (br s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 5H), 7.41 (d, 2H, *J*= 8), 7.34 (d, 2H, *J*= 7.6), 5.61 (s, 2H); MS (ES⁺) *m/z*: 330.68 (M+1).

[0561] 실시예 113

[0562] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (113)의 합성

[0563] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 109 (88 mg, 0.23 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 화합물 113을 얻었다 (70 mg, 86%). ¹H-NMR (dms_o-*d*₆) δ (ppm): 11.91 (br s, 1H), 7.81 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, 2H, *J*= 7.6), 7.26 (d, 2H, *J*= 7.6), 5.63 (s, 2H); MS (ES⁺) *m/z*: 348.62 (M+1).

[0564] 실시예 114

[0565] 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실산 (114)의 합성

[0566] 일반적인 절차 D에 따라 그리고 에틸 4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(4-메틸페닐)-1,3-옥사졸-5-카르복실레이트 110 (0.12 g, 0.32 mmol)으로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 약간 흰 고체로서 화합물 114를 얻었다 (98

mg, 89%). ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.89 (d, 2H, J=7.6), 7.53 (d, 2H, J=7.6), 7.41 (d, 2H, J=7.5), 7.33 (d, 2H, J=7.6), 5.43 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 344.66 (M+1).

[0567] 실시예 115

[0568] 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-옥사졸-4-올 (115)의 합성

[0569] 화합물 100에 대해 기술된 실험적 절차에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-옥사졸-5-카르보닐 트릴 (76 mg, 0.25 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 오일로서 화합물 115를 얻었다 (54 mg, 79%). ¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.1 (br s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 262.21 (M+1).

[0570] 실시예 116

[0571] 3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-2-(3-플루오로페닐)-1,3-옥사졸-5-일}-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (116)의 합성

[0572] 실험적 절차 B에 따라 그리고 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1,3-옥사졸-4-올 115 (98 mg, 0.37 mmol)로부터 시작하여 표제 화합물을 제조하였다. 황색 오일로서 화합물 116을 얻었다 (88 mg, 61%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.77 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z 386.78 (M+1).

[0573] 실시예 117

[0574] 에틸 2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-1,3-티아졸-4-카르복실레이트 (117)의 합성

[0575] 트리에틸아민 (3.4 mL, 24 mmol) 및 4-메틸벤조일 클로라이드 (1.59 mL, 12.0 mmol)를 CH₂Cl₂ (40 mL)내 디에틸 2-아미노말로네이트 하이드로클로라이드 (2.28 g, 10.8 mmol)의 용액에 첨가하고 결과적 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃ (20 mL), 1M HCl (20 mL), 및 물 (20 mL)로 세척하였고; 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 용매를 진공 하에 증발시켜 황색 고체로서 중간체 디에틸 [(4-메틸벤조일)아미노]프로판디오에이트를 수득하였다 (96%).

[0576] 디에틸 [(4-메틸벤조일)아미노]프로판디오에이트 (3.08 g, 10.5 mmol)를 THF (50 mL)에서 용해시켰다. 라웬슨 (Lawesson) 시약 (3.0 g, 7.4 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 용매 제거 후, 미가공 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 증가하는 극성의 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)로 정제하여 중간체 디에틸 [(4-메틸페닐)카르보노티오일]아미노]프로판디오에이트를 얻었다 (85%).

[0577] 디에틸 [(4-메틸페닐)카르보노티오일]아미노]프로판디오에이트 (2.47 g, 8.00 mmol)를 디옥산 (35 mL)에서 용해시키고 포스포릴 클로라이드 (0.5 mL, 5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 마이크로파를 15분 동안 조사하였고 (250 W, 100°C), 그 결과 용매가 진공 하에 제거되었다. 아세트니트릴로 마쇄함으로써 화합물 117을 얻었다 (1.67 g, 84%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.93 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=7.3), 7.21 (d, 2H, J=7.3), 4.58 (q, 2H, J=7.0), 2.37 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 264.30 (M+1).

[0578] 실시예 118

[0579] 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 번호 118)의 합성

[0580] 하기 본 명세서에 기술된 절차에 따라 화합물을 합성하였다:

[0581] 1. 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (중간체 1)의 합성

[0582] 상업적 3-플루오로벤젠카르보티오아미드 (395 mg, 2.55 mmol) 및 디에틸 브로모프로판디오에이트 (435 μL, 2.55 mmol)를 마이크로파 바이알내 에탄올에서 (8 mL) 용해시켰다. 혼합물에 30분 동안 100°C에서 조사하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 아세트니트릴로 마쇄 후 황색 고체로서 에틸 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 얻었다 (476 mg, 70%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (br s), 7.76-7.69 (m,

2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.5), 1.40 (t, 3H, J=7.5); MS (ES¹⁺) m/z: 268 (M+1).

[0583] 2. 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산 (중간체 2)의 제조

[0584] 중간체 1 (476 mg, 1.78 mmol)을 디옥산 (5 mL)에서 용해시키고 2 mL의 수성 염산 (37%)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 가열하였다. 진공 하에 용매 제거 후 미가공 산물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복실산을 수득하였다 (0.315 g, 74%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.2 (br s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H); MS (ES¹⁺) m/z: 238 (M-1).

[0585] 3. 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (중간체 3)의 제조

[0586] 중간체 2 (130 mg, 0.54 mmol)를 건조 CH₂Cl₂ (10 mL)에서 용해시키고 1,1'-카르보닐디이미다졸 (135 mg, 0.81 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 기체 NH₃은 혼합물 내로 거품을 일으켰고 반응의 과정을 LC-MS 분석으로 모니터링하였다. 반응의 말에 혼합물을 감압 하에 농축시키고 아세톤으로 미가공 산물을 가루로 만들었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액으로서 CH₂Cl₂ / MeOH 95:5)으로 결과적 고체를 정제하였다. 백색 고체로서 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르복사미드를 얻었다 (101 mg, 78%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.25 (br s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H); MS (ES¹⁺) m/z: 239 (M+1).

[0587] 4. 2-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1,3-티아졸-5-카르보니트릴 (중간체 4)의 제조

[0588] 건조 CH₂Cl₂ (8 mL)내 중간체 3 (101 mg, 0.42 mmol)의 용액으로 50 mL 일구 둥근 바닥 플라스크를 채우고 트리클로로아세틸 클로라이드 (94 μL, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반 후 반응을 물 첨가 (8 mL)로 쿨칭하고 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집된 유기상을 소금물 (10 mL)로 세척하고, 건조 Na₂SO₄로 건조시키고 그리고 진공 내에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트 90:10)에 의한 정제는 옅은 황색 고체로서 중간체 4를 제공한다 (60 mg, 65%). ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.05 (br s), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H); MS (ES¹⁺) m/z: 221 (M+1).

[0589] 5. 2-(3-플루오로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올 (중간체 5)의 제조

[0590] 중간체 4 (60 mg, 0.27 mmol) 및 2 mL의 N-메틸피롤리돈/AcOH 5:2 v/v 용액으로 마이크로파 바이알을 채웠다. 이후 5.2 M 용액의 나트륨 아지드 (130 μL, 0.68 mmol)를 첨가하고 결과적 혼합물에 5분 동안 220 °C에서 조사하였다. 반응을 10 mL의 물로 쿨칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 재추출하였다. 결합된 유기층을 건조 Na₂SO₄로 건조시키고 진공 내에서 농축시켰다. 제조용 HPLC 정제 후 백색 고체로서 2-(3-플루오로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)-1,3-티아졸-4-올을 얻었다 (61 mg, 86%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.30 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H); MS (ES¹⁺) m/z: 264 (M+1).

[0591] 6. 5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-2-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-4-올 (화합물 118)의 제조

[0592] 10 mL의 아세토니트릴에서 용해된 중간체 5 (150 mg, 0.57 mmol)로 25 mL 일구 둥근 바닥 플라스크를 채웠다. 트리에틸아민 (79 μL, 0.56 mmol) 및 에틸 요오다이드 (91 μL, 1.14 mmol)를 용액에 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 아세토니트릴을 증발시키고 미가공물을 물로 희석시키고 그리고 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL)로 세척하였다. 결합된 유기층을 건조 Mg₂SO₄로 건조시키고 진공 내에서 농축시켰다. 2개의 결과적 N-에틸 레지오이성질체(regioisomer)를 제조용 HPLC로 분리시켰다. 옅은 황색 고체로서 화합물 1을 얻었다 (66 mg, 40%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.00 (br s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H),

7.66-7.58 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 4.75 (q, 2H, J=7.5), 1.50 (t, 3H, J=7.5); MS (ES⁺) m/z: 292 (M+1).

[0593] **실시예 119**

[0594] 시험관내 활성 평가

[0595] a. 인간 TRPM8을 발현하는 양성 클론의 클로닝(cloning), 서열화, 형질감염 및 선별

[0596] HEK293 세포에서 형광 칼슘 민감 염료를 이용한 기능 특성화 및 안정하고 순수한 클론 선별로써 FLIPR^{TETRA}에서 고속 처리 스크리닝(high throughput screening)을 허용하도록 최적화된, TRPM8 수용체 길항제의 식별을 위한 기능적인 세포-기반 어세이를 개발하였다.

[0597] TRPM8을 pcDNA3 포유류 발현 벡터의 다중 클로닝 부위 내로 클로닝하였고; 얻은 구조체 pcDNA3/hTRPM8은 완전히 서열 확증되고 HEK293 세포주의 형질감염을 위해 이용되었다. TRPM8 유전자로 안정하게 형질감염된 HEK293 세포를 최소 필수 배지에서 유지시켰다. 전기천공법으로써 pcDNA3/hTRPM8 벡터로 세포를 형질감염시키고 이후 10-15 일 동안 0.8 mg/ml G418을 함유한 배지로 선별하였다.

[0598] 항진제 및 길항제 둘 모두의 활성에 대해 HEK293/hTRPM8 세포주를 검사하는 데에 TRPM8 채널 참조 화합물로서 다음 상업적 화합물을 이용하였다:

[0599] 활성제: 멘톨 (SIGMA cat.# M2772) WS-3, (N-에틸-5-메틸-2-(1-메틸에틸) 사이클로헥산카르복스아미드) (SIGMA cat.# W345501)

[0600] 차단제: 캡사제핀 (SIGMA cat.# C191)

[0601] FLIPR 기기를 이용하여 실험 활동을 수행하였다.

[0602] 1 mM 멘톨 반응을 기반으로 FLIPR³⁸⁴에서 기능적 클론을 선별하였다. 2개의 최고 반응 클론을 선별하고 1 세포/웰의 세포 밀도에서 희석시키고 그리고 1 mM 멘톨과 함께 FLIPR³⁸⁴에서 분석하였다.

[0603] 칼슘-의존 형광 신호를 이용하여 참조 항진제인, 멘톨에 대한 반응에 대하여 TRPM8 수용체를 분석하였다.

[0604] 수용체 약물학을 확증하기 위하여 그리고 항진제 용량-반응 곡선 및 EC₅₀ 값을 결정하기 위하여 HEK/TRPM8 클론 상의 전압-고정 구성에서 패치 고정 기록을 또한 얻었다. 1.5-2.5 MΩ 저항을 갖는 화염-연마된 붕규산 유리 피펫 상에서 HEK293 세포를 실온에서 유지시켰고 약물 적용 후 전류를 기록하는 데에 이용하였다. 멘톨 적용은 선별된 HEK/hTRPM8 클론에서 용량-의존 내부 전류를 유도하였다 (계산된 EC₅₀ 값 = 58 μM). 형질감염되지 않은 HEK293 세포에서는 멘톨-유도 전류가 기록되지 않았다.

[0605] 멘톨 항진제 반응 상에서 캡사제핀 길항제 활성을 결정하기 위하여 그리고 다른 날의 실험을 통해 길항제 반응 안정도를 확증하기 위하여, 가변적인 농도의 길항제 (100 nM 내지 316 μM)의 존재시 FLIPR³⁸⁴에서 24시간 후 TRPM8의 선별된 클론을 분석하였다. 선별된 클론은 매우 양호한 안정도와 길항제 활성의 재현성을 보였다 (계산된 IC₅₀ 값 = 20 μM).

[0606] 요약하자면, 최적의 클론은 다음에 대해 특성화되었다: 1- 약물학: 상이한 실험에 걸쳐 항진제 EC₅₀ 및 길항제 IC₅₀ 측정;

[0607] 2- 최적 세포 밀도 및 접종(seeding) 시간;

[0608] 3- DMSO 민감도;

[0609] 4- 리간드 안정도;

[0610] 5- 패치 고정 분석.

[0611] b. TRPM8 길항제의 식별을 위한 스크리닝 준비

[0612] 리간드로서 다음 상업적 화합물을 이용하였다:

- [0613] 활성제: 냉각제 10 (Takasago CAS N. 87061-04-9)
- [0614] 차단제: 캡사제핀 (SIGMA cat # D_5879)
- [0615] FLIPR^{TETRA} 기기를 이용하여 실험 활동을 수행하였다.
- [0616] TRPM8 유전자로 안정하게 형질감염된 HEK293 세포를 최소 필수 배지에서 유지시켰다.
- [0617] 384 웰 미량역가 평판 포맷에서 Ca²⁺ 이동-의존 형광 신호를 이용하여 화합물의 라이브러리에 대한 반응에 대하여 TRPM8 세포주를 분석하였다. ICCD 카메라와 함께 FLIPR^{TETRA} (MDC)를 이용하여 분석을 수행하였다.
- [0618] 어세이 실험은 3가지 미량역가 평판의 이용과 관련되었다:
- [0619] 1. 염료와 함께 로딩된 세포를 함유하고 다음과 같이 준비된 **어세이 평판**:
- [0620] 세포를 완전 배지 (25 µl/웰)내 폴리-D-리신 코팅된 384 웰 미량역가 평판에 15000 c/웰로 접종하였다.
- [0621] 접종 후 24시간에, 세포 평판을 미세평판 세척기의 Tyrode 어세이 완충제로 세척하고 10 µL의 Tyrode 어세이 완충제를 각각의 웰에 남겨두었다.
- [0622] 이후 CyBi®-Well 피펫터로 10 µL/웰의 Fluo-4 NW 염료 용액을 세포에 로딩하였다. Fluo4-NW 염료 (Molecular Probes cat. #F36206, 성분 A)의 병 각각을 8mL의 Tyrode 어세이 완충제로 재현탁시키고 100 µL의 수용성 프로베네시드 (MolecularProbes cat.#F36206, 성분 B)로 보충하였다.
- [0623] 염료 로딩된 세포 평판을 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다.
- [0624] 2. 희석된 검사 화합물을 함유하고, 다음과 같이 나타낸, **화합물 희석 평판** (도 1):
- [0625] 칼럼 1: 어세이 완충제와 DMSO 0.5% 최종을 함유한 웰
- [0626] 칼럼 2: 일차 주사에서의 최대 신호 대조 (최대 반응: EC₁₀₀에서의 냉각제 10, 100 µM)와 일차 주사에서의 최소 신호 대조 (어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종)가 번갈아 나타나는 웰;
- [0627] 칼럼3-22: 어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종을 함유한 웰. 이들 웰에 검사되어야 하는 화합물이 3x 농도로 첨가되었다.
- [0628] 칼럼 23: 어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종에서 이차 주사에서의 최대 신호 대조 (어세이 완충제)와 이차 주사에서의 최소 신호 대조 (길항제 캡사제핀 IC₁₀₀, 50 µM)가 번갈아 나타나는 웰;
- [0629] 칼럼 24: 어세이 완충제와 0.5% DMSO 최종내 50 µM, 25 µM, 6.25 µM, 3.15 µM, 1.56 µM, 780nM, 309nM의 최종 농도에서 이중으로 8 가지 농도의 캡사제핀 (길항제)를 함유하는 웰.
- [0630] 3. EC80에서의 항진 냉각제 10을 함유하고, 다음과 같이 나타낸, **활성제 평판** (도 2):
- [0631] 칼럼 1: 어세이 완충제내 100 µM, 31.6 µM, 10 µM, 3.16 µM, 1 µM, 316nM, 100nM, 31.6nM의 최종 농도에서 이중으로 8 가지 농도 용량 반응에서의 냉각제 10 (항진제);
- [0632] 칼럼 2-24: 어세이 완충제내 EC₈₀에서의 냉각제 10 (항진제) (3 배 농축된, 20 µM 최종).
- [0633] 다음 단계를 포함하는 절차에 따라 검사를 수행하였다:
- [0634] 1. 화합물 평판의 웰에 함유된 샘플을 FLIPR^{TETRA}로 어세이 평판의 상응하는 웰에 첨가하였고, 따라서 어세이 평판의 세포에 대해 3x 농도로 검사 화합물의 칼럼 3-22내 첨가를 야기하였다. 어세이 웰에서 혼합 단계를 수행하지 않았고 방출된 형광 신호를 300초 동안 기록하였다.
- [0635] 2. 활성제 평판의 웰에 함유된 샘플을 FLIPR^{TETRA}로 어세이 평판의 상응하는 웰에 첨가하였고, 따라서 검사 화합물뿐만 아니라 항진제 화합물의 어세이 평판의 칼럼 3-22내 첨가를 야기하였다. 방출된 형광 신호를 180초 동안 기록하였다.
- [0636] 칼럼 1, 2, 23 및 24를 대조로서 이용하였다. 특히: "일차 주사에서의 최대 신호 대조"는 EC₁₀₀에서의 냉각제 10 항진제 반응을 나타내고, "이차 주사에서의 최대 신호 대조"는 사전-주사된 어세이 완충제의 존재에서 EC₈₀에서

의 항진제 (10 μM)를 나타내고, "일차 주사에서의 최소 신호 대조"는 어세이 완충제 주사와 부합하고 그리고 "이차 주사에서의 최소 신호 대조"는 IC₁₀₀ 에서의 사전-주사된 참조 길항제 캡사제핀 (50 μM)의 존재에서 EC₈₀ 에서의 항진제 (20 μM)를 나타낸다.

- [0637] 도 3은 표 IV의 모든 화합물로 얻은 전형적인 역학 반응 그래프를 나타낸다.
- [0638] 표적 활성 (TA) 단계 동안에, EC₈₀에서의 참조 항진제의 주사는 CA내 어세이 완충제가 사전 주사되었던 최대 신호 대조 웰에서 형광 신호의 증가를 제공하는 반면, 참조 저해제 캡사제핀의 사전 투여 때문에 최소 신호 대조 웰에서는 반응이 완전하게 저해되었다.
- [0639] 어세이의 목표는 TRPM8 활성의 길항제를 찾기 위함이며; 이 목표를 위하여 TA 단계 동안 형광 신호의 변화를 측정하였다.
- [0640] 여러 가지 파라미터를 컴퓨터 처리하고 분석하였다 (Z' 인자, 평판 간의 가변성, 평판내 가변성, 그날 그날의 (Day to Day) 가변성, 길항제 용량 반응 및 IC₅₀ 측정, 항진제 용량 반응 및 EC₅₀ 측정).
- [0641] 길항제 용량 반응 및 IC₅₀ 측정에 관하여, 캡사제핀 (참조 길항제)을 대조로서 포함시키고 어세이된 모든 화합물의 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [0642] 화합물 1-118을 검사하였고 모두 < 30 μM 의 IC₅₀ 값을 보여주었고; 특히, 화합물 번호 1, 2, 5, 8, 9, 27, 36, 41, 43, 67, 68, 70, 83, 84는 IC₅₀ 값이 < 10 μM 으로 특성화되었으며; 화합물 번호 10과 45는 각각, IC₅₀ 값 = 1 μM 및 0.0002 μM 을 보여주었다.
- [0643] c. 칼슘 유입 어세이
- [0644] TRPM8 길항제로서 작용하는 화합물 번호 10과 45의 능력을 또한, 칼슘 유입 어세이로 평가하였다. 다음 실험 절차를 이용하여 TRPM8에서 화합물 10, 45 및 118의 7가지 농도 (0.00001, 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 및 10 μM)의 효과를 평가하였다.
- [0645] 양성 대조 항진제로서, 채널을 멘틀로 활성화시켰고, 이 신호를 저해하는 검사 화합물의 능력을 시험하고 양성 대조 길항제, 2-APB (상세 화합물 입력(inserire dettagli compost))와 비교하였다. 양성 대조 항진제 (10 μM 멘틀)의 존재시 유발된 신호는 100%로 설정하였고 양성 대조 길항제 (200 μM 2-APB)의 존재시 신호는 0으로 설정하였다. 화합물 10, 45 및 118의 pIC₅₀ 값은 각각, 9.7, 6 및 7.7이었다. 검사 화합물 평균이 양성 대조 항진제 평균에서 3 이상 떨어진 표준 편차였다면 값은 유의한 것으로 간주되었다.
- [0646] **실시예 120**
- [0647] 생체내 활성 평가
- [0648] a. 등용성 방광 모델
- [0649] 우레탄으로 암컷 쥐를 마취시켰다. 요관을 결찰하고 절단하였다. 요도관을 통해 요도 결찰용 실 앞의 방광 내로 카테터를 삽입하였다. 처음 세 번은 5분 마다 0.1 mg의 화합물 번호 10 또는 45를 함유한 100 μL 의 솔루트/NMP (2:1 w/w) 용액으로 또는 100 μL 의 비히클로, 그 다음 주기적인 방광 수축 (RBC)이 발생될 때까지 5분 마다 100 μL 의 식염수로 방광을 채웠다. 3mL의 최대 용적을 주입하였다. RBC 등장 후 1시간 30분 동안 방광내 압력이 수반되었다. 각각의 군에 대하여, 전체 기간 동안 역치 용적 (TV), 배뇨 빈도 (MF) 및 배뇨의 크기 (AM)를 측정하였다. 화합물 10으로 처리된 군에서 역치 용적 (TV)는 1.5 mL의 용적에 도달하는 용매로 처리된 군과 비교하여 유의하게 증가된 반면, 비히클 군에서는, 0.7±0.09 mL의 평균 용적으로 RBC가 모든 쥐에서 발생되었다. 화합물 10은 AM이 변화하지 않았다. 총 MF (90분 동안 측정됨)에서 어떠한 효과도 관찰되지 않았다.
- [0650] 등용성 모델에서 두 분자 모두, 주기적인 방광 수축 및 배뇨 빈도를 저해하는 것에서의 유의한 효능을 보여주었다. 특히, 화합물 10 (10 mg/kg i.v.)으로 전신 처리는 실험의 첫 번째 30분 내에 배뇨 빈도 (MF)를 약 36% 유의적으로 감소시켰다. 반면에, 방광내 경로로 2.3 mg/쥐가 투여될 때, 화합물 10은 식염수로 방광을 채움으로써 유도된 지속적인 RBC를 완전히 무효화시켰다. 추가로, 화합물 10 (2.3 mg/쥐) 및 화합물 45 (0.3 mg/쥐)는 비히클 군의 0.7±0.9 mL 용적과 비교할 때 더 높은 용적의 1.5-3.0 mL에 도달하는, 역치 용적 (방광 수용력과 동일함)을 유의적으로 증가시켰다. 두 화합물 모두, 기저 값과 비교할 때 배뇨의 크기 (AM)를 변화시키지 않았으며,

이는 그들이 원심성 경로에 어떠한 영향도 없이 배뇨 유입의 구심 팔에 대하여 선별적이라는 점을 제시한다.

[0651]

b. 통증의 만성 수축 모델 -화합물 10과 45

[0652]

수컷 스프라그-다우리(Sprague-Dawley) 쥐를 이용하였다. 펜토바르비탈 마취 하에, 좌골 신경을 허벅지-중간 수준으로 노출시켰다 (Bennett GJ et al Pain. 33: 87-107, 1988). 4개의 결찰용 실을 왼쪽 뒷다리의 좌골 신경 주변에 느슨하게 묶어 신경 손상으로 인한 통증의 증대를 유도하였다. 수술 후 18일에 8개의 수공 폰 프레이 모노필라멘트(von Frey monofilament) (0.4, 0.6, 1, 2, 4, 6, 8 및 15 g) 세트를 이용하여 기계적 이질통을 평가하고 기저 반응을 기록하였다.

[0653]

제19일에, 체중을 기록하고 화합물 10과 45를 10 mg/kg의 용량으로 i.v. 경로로 투여하였다. 투여 후 60, 120 및 180 분에, 발 회피 역치(Paw Withdrawl Threshold (PWT))의 평가로 기계적 이질통을 검사하고 다음 식에 따라 최대 가능 효과(Maximum Possible Effect (MPE)) %를 계산하였다:

(검사의 Log PWT-기초 프리드러그(predrug)의 avg Log PWT)

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{-----}}{\text{-----}} * 100$$

(Log (15)- 기초 프리드러그의 avg log PWT)

[0654]

[0655]

처리 1일 전 그리고 투여 후 2시간에 기계적 이질통을 검사하였다. 비히클 대조와 검사 화합물 처리 군 사이의 비교를 위해 일원분산분석(One-way ANOVA), 그 다음 던네트(Dunnett) 검사를 적용하였다. *p<0.05는 유의한 것으로 간주된다.

[0656]

화합물 10과 45는 CCI 랫트에 투여-후 2시간에 유의한 항-이질통 활성을 보여주었다 (도 4를 참고).

[0657]

실시예 121

[0658]

화합물 118에 대한 생체내 활성 평가

[0659]

통증의 만성 수축 모델

[0660]

동물

[0661]

수컷 위스타(Wistar) 쥐 (220-250 g, Harlan Italy)를 이용하였다 (n=60). 이용하기 전에 적어도 1주 동안 제어된 온도 (22±1°C), 습도 (60±10%) 및 빛 (하루 12시간)이 있는 공간에 동물을 넣어두었다. 쥐를 무작위 모의, 대조 그리고 처리 군으로 나누었으며; 군 당 10마리의 동물을 이용하였다. 모든 동물 실험은 유럽 연합 의회 (1986년 11월 24의 지침, 86/609/ECC)내 이탈리아 (1992년 1월 27일의 D.L. no.116) 및 관련 지침서를 준수하였다.

[0662]

약물 처리

[0663]

화합물 118 (10 mg/kg; 5 mg/ml; 0.5 ml/iv/쥐)을 10% 솔루톨-HS15 및 N-메틸피롤리돈 (NMP) (솔루톨:NMP 2:1 w/v)에서 용해시키고 좌골 신경 결찰 후 제3일, 제7일, 제14일에 90% 인산 완충 식염수 (PBS) 1X를 투여하였다. 투여 후 1 및 3시간에 항이질통 효과를 평가하였다. 대조 동물은 비히클을 단독으로 받았다 (0.5 ml/iv/쥐; 10% 솔루톨-NMP 및 90% PBS).

[0664]

신경병증성 통증의 만성 수축 손상 (CCI) 모델

[0665]

Bennett 및 Xie에 의해 기술된 방법에 따라 좌골 신경의 결찰로 신경병증성 통증 행동을 유도하였다 [Bennett G.J. and Xie Y.K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, (1988) 33:87-107]. 간단하게, 쥐를 마취시키고 (100 mg/kg 케타민 및 10 mg/kg 자일라진 i.p.) 그리고 대퇴이두근을 통한 비절개박리로 허벅지 수준에서 왼쪽 좌골 신경을 노출시켰다. 좌골의 삼중분기점(trifurcation)에 인접하게, 약 12 mm의 신경이 인접 조직으로부터 유리되었고 이 주변을, 신경외막 순환을 보존하기 위해 약 1mm 간격을 두고 4개의 결찰용 실로 느슨하게 묶었다. 따라서 영향 받은 신경의 길이는 6-8 mm였다. 동물이 회복되도록 하고 수술 다음날 이용하였다. 모의 동물은 수술되었지만 결찰되지 않은 쥐를 나타낸다.

[0666] **기계적 이질통**

[0667] 기계적 이질통의 느낌 또는 발달에서의 변화에 대해 평가하기 위하여, Dynamic Plantar Aesthesiometer (DPA, Ugo Basile, Italy)를 이용하여 촉각 자극에 대한 민감도를 측정하였다. 동물이 자유롭게 걸을 수는 있지만, 점프는 할 수 없는, 플라스틱 돔으로 덮은 금속 망 바닥으로된 챔버에 결찰된 동물을 두었다. 이후 뒷발의 중간-발바닥 피부에 기계적 자극을 전달하였다. 컷-오프(cut-off)는 50 g으로 고정되었고, 증가하는 힘 비율 (뒷발로 서있는 기간)은 20초로 정해졌다. DPA는 발을 움추리는 힘 그리고 움추림 잠복기를 자동으로 기록한다. 각각의 발을 세션 당 두 번 검사하였다. 이 검사는 환경과 실험 절차에 대한 순응 기간만 필요할 뿐 임의의 특별한 사전-훈련을 요구하지 않는다. 결찰 전 (제0일) 및 그다음 결찰 후 제3일, 제7일, 제14일에 동측성 (결찰됨) 및 대측성 (결찰되지 않음) 발에서 검사를 수행하였다.

[0668] **냉각 이질통**

[0669] 발의 배측 표면에 아세톤의 도포 후 발 움추림 반응의 횟수로 발의 저온 민감도를 측정하였다. 쥐가 금속 망 위에 서있는 동안 가는 폴리에틸렌 튜브에 연결된 주사기로 결찰된 발의 배측 표면에 아세톤의 액적 (15-20℃)을 도포하였다. 발의 배측 표면에 아세톤을 바른 후, 빠른 발 움추림 반응은 냉각 이질통의 징후로서 간주되었다. 처리 전 날짜 (제2일, 제6일 및 제13일)에 기저 반응을 측정하였다. 데이터는 대략 5분 간격으로 수행된 3회 측정의 평균±SEM을 나타낸다.

[0670] **통계적 분석**

[0671] 모든 데이터는 평균±SEM으로서 나타난다. 데이터의 분석은 GraphPad Prism 4.01을 이용하여 수행하였다. 다중 비교를 위해 이원분산분석(two-way ANOVA) 그 다음 본페로니(Bonferroni) 검사로 적절히 통계 분석을 수행하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

[0672] **결과**

[0673] 신경-유도된 손상 후 제7일에 화합물 118 (10mg/kg)의 정맥내 투여는 투여-후 1시간에 냉각 및 기계적 이질통을 유의적으로 약화시켰다. 얻은 결과는, 예상한 대로, 기계적 자극과 비교하여 저온 자극에 대해 화합물 1의 더 높은 활성을 나타내었다 (각각, 26%의 저해 및 39%의 저해).

[0674] 수술 후 제 14일에, 화합물 118의 저해 활성은, 기계적 자극에서의 저해는 관찰할 수 없었지만, 저온 자극에서 투여-후 1시간에 여전히 통계적으로 유의하였고 (52%의 저해); 대조적으로, 참조 화합물은 냉각 및 기계적 이질통 둘 모두에 미치는 통계적으로 유의한 저해 효과를 유지시켰다 (투여 후 1시간에 각각 51% 및 26%).

[0675] **실시예 122**

[0676] 선별성 분석

[0677] 본 연구의 목적은 방사성 결합 어세이를 이용하여 HEK293 또는 CHO 세포에서 발현되는 클로닝된 인간 GPCR (G-단백질 결합 수용체)에 미치는 화합물 10과 45의 시험관내 효과를 평가하기 위함이다 (화합물 농도=10 μ M).

[0678] 각각의 실험에 대해 3번의 반복실험을 수행하였다.

[0679] 각각의 어세이를 위하여, 적절한 참조 화합물의 농도-반응 곡선을 각각의 실험에서 수행하였다. 미세평판 섬광 베타-계수기 TopCount NXT (PerkinElmer)에 의한, 섬광 각테일 Microscint 20 (PerkinElmer)의 첨가 후 샘플 방사능 함량을 측정하였다. 베타 계수기로 피가된 분 당 원자핵 붕괴는 감마 계수기를 이용하여 발견된 것들보다 약 15배 더 높았다. 데이터는 대조 결합값의 백분율 (%B)로서 발견되고 검사 화합물 저해는 10 μ M에서 %B < 75%일 때 유의한 것으로 간주되었다.

[0680] [표 I]

수용체	화합물 10 (%B)	화합물 45 (%B)
인간 무스카린성 M ₂ 수용체	90	96
인간 무스카린성 M ₃ 수용체	98	95
인간 아드레날린성 β ₁ 수용체	82	90.53
인간 아드레날린성 β ₂ 수용체	88	93
인간 아드레날린성 α _{1A} 수용체	100	96
인간 아드레날린성 α _{2A} 수용체	100	100
인간 세로토닌성 5-HT _{1A} 수용체	100	100
인간 히스타민 H ₁ 수용체	99.3	100
인간 히스타민 H ₂ 수용체	90	93.2
인간 칸나비노이드 CB ₂ 수용체	102	86.7
인간 브라디키닌 B ₁ 수용체	91	99.6
인간 도파민 D _{2S} 수용체	100	100
인간 도파민 D ₃ 수용체	87	97.2

[0681]

[0682] 표 I에서 언급된 것이 가능한 바와 같이, 두 화합물 모두, 통증 제어에 관여된 것으로 잘 공지된 다양한 선별 GPCR (무스카린성 M₃, CB₂, BK₁, 알파 및 베타 아드레날린성을 포함)과 대비하여 결합을 나타내지 않았다. 이들 데이터는 화합물 10, 45, 및 118 그리고 일반적으로 본 발명의 모든 화합물의 관찰된 생체내 효능이 TRPM8 차단에 매우 의존한다는 점을 뒷받침한다.

[0683] 잠재적인 선별성 사안을 더욱 구체적으로 다루기 위하여, 침해수용(nociception)에 관여하는, TRPV1 및 TRPV4 이온 채널에 대한 10, 45 및 118 에 대해 카운터어세이(counterassay)를 수행하였다 (Jhaveri MD, et al 2005. *Eur. J. Neurosci.* 22 (2): 361-70, Brierley SM et al, 2008, *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2059-69.).

[0684] TRPV1의 길항제로서 작용하는 각각의 검사 화합물의 능력을 칼슘 유입 어세이로 평가하였다. 양성 대조 항진제 (0.1 μM 캡사이신)의 존재시 유발된 신호는 100%로 설정하였고 길항제 (5 μM 루테늄 레드)의 존재시 신호는 0으로 설정하였다. 검사 항목의 정상화된 저해 %는 아래 표에 나타난다. 검사 항목 평균이 양성 대조 항진제 평균에서 3 이상 떨어진 표준 편차였다면 값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0685] 동시에, TRPV4의 길항제로서 작용하는 각각의 검사 화합물의 능력을 칼슘 유입 어세이로 평가하였다. 양성 대조 항진제 (10 μM GSK1016790A)의 존재시 유발된 신호는 100%로 설정하였고 길항제 (5 μM 루테늄 레드)의 존재시 신호는 0으로 설정하였다. 검사 항목의 정상화된 저해 %는 아래 표에 나타난다. 검사 화합물 평균이 양성 대조 항진제 평균에서 3 이상 떨어진 표준 편차였다면 값은 유의한 것으로 간주되었다 (즉, 평판 1의 경우 31.70%보다 크게 저해 그리고 평판 2의 경우 24.60%보다 크게 저해).

[0686] [표 II]

화합물 (10 및 1 μ M)	검사 농도	정상화된 저해 % (TRPV1)	정상화된 저해 % (TRPV4)
10	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9
45	1	3.1	5.1
	10	6.3	3.1
118	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9

[0687]

[0688] 데이터는 TRPV1 및 TRPV4 둘 모두에 대한 분자 10, 45 및 118의 큰 선별성을 강하게 강조하며, 따라서 그들의 선별적인 작용 메커니즘을 확인한다.

[0689] 실시예 123

[0690] ADME 평가

[0691] 화합물 10과 45의 약동학적 프로필을 평가하였다. 결과는 표 III에서 요약된다.

[0692] [표 III]

화합물 10								
Log D	10 μ M 에서 CYP (저해 %)		10 μ M 에서 hERG 결합	1 μ M 에서 마이크로솜 안정도 (잔존 %)		t _{1/2} i.v. 쥐 (분)	혈장 단백질 결합 (10 μ M 에서 %)	
	1.59	1A2		<5	효과 없음		쥐	4
2C9		<5	5					
2C19		<5	인간	5		인간	97	
2D6		<5						
3A4		<5						
화합물 45								
Log D	10 μ M 에서 CYP (저해 %)		10 μ M 에서 hERG 결합	10 μ M 에서 마이크로솜 안정도 (잔존 %)		t _{1/2} i.v. 쥐 (분), F(%)	혈장 단백질 결합 (10 μ M 에서 %)	
	2.7	1A2		<5	효과 없음		쥐	9
2C9		<5	5					
2C19		<5	인간	1		0	인간	99

[0693]

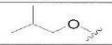
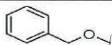
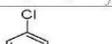
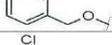
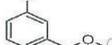
[0694] 3개의 모든 분자는 10 μ M의 최대 농도에서 임의의 인간 사이토크롬 이소폼에 대하여 어떠한 효과도 나타내지 않으며, 따라서 잠재적인 약물-약물 상호작용을 배제한다.

[0695] 추가로, hERG 채널에 대한 어떠한 효과도 관찰되지 않았으며, 따라서 임상 개발 동안 잠재적인 심장독성 영향을

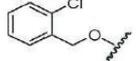
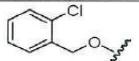
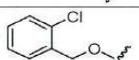
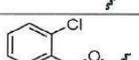
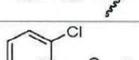
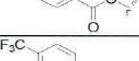
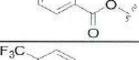
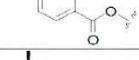
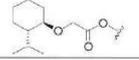
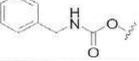
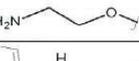
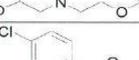
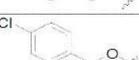
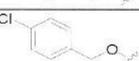
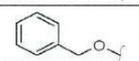
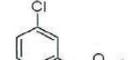
배제하였다.

[0696] 화합물 10과 118의 낮은 logD 값들은 특히 비뇨기 질환의 치료에서 ip, iv 및 i ves 적용이 요구될 때, 그들을 특별히 적합하게 한다. 동시에, 상대적으로 높은 혈장 반감기 (4시간) 및 높은 경구 생체이용률 (F= 60%)은 이를 염증성 및 신경병증성 통증과 같은, 만성 질병의 치료를 위한 이상적인 후보자로 만들 수 있었다.

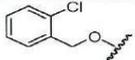
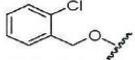
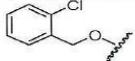
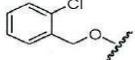
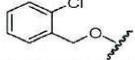
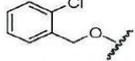
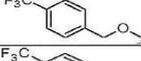
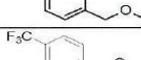
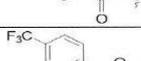
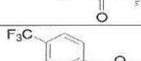
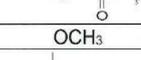
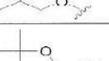
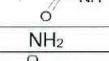
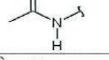
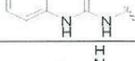
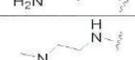
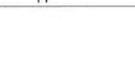
[0697] [표 IV]

화합물	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -Cl
2	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
3	S	OH	COOH	H	<i>m</i> -F
4	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -F
5	S	OH	COOCH ₃	H	H
6	S	OH	COOCH ₃	2-F	4-F
7	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
8	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
9	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
10	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
11	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
12	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	
13	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂
14	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
15	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
16	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-F-C ₆ H ₅)
17	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
18	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-F-C ₆ H ₅)
19	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-F-OCH ₂ C ₆ H ₅)
20	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(4-F-OCH ₂ C ₆ H ₅)
21	S	F ₃ CSO ₂ O	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
22	S	OCH ₃	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
23	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
24	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
25	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
26	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
27	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
28	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
29	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃

[0698]

30	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
31	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
32	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - F
33	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
34	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - Cl
35	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
36	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
37	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> - F
38	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
39	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - CH ₃
40	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
41	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
42	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - Cl
43	S		COOH	H	<i>p</i> - CH ₃
44	S		COOH	H	H
45	S		COOH	H	<i>p</i> - Cl
46	S		COOH	H	<i>m</i> - Cl
47	S		COOH	H	H
48	S		COOH	H	<i>m</i> - F

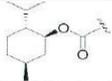
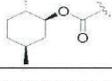
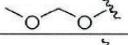
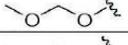
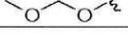
[0699]

49	S		COOH	H	H
50	S		COOH	H	<i>p</i> -F
51	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
52	S		COOH	H	<i>m</i> -Cl
53	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
54	S		COOH	H	<i>m</i> -F
55	S		COOH	H	H
56	S		COOH	H	<i>m</i> -F
57	S		COOH	H	H
58	S		COOH	H	<i>m</i> -F
59	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
60	S	OCH ₃	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
61	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
62	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
63	S	NH ₂	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
64	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
65	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
66	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
67	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
68	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl

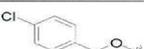
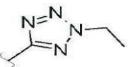
[0700]

69	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
70	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
71	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
72	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
73	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
74	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
75	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
76	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
77	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
78	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
79	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
80	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
81	S		COOH	H	<i>m</i> -F
82	S		COONa	H	<i>m</i> -F
83	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃
84	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
85	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
86	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃
87	S		COONa	H	<i>m</i> -F
88	S		COONa	H	<i>m</i> -F

[0701]

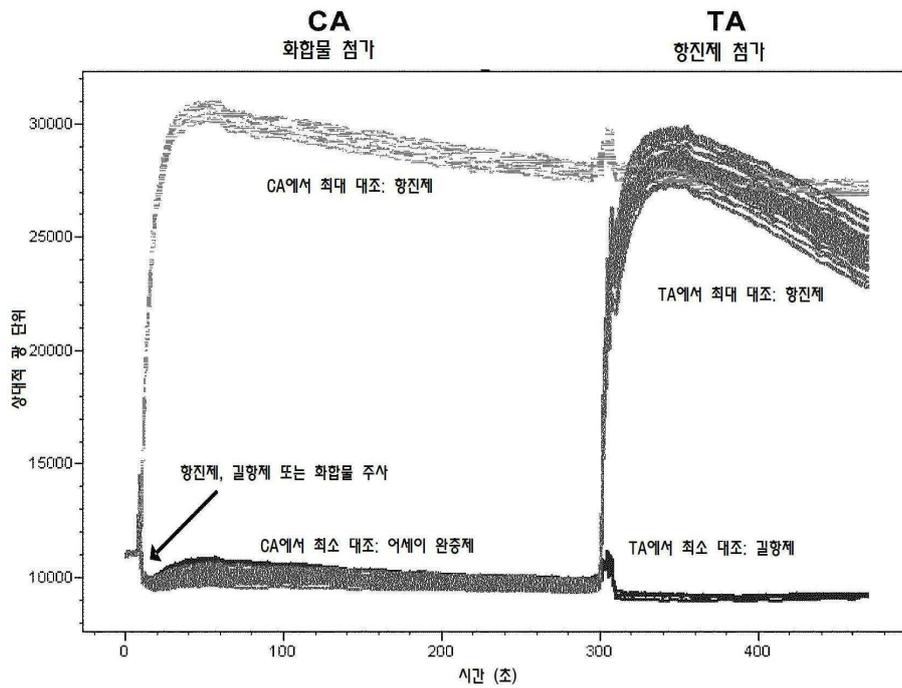
89	S			H	<i>p</i> -CH ₃
90	S	OH		H	<i>p</i> -CH ₃
91	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
92	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
93	S		C(O)NH ₂	H	<i>p</i> -Cl
94	S		CN	H	<i>p</i> -Cl
95	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
96	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
97	S	OH		H	<i>m</i> -F
98	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
99	S	OH		H	<i>m</i> -F
100	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
101	S	OH		H	<i>m</i> -F
102	S			H	<i>m</i> -F
103	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
104	S	OH		H	<i>m</i> -F
105	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
106	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
107	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
108	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H

[0702]

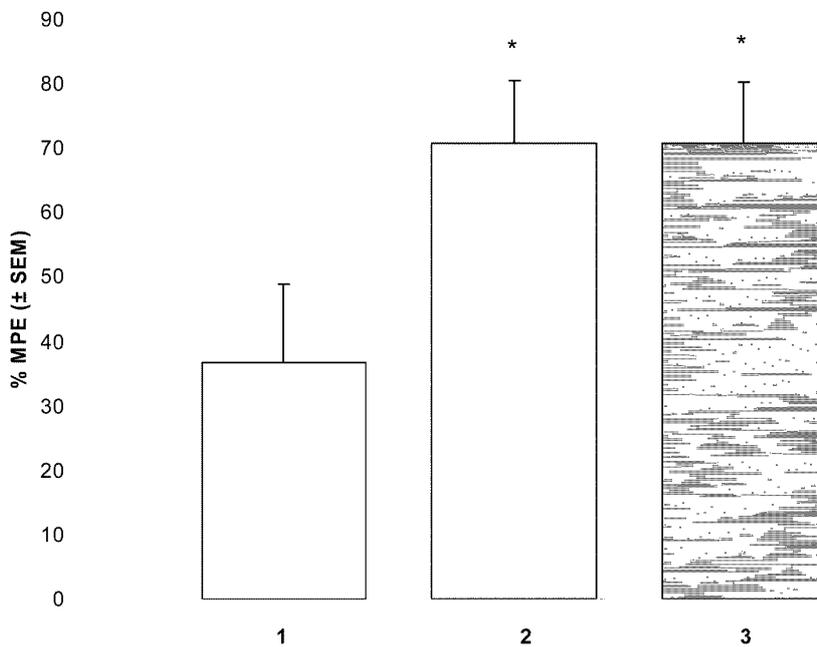
109	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
110	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
111	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
112	O		COOH	H	H
113	O		COOH	H	<i>m</i> -F
114	O		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
115	O	OH		H	<i>m</i> -F
116	O			H	<i>m</i> -F
117	S	OCOCH ₂ CH ₃	OH	H	<i>p</i> -CH ₃
118	S	OH		H	<i>m</i> -F

[0703]

도면3



도면4



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9항

【변경전】

OR5, 여기서 R5는 H, 벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일에서 선택됨; 그리고 CH2-CH2NH2; 및

【변경후】

OR5, 여기서 R5는 H, 벤질, (클로로)벤질, (트리플루오로메틸)벤조일, CH2-CH2NH2에서 선택됨; 및