

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 413/10
C07D 213/42
C07D 213/24
C07D 403/12

(11) 공개번호 10-2005-0033660
(43) 공개일자 2005년04월12일

(21) 출원번호	10-2005-7003550	(87) 국제공개번호	WO 2004/019868
(22) 출원일자	2005년02월28일		
번역문 제출일자	2005년02월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/026628	(87) 국제공개일자	2004년03월11일
국제출원출원일자	2003년08월25일		

(30) 우선권주장 60/406,742 2002년08월29일 미국(US)

(71) 출원인 머크 앤드 캄파니 인코포레이티드
미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자 쿠덕 스코트 디
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
우드 마이클 알
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
보크 마크 지
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

(74) 대리인 김영관
홍동오

심사청구 : 없음

(54) N-바이아릴메틸 아미노사이클로알칸카복스아미드 유도체

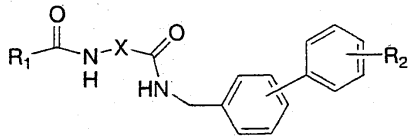
명세서

배경기술

본 발명은 아미노사이클로알칸카복스아미드 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 브라디키닌 길항제 또는 역 효능제인 아미노사이클로알칸카복스아미드 화합물에 관한 것이다.

브라디키닌("BK")은 급성 및 만성 통증 및 염증을 수반하는 병리생리학적 과정에서 중요한 역할을 수행하는 키닌이다. 다른 키닌과 같이, 브라디키닌(BK)은 키니노겐으로 명명된 혈장 및 조직 전구체 상의 칼리크레인 효소의 촉매 작용에 의해 생산되는 자가약물(autacoid) 펩티드이다. BK의 생물학적 작용은 B1 및 B2로 명명된 적어도 2개의 주요 G-단백질-커플링된 BK 수용체에 의해 매개된다. 일반적으로, B1 수용체가 아닌, B2 수용체는 정상 조직에서 발현되며, 염증, 조직 손상 또는 세균 감염이 급속히 B1 수용체 발현을 유도할 수 있다고 여겨진다. 이 때문에 B1 수용체가 특히 매력적인 약물 표적이 된다. 통증 및 염증의 통제에 있어서, 키닌, 특히 BK의 추정상의 역할은 강력하고 선택적인 BK 길항제를 발생시키는 자극을 제공하는 것이다. 최근 수년간, 진통 및 항-염증 특성을 갖는 유용한 치료제가 BK 수용체 경로를 통해 매개되는 질병을 완화시킬 수 있다는 기대를 가지고 이러한 노력이 강조되어 왔다[참조 문헌: 예를 들면, M.G. Bock and J.Longmore, Current Opinion in chem. Biol., 4:401-406(2000)]. 따라서, 브라디키닌 수용체의 활성을 차단하거나 역전시키는 데 효과적인 신규한 화합물이 필요하다. 이러한 화합물은 통증 및 염증의 통제에 유용할 뿐만 아니라, 브라디키닌에 의해 매개된 질병 및 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있으며; 추가로, 이러한 화합물은 또한 연구 도구(생체내 및 시험관내)로서 유용하다.

공개된 캐나다 특허원 제2,050,769호에는 안지오텐신 II 길항제의 제조 중의 중간체인 하기 화학식의 화합물이 기재되어 있다.



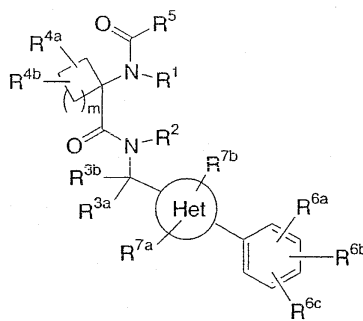
발명의 요약

본 발명은 브라디키닌 길항제 또는 역 효능제인 바이아릴 사이클로알칸카복스아미드 유도체, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 치료제로서 이들을 사용하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Het는 피리미디닐 또는 피리딜, 또는 이의 N-옥사이드이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로, 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로, 수소 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되고;

R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 할로젠, 및 할로젠, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d, 및 NR¹R²로 부터 선택된 1 내지 4 개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되거나, 또는

R^{4a} 및 R^{4b}는 이들 둘다에 결합된 탄소 원자와 함께 엑소-사이클릭 메틸렌을 형성하고, 이때 이는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알킬옥시로부터 선택된 1 내지 2개의 그룹으로 임의로 치환되며;

R⁵는 (1) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bC(O)₂R^a, C(O)NR^bR^c, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, (2) 할로젠, 니트로, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개 그룹으로 임의로 치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬, (3) C₃₋₆ 알킬닐, (4) 하이드록시메틸로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, (5) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, C(O)₂R^a, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 (CH₂)_k-아릴 (여기서, 아릴은 페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐 및 나프틸로부터 선택된다), (6) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 할로-알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 (CH₂)_k-헤테로사이클 {여기서, 헤테로사이클은 (a) N, O 및 S로부터 선택된 환 이종원자, 및 임의로 3개 이하의 추가적 환 질소 원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환 (여기서, 환은 임의로 벤조-융합된다); (b) 1 내지 3개의 환 질소 원자를 함유하는 6-원의 헤테로방향족 환 및 이의 N-옥사이드 (여기서, 환은 임의로 벤조-융합된다); 및 (c) 테트라하이드로푸라닐, 5-옥소테트라하이드로푸라닐, 2-옥소-2H-피라닐, 및 6-옥소-1,6-디하이드로피리다지닐로부터 선택되는 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된다}, (7) C(O)₂R^a, (8) C(O)NR^bR^c, 및 (9) NR^bCO₂R^a로부터 선택되고;

R^{6a}는 (1) 할로젠, 니트로, 시아노, COR^a, CO₂R^a, C(O)NR^bR^a, OR^a, OC(O)R^a, SR^a, SO₂R^d, S(O)R^d, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bSO₂R^d, 및 NR^bCO₂R^a로 부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₈ 알킬, (2) C₃₋₈ 사이클로알킬, (3) CO₂R^a로 임의로 치환되는 C₂₋₈ 알케닐, (4) 할로젠, (5) 시아노, (6) 니트로, (7) NR^bR^c, (8) NR^bC(O)R^a, (9) NR^bCO₂R^a, (10) NR^bC(O)NR^bR^c, (11) NR^bC(O)NR^bCO₂R^a, (12) NR^bSO₂R^d, (13) CO₂R^a, (14) COR^a, (15) C(O)NR^bR^c, (16) C(O)NHOR^a, (17) C(=NOR^a)R^a, (18) C(=NOR^a)NR^bR^c, (19) OR^a, (20) OC(O)_kR^a, (21) S(O)_kR^d, (22) SO₂NR^bR^c, 및 (23) 임의로 치환된 헤테로사이클 {여기서, 헤테로사이클은 (a) N, O 및 S로 부터 선택되는 환 이중원자 및 임의로 3개 이하의 추가적 환 질소원자를 갖는 5원의 헤테로방향족 환, (b) 4,5-디하이드로-옥사졸릴, 및 (c) 4,5-디하이드로-1,2,4-옥사디아졸릴로 부터 선택되고, 이때 상기 치환체는 1 내지 5개의 할로젠 원자, OR^a 또는 OC(O)R^a로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알킬로 부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 그룹이다}로 부터 선택되고;

R^{6b} 및 R^{6c}는 수소, 및 R^{6a}로 부터의 그룹으로 부터 독립적으로 선택되나; 단 R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 중의 하나 이하는 헤테로사이클이며;

R^{7a} 및 R^{7b}는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, OR^a, CO₂R^a, C(O)NR^bR^c, NR^bR^c, 및 SO₂R^d로 부터 독립적으로 선택되고;

R^a는 (1) 수소, (2) 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C₁₋₄ 알킬옥시, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐, (4) C₃₋₆ 사이클로알킬, 및 (5) 피리딜로 부터 선택되고;

R^b 및 R^c는 (1) 수소, (2) 할로젠, 아미노, 모노-C₁₋₄알킬아미노, 디-C₁₋₄알킬아미노 및 SO₂R^d로 부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C₁₋₄ 알킬옥시, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 (CH₂)_k-페닐 및 (4) C₃₋₆ 사이클로알킬로 부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R^b 및 R^c는, 이들에 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로 부터 선택된 추가적 이중원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 또는 6-원 환을 형성하거나, 또는

R^b 및 R^c는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 사이클릭 이미드를 형성하며;

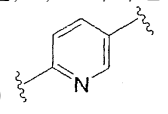
R^d는 (1) 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬, (2) C₁₋₄ 알킬옥시 및 (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C₁₋₄ 알킬옥시, C₃₋₆ 사이클로알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐로 부터 선택되고;

k는 0, 1 또는 2이며;

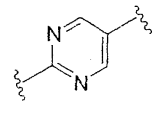
m은 0, 1, 2 또는 3이다.

화학식 I에서, "Het"는 2,3-피리딘디일, 2,4-피리딘디일, 2,5-피리딘디일, 2,6-피리딘디일, 3,4-피리딘디일, 3,5-피리딘

디일, 2,4-피리미딘디일 및 2,5-피리미딘디일을 포함한다. 일 태양에서, "Het" 그룹은 2,5-피리딘디일 (a)



이고; 또 다른 태양에서, "Het" 그룹은 2,5-피리미딘디일 (b)



이다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R¹ 및 R²는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸 및 2급-부틸을 포함한다. 화학식 I의 일 태양은 R¹ 및 R²가 각각 수소인 화합물이다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b}는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸 등을 포함한다. 화학식 I의 일 태양은 R^{3a} 및 R^{3b} 중의 하나가 수소이고, 다른 하나는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬인 화합물이다. 하위 양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 수소이고, 또 다른 하위 양태에서 R^{3a} 및 R^{3b} 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 메틸이다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b}의 예로는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, t-부틸, 염소, 불소, 브롬, 클로로메틸, 1-클로로에틸, 하이드록시메틸, 2-메톡시에틸, 에톡시메틸, 아세틸옥시메틸, 메틸티오메틸, 아미노메틸, 메틸아미노메틸, (디메틸아미노)메틸, (메틸설포닐)옥시메틸 등이 포함되거나; 또는 동일한 탄소 원자 상의 R^{4a} 및 R^{4b}는 함께 메틸렌을 나타낸다. 화학식 I의 일 태양은, R^{4a} 및 R^{4b} 중의 하나가 수소이고 다른 하나는 수소, 할로젠, 및 할로젠, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d 및 NR¹R²로 부터 선택된 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄로 부터 선택되거나, 또는 R^{4a} 및 R^{4b}는 이들 둘다에 결합된 탄소 원자와 함께 엑소-사이클릭 메틸렌을 형성하는 화합물이다. 하위 양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 수소이고; 또 다른 하위 양태에서 R^{4a}는 수소이고 R^{4b}는 CH₂-할로젠, CH₂-OR^a, CH₂-OC(O)R^a, CH₂-S(O)_kR^d, CH₂-OS(O)₂R^d, 및 CH₂-NR¹R²로 부터 선택되고; 추가의 하위 양태에서 R^{4a}는 수소이고 R^{4b}는 하이드록시메틸, 아세틸옥시메틸, 클로로메틸, (메탄설포닐)옥시메틸, (메틸티오)-메틸 및 (디메틸아미노)메틸로 부터 선택된다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R⁵의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, t-부틸, 1-에틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 브로모메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 시아노메틸, 아미노메틸, 아세틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메틸설포닐메틸, 페닐티오메틸, 페녹시메틸, 1-아미노에틸, 1-아세틸아미노메틸, 1-이미다졸릴메틸, t-부톡시카보닐아미노메틸, 3-피리딜카보닐-메틸, 1-클로로에틸, 1,1-디클로로에틸, 2,2, 2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-메톡시에틸, 2-페닐에틸, 2-사이클로펜틸에틸, 2-카복시에틸, 2-메톡시-2-옥소에틸, 2-니트로에틸, 1,1-디플루오로-1-하이드록시프로필, 1-하이드록시프로필, 2-옥소프로필, 3-메톡시-3-옥소프로필, 1-시아노사이클로프로필, 사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 사이클로펜틸, 2-페닐사이클로프로필, 알릴, 에틸, 1-(1-하이드록시에틸)비닐, 3-부티닐, 프로파르길, 페닐, 벤질, 3,5-비스(트리플루오로메틸)-페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시페닐, 4-시아노페닐, 3-니트로페닐, 2-나프틸, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3-시아노페닐, 2-시아노페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디메톡시 페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-메틸페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 5-이속사졸릴, 5-이소티아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 2-벤조티에닐, 2-티에닐메틸, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-3-이속사졸릴, 3-테트라하이드로푸라닐, 4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일, 5-카복시-3-피리딜, 6-하이드록시-2-피리딜, 5-하이드록시-3-피리딜, 2-하이드록시-3-피리딜, 2-메톡시-3-피리딜, 6-클로로-2-피리딜, 2-클로로-3-피리딜, 5-클로로-3-피리딜, 5-플루오로-3-피리딜, 5-브로모-3-피리딜, 5-메틸-3-피리딜, 3-(트리플루오로메틸)-4-피리딜, 5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜, 1-메틸-4-피라졸릴, 1-피라졸릴메틸, 1-메틸-2-이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸-1-일메틸, 4-티아졸릴, 5-옥소-테트라하이드로푸란-2-일, 2-옥소-5-피라닐, 3-이속사졸릴, 3-피리다지닐, 5-피리미디닐, 4-피리미디닐, 1-메틸-5-피라졸릴, 1-메틸-3-피라졸릴, 5-티아졸릴, 5-메틸-1-피라졸릴메틸, (3-메틸-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸, 2-(1,2,4-트리아졸-1-일)에틸, 5-메틸-4-티아졸릴, 2-퀴놀살리닐, 메톡시카보닐, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 2-(디메틸아미노)에틸아미노카보닐, 벤질아미노카보닐, 2-벤에틸-아미노카보닐이 포함된다.

화학식 I의 일 태양은, R⁵가 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, C(O)NR^bR^c, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로 부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물이다. 하위 양태는, R⁵는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬인 화합물이다. 또 다른 하위 양태는 R⁵가 1 내지 3개의 할로젠 원자(이때, 할로젠은 클로로 또는 플루오로이다)로 치환된 C₁₋₃ 알킬로 부터 선택되는 화합물이다. 추가의 하위 양태는 R⁵가 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 클로로-디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로 부터 선택되는 화합물이다.

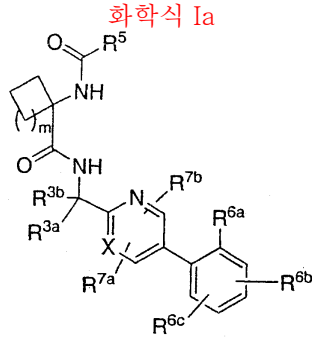
화학식 I의 또 다른 태양은 R⁵가 피리미디닐, 1,2,6-티아디아졸릴, 이속사졸릴 또는 이소티아졸릴인 화합물이다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R^{6a}의 예로는 1-메틸에틸, 1-하이드록시에틸, 카복시, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 2-플루오로에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 페녹시카보닐, 사이클로펜톡시카보닐, 사이클로부톡시카보닐, 사이클로프로폭시카보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시카보닐, 4-트리플루오로메틸페녹시카보닐, 메톡시아미노카보닐, 메톡시-카보닐메틸, 포밀, 하이드록시, 5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1-메틸-5-테트라졸릴, 2-메틸-5-테트라졸릴, 시아노, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 1,3-디플루오로프로폭시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 클로로, 플루오로, 메틸아미노설포닐, 디메틸아미노설포닐, 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, 2-플루오로에톡시카보닐아미노, 메틸아미노카보닐아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노카보닐, 이소프로필아미노카보닐, 에틸아미노카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, 사이클로부틸아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 아미노카보닐 및 메톡시카보닐옥시가 포함되며; 화학식 I의 화합물에 있어서 R^{6b}의 예로는 수소, 클로로, 플루오로 및 메톡시카보닐이 포함되며; R^{6c}의 예로는 수소, 클로로, 플루오로 및 메틸이 포함된다.

화학식 I의 일 태양은, R^{6a}가 CO₂R^a, OR^a, C₁₋₄ 알킬로 임의로 치환된 테트라졸릴 또는 C₁₋₄ 알킬로 임의로 치환된 옥사디아졸릴이고, R^{6b}가 수소 또는 할로젠이고, R^{6c}는 수소 또는 할로젠인 화합물이다. 하위 양태에서, R^{6a}는 C₁₋₃ 알콕시카보닐이고, R^{6b}는 할로젠이고, R^{6c}는 수소 또는 할로젠이다. 또 다른 하위 양태에서, R^{6a}는 2-메틸-2H-테트라졸-5-일이고, R^{6b}는 할로젠이고, R^{6c}는 수소 또는 할로젠이다. 또 다른 하위 양태에서, R^{6a}는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알콕시이고, R^{6b}는 할로젠이고, R^{6c}는 수소 또는 할로젠이다.

화학식 I의 화합물에 있어서, R^{7a} 또는 R^{7b}의 예로는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 하이드록시, 메톡시, 카복시, 메톡시카보닐, 아미노카보닐, 메틸아미노카보닐, 메틸, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메탄설폰닐 등이 포함된다. 일 태양에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 이의 하위 양태에서, R^{7a}는 염소 또는 불소이고, R^{7b}는 수소이다.

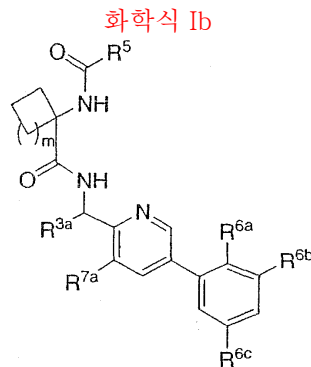
화학식 I의 또 다른 태양은 화학식 Ia의 화합물이다.



상기식에서, X는 탄소 또는 질소이고, 다른 모든 치환기는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

화학식 Ia의 하위 양태는 m이 0 또는 1인 화합물이다. 화학식 Ia의 제2 하위 양태는 X가 탄소이고, R^{7a}가 수소 또는 클로로 또는 플루오로이고, R^{7b}는 수소인 화합물이다. 화학식 Ia의 제3의 하위 양태에서, X는 질소이고, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소이다. 화학식 Ia의 제4의 양태는 R^{6b} 및 R^{6c} 중의 하나는 할로젠이고, 다른 하나는 수소 또는 할로젠인 화합물이다.

화학식 I의 또 다른 태양은 화학식 Ib의 화합물이다.

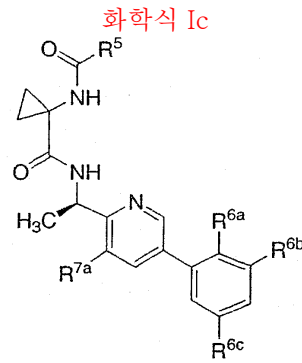


상기식에서,

m은 0 또는 1이고, R^{3a}는 수소 또는 메틸이고, R^{6b} 및 R^{6c}는 독립적으로 수소, 클로로 또는 플루오로이고, R^{7a}는 수소, 클로로 또는 플루오로이고, 나머지 치환기는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

화학식 Ib의 하위 태양은, R^{3a}가 수소이고, R^{6b} 및 R^{7a}는 각각 독립적으로 클로로 또는 플루오로인 화합물이다. 또 다른 하위 양태는, R^{3a}가 수소이고, R^{6b} 및 R^{7a}가 각각 독립적으로 클로로 또는 플루오로이고, R⁵는 이속사졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 클로로 및 플루오로로 부터 선택된 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂알킬이고, R^{6a}는 OR^a, CO₂R^a 또는 2-메틸-5-테트라졸릴인 화합물이다. 화학식 Ib의 또 다른 하위 양태는 m이 0이고, R⁵가 클로로 및 플루오로로 부터 선택된 1 내지 3개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬이고, R^{6a}는 CO₂R^a 또는 2-메틸-5-테트라졸릴인 화합물이다.

화학식 I의 또 다른 태양은 화학식 Ic의 화합물이다.



상기식에서, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} 및 R^{7a}는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

화학식 Ic의 하위 양태는, R^{6b}가 할로젠 원자이고, R^{6c} 및 R^{7a}는 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자인 화합물이다. 또 다른 하위 양태에서, R⁵는 이속사졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂알킬로부터 선택된다. 또 다른 하위 양태에서, R^{6a}는 CO₂C₁₋₄ 알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 및 2-메틸-5-테트라졸릴로부터 선택된다. 화학식 Ic의 또 다른 하위 양태는, R⁵가 이속사졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고, R^{6b}는 클로로 또는 플루오로이고, R^{6c} 및 R^{7a}는 독립적으로 수소, 클로로 또는 플루오로이고; R^{6a}는 2-메틸-5-테트라졸릴, CO₂C₁₋₄ 알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로 부터 선택된다.

다른 언급이 없는 한, 다음의 용어는 아래에 제시한 의미를 갖는다:

"알킬"과 접두사 "알크(alk)"를 갖는 기타 그룹(예를 들면, 알콕시, 알카노일, 알케닐, 알키닐 등)은 직쇄 또는 분지쇄 또는 이의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급- 및 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함한다.

"알케닐"은 1개 이상의 C=C 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄소 쇄를 의미한다. 알케닐의 예는 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-2-프로페닐 등을 포함한다.

"알키닐"은 1개 이상의 C≡C 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄소 쇄를 의미한다. 알키닐의 예는 프로파길, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐 등을 포함한다.

"사이클릭 이미드"는 석신이미드, 말레이미드, 프탈이미드 등을 포함한다.

"사이클로알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는 탄소환을 의미하며, 모노-, 바이- 및 트리사이클릭 포화 탄소환, 및 융합 환계를 포함한다. 이러한 융합 환계는 벤조융합된 탄소환과 같은 융합 환계를 형성하는 벤젠 환과 같이 부분 또는 완전 불포화 환을 포함할 수 있다. 사이클로알킬은 스피로융합 환계와 같은 융합 환계를 포함한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 데카하이드로나프탈렌, 아다만탄, 인다닐, 인데닐, 플루오레닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 등을 포함한다.

"할로알킬"은 수소 원자가 1개 이상 내지 최대 모두 할로젠으로 치환된, 위의 정의와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 이러한 할로알킬 라디칼의 예는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 포함한다.

"할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

"임의로 치환된"은 치환됨 및 치환되지 않음 둘 다를 포함하고자 하는 것이다. 따라서, 예를 들면, 임의로 치환된 아릴은 펜타플루오로페닐 또는 페닐 환을 나타낼 수 있다.

광학 이성체-부분입체이성체-기하이성체-호변이성체

본원에 기술한 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로, 에난티오머에난티오머 있다. 본 발명에 따르는 화합물이 2개 이상의 비대칭 중심을 가질 경우, 이들은 부가적으로 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 실질적으로 순수한 분할된 에난티오머, 이의 라세미 혼합물 뿐 아니라 부분입체이성체의 혼합물과 같은 모든 가능한 입체이성체를 포함한다. 위의 화학식 I은 특정한 위치에서 결정적인 입체 화학특성이 없는 것으로 나타난다. 본 발명은 화학식 I의 모든 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 에난티오머의 부분입체이성체 쌍은 예를 들면, 적합한 용매로부터의 분별

결정화에 의해 분리될 수 있고, 이로써 수득되는 에난티오머의 쌍은 통상적인 방법, 예를 들면, 분할제로서 광학적 활성산 또는 염기를 사용하거나 키랄성 HPLC 칼럼 상을 이용하는 방법에 의해 개개의 입체이성체로 분리될 수 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 임의의 에난티오머 또는 부분입체이성체는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 배위의 시약을 사용하여 입체특이적 합성에 의해 수득할 수 있다.

본원에 기술한 화합물의 일부는 올레핀성 이중 결합을 함유하며, 달리 언급하지 않는 한, E 및 Z 기하 이성체를 포함한다.

본원에 기술한 화합물의 일부는 호변이성체로서 지칭되며, 상이한 수소 부착점을 갖고 존재할 수 있다. 이러한 예는 케토-에놀 호변이성체로 공지된 케톤 및 이의 에놀 형태일 수 있다. 개개의 호변이성체 및 이의 혼합물은 화학식 I의 화합물에 포함된다.

염

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성일 경우, 이의 상응하는 염은 편의에 따라 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄 염, 암모늄 염, 칼슘 염, 구리(제2구리 및 제1구리) 염, 제2철 염, 제1철 염, 리튬 염, 마그네슘 염, 망간(제2망간 및 제1망간) 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 아연 염 등을 포함한다. 암모늄 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 칼륨 염 및 나트륨 염이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 제조된 염은 천연 원료 및 합성 원료 둘다로부터 유도된 1급, 2급 및 3급 아민을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기는 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 염소, N,N'-디벤질-에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 디사이클로헥실아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

본 발명의 화합물이 염기성일 경우, 이의 상응하는 염은 통상적으로 약제학적으로 허용되는 무독성 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이스에티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 먹산, 질산, 팜모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 바람직하다.

전구약물

본 발명은 이의 영역 내에 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체내에서 요구되는 화합물로 용이하게 전환되는 본 발명의 화합물의 작용성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여"는 구체적으로 기재된 화합물 또는 구체적으로 기재될 수는 없지만, 환자에게 투여된 후 생체내에서 특정 화합물로 전환되는 화합물을 사용하여, 기술된 각종 상태를 치료함을 포함할 것이다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조의 통상적인 공정은 예를 들면, 문헌[참조: "Design fo Prodrugs", H.Bundgaard, Elsevier 저, 1985]에 기술되어 있다. 이들 화합물의 대사산물은, 본 발명의 화합물의 생물학적 환경으로 도입하는 경우에 생성된 활성종을 포함한다.

약제학적 조성물

본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물에서, 용어 "조성물"은 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (약제학적으로 허용되는 부형제)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 2개 이상의 임의의 성분의 배합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 1개 이상의 상기 성분의 분리로부터, 또는 하나 이상의 상기 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 모든 생성물을 포함함을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물, 추가의 활성 성분(들) 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 혼합시킴으로써 제조되는 모든 조성물을 포함한다.

본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I로 나타내어지는 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 이의 염), 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로는 기타 치료학적 성분 또는 보조제를 포함한다. 모든 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 특정 숙주 및 활성 성분이 투여될 병리상태의 특성 및 중증도에 따라 것이지만, 이들 조성물은 경구, 직장, 국부 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 약제학적 조성물은 편의에 따라 단위 투여 형태로 존재할 수 있고 약학 분야에 익히 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

실제로, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 활성 성분으로서 통상의 약제학적 배합 기법에 따라 약제학적 담체와 균질한 혼합물로 배합될 수 있다. 상기 담체는 투여, 예를 들면, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 적합한 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 분리 단위, 예를 들면 예정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐제, 샤제제 또는 정제로서 존재할 수 있다. 추가로, 본 조성물은 산제, 과립제, 용액제, 수성 액체 중 현탁액제, 비수성 액체, 수중유 유제 또는 유중수 액체 유제로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 상기한 일반적 투여 형태 외에, 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해서도 투여될 수 있다. 본 조성물은 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 1개 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 활성 성분을 배합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 본 조성물은 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 활성 성분을 균일하고 균질하게 혼합시켜 제조한다. 이어서, 본 생성물을 편의에 따라 목적하는 형태로 성형할 수 있다.

따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 또한 1개 이상의 다른 치료학적 활성 화합물과 함께 약제학적 조성물 내에 포함될 수 있다.

사용된 약제학적 담체는 예를 들면, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유 및 물이다. 기체성 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

경구 투여 형태용 조성물의 제조에서, 모든 통상의 약제학적 매질을 사용할 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제 등은 현탁액제, 엘릭서제 및 용액제와 같은 경구 액체 제제를 제조하는데 사용될 수 있는 반면; 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 율활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 담체는 산제, 캡슐제 및 정제와 같은 경구 고체 제제를 제조하는데 사용될 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 바람직한 경구 투여 단위이므로, 고체 약제학적 담체가 사용된다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법으로 피복될 수 있다.

본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 1개 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께, 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계내에서, 임의로는 결합제, 율활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합시킨 산제 또는 과립제와 같은 자유-유동 형태로 활성 성분을 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계내에서, 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 각각의 정제는 바람직하게는 약 0.1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유하고, 각각의 카세제 또는 캡슐제는 바람직하게는 약 0.1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다.

비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 수 중의 활성 화합물의 용액제 또는 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 계면활성제에는 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스 등이 포함될 수 있다. 또한 분산액은 유 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 제조될 수 있다. 추가로, 보존제는 미생물의 해로운 성장을 예방하기 위해 포함시킬 수 있다.

주사용 용도에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 추가로, 본 조성물은 이러한 멸균 주사 용액 또는 분산액제의 즉석 제조용 멸균 산제의 형태로 제조될 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사 형태는 멸균시켜야 하며 용이한 주사가능성을 위해 효과적으로 율동적이어야 한다. 본 약제학적 조성물은 제조 및 보관의 상태 하에 안정적이어야 하고; 따라서, 바람직하게는 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대하여 보존될 수 있어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 적합한 이의 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들면, 에어로졸제, 크림제, 연고제, 로션제, 분진성 산제 등과 같은 국소 용도에 적합한 형태일 수 있다. 추가로, 본 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여, 통상적인 제조 방법을 통해 제조할 수 있다. 예로서, 크림제 또는 연고제를 본 화합물 약 5wt% 내지 약 10wt%와 함께 친수성 물질 및 물을 혼합시켜 제조하여, 목적하는 농도를 갖는 크림 또는 연고를 제조할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 담체가 고체인, 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 본 혼합물이 단위 용량 좌제를 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 일반적으로 당해 분야에 사용되는 기타 물질을 포함한다. 본 좌제는 편의에 따라 먼저 본 조성물을 연화된 또는 용융된 담체(들)과 혼합시킨 후 냉각시키고 주형 속에 성형하여 형성시킬 수 있다.

상기한 담체 성분 외에, 상기한 약제학적 제형은 적합하게는, 1개 이상의 추가적가 담체 성분, 예를 들면 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제, 표면-활성제, 증점제, 율활제, 보존제(항산화제 포함) 등을 포함할 수 있다. 추가로, 당해 제형이 해당 수여자의 혈액과 등장성이 되도록 하기 위해 다른 보조제를 포함시킬 수 있다. 화학식 I에 의해 기술된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.

다음은 화학식 I의 화합물에 대한 대표적 약제학적 투여 형태의 예이다:

주사 현탁액제(I.M.) mg/ml

화학식 I의 화합물 10

메틸셀룰로스 5.0

트윈 80 0.5

벤질 알코올 9.0

염화벤즈알코늄 1.0

총 부피가 1ml가 되도록 하는 주사용수

정제 mg/정제

화학식 I의 화합물 25

미세결정질 셀룰로스 415

포비돈 14.0

에비젤라틴화된 전분 43.5

마그네슘 스테아레이트 2.5

500

캡슐제 mg/캡슐

화학식 I의 화합물 25

락토스 분말 573.5

마그네슘 스테아레이트 1.5

600

용도

본 발명의 화합물은 브라디키닌 수용체, 특히 브라디키닌 B1 수용체의 길항제 또는 역 효능제로서, 통증 및 염증과 같은 브라디키닌 수용체 경로를 통해 매개되는 질병 및 상태의 치료 및 예방에 유용하다. 본원의 화합물은 예를 들면, 내장 통증(예: 채장염, 간질 방광염, 신장 급통증), 신경병증 통증(대상포진 후 신경통, 신경 상해, "통증(dynias)", 예를 들면, 음문통증, 환상사지 통증, 신경근 견열, 통증성 외상 단일신경병증, 통증성 다발성신경병증), 중추신경계통증증후군(실질적으로 신경계의 임의의 수준에서 임의의 손상에 의해 잠재적으로 유도됨) 및 수술 후 통증증후군(예를 들면, 유방절제술 후 증후군, 개흉술 후 증후군, 절단통증), 골 및 관절 통증(골관절염), 반복 동작 통증, 치통, 압성통증, 근육근막통증(근육 상해, 섬유근육통), 수술주위 통증(perioperative pain)(일반 외과, 부인과), 만성 통증, 월경곤란증 뿐만 아니라, 양기나와 관련된 통증 및 각종 기원의 염증성 통증(예를 들면, 골관절염, 류마티스성 관절염, 류마티스성 질병, 건초염 및 통풍)을 포함하는 통증의 치료 또는 예방에 효과적일 수 있다.

추가로, 본 발명의 화합물은 또한 과민성 기도의 치료 및 기도 질환, 예를 들면, 알레르기성 천식(아토피성 또는 비-아토피성)과 운동-유발 기관지수축, 직업성 천식, 천식의 바이러스성 또는 세균성 악화, 기타 비-알레르기성 천식 및 "영아-쌉쌉 거림 증후군"을 포함한 천식과 관련된 염증성 현상의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 공기중, 성인 호흡 곤란 증후군, 기관지염, 폐렴, 알레르기성 비염(계절성 및 연중), 및 혈관운동비염을 포함하는 만성 폐색성 폐질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들은 또한 알루미늄증, 탄분증, 식면증, 칼리코스(chalcosis), 속눈썹빠짐, 철침착증, 규소폐증, 연초폐증 및 면폐증을 포함하는 진폐증에 효과적일 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 결장염을 포함하는 염증성 장 질환, 과민성 대장증후군, 채장염, 신장염, 방광염(간질 방광염), 포도막염, 건선 및 습진과 같은 염증성 피부 질환, 류마티스성 관절염, 및 화상, 염좌 또는 골절 관련 외상으로 인한 부종, 대뇌부종 및 혈관부종의 치료를 위해 사용될 수 있다. 이들은 당뇨병성 혈관병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 후모세관 내성 또는 채도염과 관련된 당뇨병성 증후군(예를 들면, 고혈당증, 이뇨, 단백뇨 및 증가된 아질산염 및 칼리크레인 노배설)의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 위장관 또는 자궁의 연축의 치료를 위한 평활근육 이완제로 사용될 수 있다. 추가로, 이들은 간 질환, 다발성 경화증, 심혈관 질환, 예를 들면, 죽상경화증, 울혈성 심부전증, 심근경색증; 신경퇴행성 질병, 예를 들면, 파킨슨병(Parkinson's disease) 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 간질, 패혈쇼크, 예를 들면, 항혈량저하제 및/또는 항저혈압제, 군발 두통을 포함하는 두통, 예방 및 급성 용도를 포함하는 편두통, 폐쇄 두부외상, 암, 패혈증, 치은염, 골다공증, 양성 전립선 과다형성 및 과민성 방광에 효과적일 수 있다. 이들 질병 및 상태의 동물 모델은 일반적으로 당해 분야에 익히 공지되어 있고, 이들의 잠재적 용도에 대해 본 발명의 화합물을 평가하기에 적합할 수 있다. 마지막으로, 본 발명의 화합물은 또한 조사 도구(생체 내 및 시험관 내)로서 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은, 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 통증 및 염증의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은, 예를 들면 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써, 예를 들면, 골 및 관절 통증(골관절염), 반복 동작 통증, 치통, 압 통증, 근육근막통증(근육 상해, 섬유근육통), 수술주위 통증(일반 외과, 부인과) 및 만성 통증을 포함하는 통증의 치료 또는 예방에 효과적일 수 있다.

특히, 예를 들면, 염증성 기도 질환(만성 폐색성 폐질환)과 같은 염증성 통증은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 효과적으로 치료될 수 있다.

추가로, 본 발명의 화합물은, 예를 들면 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는

3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 천식, 염증성 장 질환, 비염, 책장염, 방광염(간질 방광염), 포도막염, 염증성 피부 질환, 류마티스성 관절염, 및 화상, 염좌 또는 골절 관련 외상으로 인한 부종의 치료에 추가로 사용될 수 있다.

이들은 외과수술 시술에 수반하여 사용될 수 있고(예를 들면, 수술후 진통제로서), 예를 들면 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 각종 기원의 염증성 통증(예를 들면, 골관절염, 류마티스성 관절염, 류마티스성 질환, 건초염 및 통풍)의 치료 뿐만 아니라, 양기나, 월경 또는 압과 관련된 통증의 치료에 사용될 수 있다.

이들은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 당뇨병성 혈관병증, 모세관후 내성 또는 체도염과 관련된 당뇨병성 증후군(예를 들면, 고혈당증, 이뇨, 단백뇨 및 증가된 아질산염 및 칼리크레인 노배설)의 치료에 사용될 수 있다.

이들은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 건선 및 습진과 같은 염증성 피부 질환의 치료에 사용될 수 있다.

이들은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써 위장관 또는 자궁의 연축의 치료를 위한 평활근육 이완제로서 또는 크론병, 궤양성 결장염 또는 책장염의 치료에 사용될 수 있다.

이러한 화합물은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써, 과민성 기도를 치료하고, 기도 질환, 예를 들면, 천식에 관련된 염증성 현상을 치료하고, 천식 중 기도 과민성을 제어, 제한 또는 역전시키는데 치료학적으로 사용될 수 있다.

이들은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써, 알레르기성 천식(아토피성 또는 비아토피성)과 운동-유발 기관지 수축, 직업성 천식, 바이러스성 또는 세균성 악화 천식, 기타 비-알레르기성 천식 및 "영어-씩씩거림 증후군"을 포함한 내인성 및 외인성 천식의 치료에 사용될 수 있다.

이들은 또한 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 칼리코시스(chalcosis), 속눈썹빠짐, 철침착증, 규소폐증, 연초폐증 및 면폐증을 포함하는 진폐증과 성인 호흡곤란 증후군, 만성 폐색성 폐질환 또는 기도 질환, 기관지염, 알레르기성 비염 및 혈관운동비염에 효과적일 수 있다.

추가로, 이들은 예를 들면, 본 발명의 화합물 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg 또는 500mg을 각각 함유하는 정제, 카세제 또는 캡슐제를 3시간 내지 4시간마다 1회, 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 (연장된 방출 제형에서) 1주에 1회, 2회 또는 3회 투여함으로써, 간 질환, 다발성경화증, 죽상경화증, 알츠하이머병, 패혈쇼크, 예를 들면, 항혈장저해제 및/또는 항저혈압제, 대뇌부종, 군발 두통을 포함하는 두통, 예방 및 급성 용도를 포함하는 편두통, 폐쇄 두부외상, 과민성대장증후군 및 신장염에 효과적일 수 있다.

배합 치료

화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물이 유용한 질병 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 개선에 사용되는 기타 약물과 함께 사용될 수 있다. 이러한 기타 약물은 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 순차적으로, 이에 관하여 일반적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 1개 이상의 기타 약물과 동시에 사용될 경우, 화학식 I의 화합물 외에 이러한 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 외에, 1개 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다. 개개로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물내에서, 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있는 기타 활성 성분의 예는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: (1) 모르핀, 및 프로폭시펜 {나본(Carvon)}을 포함하는 기타 아편수용체 효능제; (2) 프로피온산 유도체(알미노프로펜, 벤옥사프로펜, 부클록스산, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체(인도메타신, 아세메타신, 알클로페나, 클리다나, 디클로페나, 펜클로페나, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페나, 이부페나, 이속세파, 옥스피나, 설린닥, 티오피나, 톨메탄, 지도메타신 및 조메피락), 페남산 유도체(플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플롬산 및 톨페남산), 비페닐카복실산 유도체(디플루니살 및 플루페니살), 옥시감(이속시감, 피룩시감, 수독시감 및 테녹시감), 살리실레이트(아세틸 살리실산, 설과살라진) 및 피라졸론(아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존, 페닐부타존) 및 콕시스(셀레콕시, 발레콕시, 로페콕시 및 에토리콕시)와 같은 COX-2 억제제를 포함하는 비-스테로이드계 항염증제 (NSAID); (3) 베타메타손, 부데소니드, 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 및 트리암시놀론과 같은 코르티코스테로이드; (4) 브로모페니라민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 트리프롤리딘, 클레마스틴, 디펜하이드라민, 디페닐피랄린, 트리펠렌나민, 하이드록시진, 메트딜라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 사이프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민, 피릴라민, 아스테미졸, 터페나딘, 플라타딘, 세티리진, 데솔로라타딘, 펙소페나딘 및 레보세티리진과 같은 히스타민 H1 수용체 길항제; (5) 시메티딘, 파모티딘 및 라니티딘과 같은 히스타민 H2 수용체 길항제; (6) 오메프라졸, 펜토프라졸 및 에소메프라졸과 같은 양성자 펌프 억제제; (7) 류코트리엔 길항제, 및 자피클루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트 및 질레우톤과 같은 5-리폭시게나제 억제제; (8) 니트로글리세린 및 질산이

소소르비드와 같은 질산염, 아테놀올, 메토프롤올, 프로프라놀올, 아세부톨올, 베타솔올, 비소프롤올, 카르테올올, 라베탈올, 나돌올, 옥스프레놀올, 펜부톨올, 핀돌올, 소탈올 및 티몰올과 같은 베타 차단제, 및 딜티아잠, 베라파밀, 니페디핀, 베프리딜, 펠로디핀, 플루나리진, 이스라디핀, 디카르디핀 및 니모디핀과 같은 칼슘 채널 차단제를 포함하는 양기나, 심근허혈에 사용되는 약물; (9) 항무스카린제, 예를 들면, 톨테로딘 및 옥시부티린과 같은 실금 약제; (10) 위장 항경련제(예: 아트로핀, 스코폴라민, 디사이클로민, 항무스카린제 및 디페녹실레이트); 골격근 이완제(사이클로벤즈아프린, 카리소프로롤, 클로르페네신, 클로르축사존, 메탁살론, 메토카바몰, 바클로펜, 단트론헤, 디아제팜 또는 오르펜아드린); (11) 알로푸리놀, 프로베나시드 및 콜키신과 같은 통풍 약제; (12) 메토타렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스 및 금 나트륨 티오말레이트와 같은 류마티스성 관절염용 약물; (13) 알렌드로네이트 및 칼록시펜과 같은 골다공증용 약물; 슈도에페드린 및 페닐프로파놀라민과 같은 울혈제거제; (14) 국소마취제; (15) 아시클로비르, 발라사이클로비르 및 팜사이클로비르와 같은 항-헤르페스 약물; 및 (15) 온단세트론 및 그라니세트론과 같은 항구토제.

생물학적 평가

선택된 화합물이 브라디키닌 B1 또는 B2 수용체에 결합하는 친화력 평가

사람, 토끼, 래트 또는 개 B1 수용체를 안정하게 발현시키는 CHO 세포 또는 사람 B2 수용체를 발현시키는 CHO 세포로부터의 막을 사용하여 방사성리간드 결합 검정을 수행한다. 모든 수용체 유형에 대해, 세포를 PBS/1mM EDTA 중 배양 플라스크로부터 수거하고 1000xg에서 10분 동안 원심분리한다. 세포 펠렛을 빙냉 20mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7.4(용해 완충액) 중 폴리트론으로 균질화시키고 20,000xg에서 20분 동안 원심분리한다. 막 펠렛을 용해 완충액에서 재균질화시키고, 다시 20,000xg에서 원심분리하고 최종 펠렛을 1% BSA를 보충한 검정용 완충액(120mM NaCl, 5mM KCl, 20mM HEPES, pH 7.4) 중 5mg 단백질/ml에서 재현탁시키고 -80°C에서 동결시킨다.

검정 당일, 막을 14,000xg에서 5분 동안 원심분리하고 100nM 에날리프릴라트, 바시트라신 140µg/ml 및 0.1% BSA를 함유하는 검정용 완충액에서 목적하는 단백질 농도로 재현탁시킨다. 3H-des-arg10, leu9 칼리딘은 사람 및 토끼 B1 수용체용으로 사용되는 방사성리간드이고, 3H-des-arg10 칼리딘은 토끼 및 개 B1 수용체용으로 사용되며, 3H-브라디키닌은 사람 B2 수용체를 표지시키기 위해 사용된다.

모든 검정에 있어서, 2%의 최종 DMSO 농도를 위해 검정용 튜브에 4µl를 첨가하여 화합물을 DMSO 모액으로부터 희석시킨다. 이어서, 방사성리간드 100µl 및 막 현탁액 100µl를 첨가한다. B1 수용체 결합 검정에 대한 비특이적 결합은 des-arg10 칼리딘 1µM을 사용하여 측정하고, B2 수용체에 대한 비특이적 결합은 브라디키닌 1µM을 사용하여 측정한다. 튜브를 실온(22°C)에서 60분 동안 항온처리한 후 톰테크(Tomtec) 96-웰 수거 시스템을 사용하여 여과한다. 필터에 의해 잔류된 방사성은 왈락 베타-플레이트(Wallac Beta-plate) 섬광계수기를 사용하여 집계한다.

본 발명의 화합물은 상기 검정에서 5µM 미만의 결과로 증명된 바와 같은 B1 수용체에 대한 친화력을 갖는다. 본 검정 결과가 1µM 미만이 유리하며, 결과가 0.5µM 미만인 것이 보다 더욱 유리하다. 추가로 본 발명의 화합물이 브라디키닌 B2 수용체보다 브라디키닌 B1 수용체에 대해 친화력을 갖는 것이 유리하며; B1 수용체에 대한 친화력이 B2 수용체에 대한 친화력의 10배 이상, 바람직하게는 100배 이상인 것이 보다 유리하다.

브라디키닌 B1 길항제에 대한 검정

형광 영상 플레이트 판독기(FLIPR)를 사용하여 B1 효능제-유도 칼슘 이동을 모니터하였다. B1 수용체를 발현하는 CHO 세포를 96 또는 384 웰 플레이트에 플레이팅하고 이스코브(ISCove's) 개질된 DMEM에서 밤새 항온처리하였다. 웰을 생리학 적 완충염 용액으로 2회 세척하고 이어서 37°C에서 1시간 동안 4µM 플루오(Fluo)-3와 함께 항온처리하였다. 이어서 본 플레이트를 완충염 용액으로 2회 세척하고 완충액 100µl을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 FLIPR 단위에 두고 2분 동안 평형화시켰다. 이어서, 당해 시험 화합물을 50µl 부피로 첨가하였고 5분 후 효능제(des-arg¹⁰ 칼리딘) 50µl를 첨가하였다. 길항제의 부재 및 존재하에서의 상대적 형광 피크(peak) 높이를 시험 화합물에 의한 B1 수용체 효능제 반응의 억제 정도를 계산하기 위해 사용하였다. 통상적으로, 시험 화합물의 8 내지 10개의 농도를 평가하여, 억제 곡선을 작성하고 4-매개변수 비선형 회귀 곡선 피팅 루틴(fitting routine)을 사용하여 IC50 값을 측정하였다.

브라디키닌 역 효능제에 대한 검정

일시적으로 형질감염된 HEK293 세포를 사용하여 사람 B1 수용체에서 역 효능제 활성을 평가하였다. 형질감염한 다음날, 세포 플라스크를 [³H]미오-이노시톨 6µCi/ml로 밤새 표지시켰다. 검정 당일, 매질을 제거하고 부착된 세포를 인산-완충 염수 2×20ml로 부드럽게 세정하였다. 검정 완충액(HEPES 완충 생리학 적 염, pH 7.4)를 첨가하고 플라스크를 가볍게 두드려 세포를 떼어내었다. 당해 세포를 800xg에서 5분 동안 원심분리하였고 10mM 염화리튬을 보충한 검정용 완충액에서 1×10⁶세포/ml로 재현탁시켰다. 실온에서 10분 후, 분취액 0.5ml을 시험 화합물 또는 비히클을 함유한 튜브에 분배하였다. 추가의 10분 후, 당해 튜브를 37°C 수욕으로 옮겨 30분 동안 두었다. 12% 과염산 용액을 첨가하여 항온처리를 종결하고 당해 튜브를 30분 동안 얼음 위에 두었다. 이어서 본 산을 KOH로 중화시키고 당해 튜브를 원심분리하여 침전된 물질을 펠렛화하였다. 형성된 [³H]이노시톨 모노포스페이트를 표준 이온 교환 크로마토그래피 기법으로 회수하고 액체 섬광 계수기에 의해 정량하였다. 시험 화합물이 [³H]이노시톨 모노포스페이트 축적의 기저(비히클과 함께 항온처리한 세포) 수준을 감소시킨 정도에 의해 역 효능제 활성을 측정하였다.

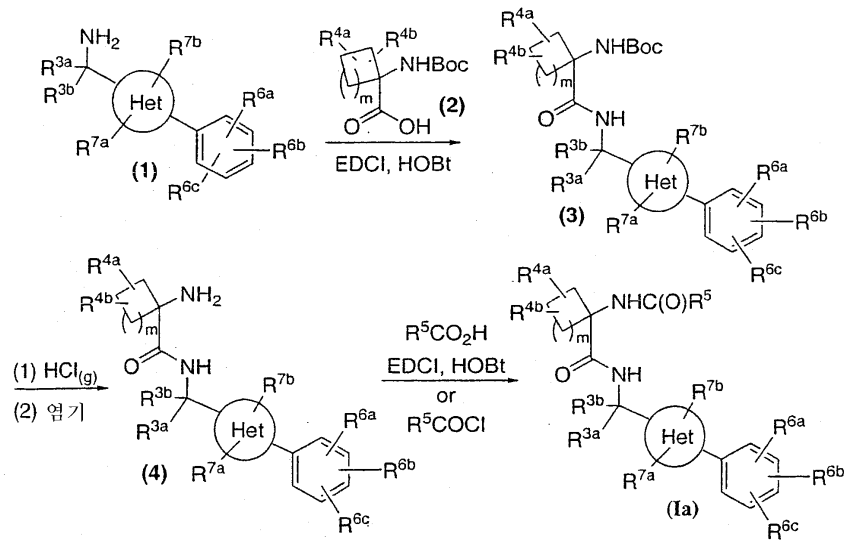
사용된 약자

다음의 약자는 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 제시된 의미를 갖는다:

BOC(boc) t-부틸옥시카보닐

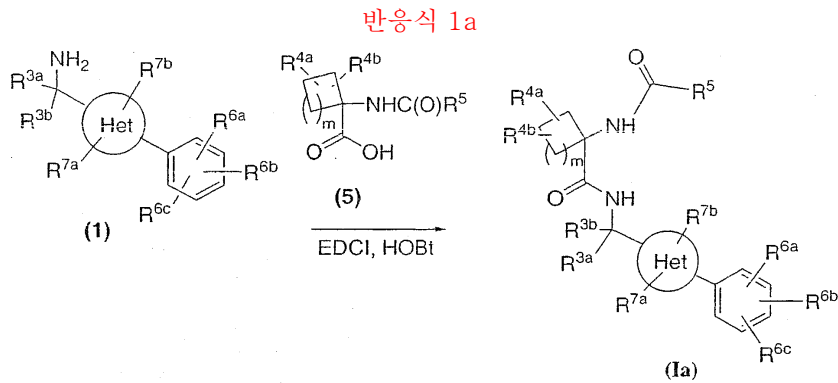
DCM 디클로로메탄
DEA 디메틸아민
DMF 디메틸포름아미드
DMSO 디메틸 설펍사이드
EDC 또는 EDCI 1-(3-디메틸아미노프로필)3-에틸카보디이미드 HCl
eq. 당량(들)
ES(또는 ESI)-MS 전자 스프레이 이온화-질량 분광분석
Et 에틸
EtOAc 에틸 아세테이트
EtOH 에탄올
FAB-MS 급속 원자 포격-질량 분광분석
HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물
HPLC 고압 액체 크로마토그래피
LCMS 액체 크로마토그래피/질량 분광분석
LDA 리튬 디이소프로필아미드
LHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
Me 메틸
MeOH 메탄올
MHz 메가헤르츠
MsCl 염화메실
NEt₃ 트리에틸아민
NMR 핵자기공명
TFA 트리플루오로아세트산
THF 테트라하이드로푸란
화학식 I의 화합물은 다음의 예시적 반응식에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



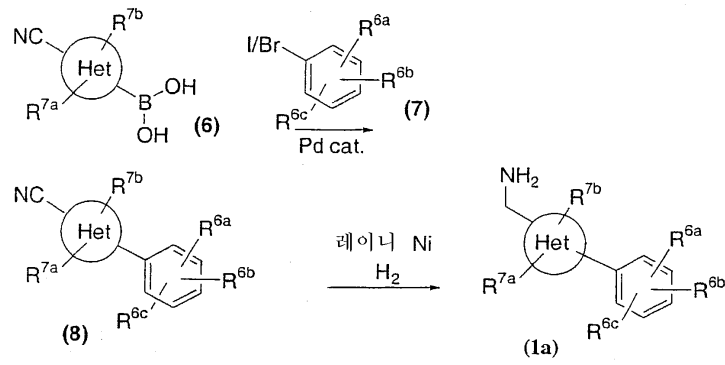
반응식 1에서, THF와 같은 적합한 용매 중에서 EDCI/HOBT와 같은 표준 펩티드 커플링 시약 배합물을 사용하여 바이아릴메탄아민 유도체 (1)을 보호된 아미노사이클로알칸산 (2)에 커플링시켜 화합물 (3)을 수득하는 방법으로 화합물 (1a)를 합성한다. 이어서, MeOH와 같은 적합한 용매 중에서 HCl과 같은 산의 작용에 의해 Boc 보호 그룹을 제거하여 아민을 얻는다. 이어서, 이로부터 암모니아와 같은 적합한 염기 및 클로로포름과 같은 적합한 용매를 사용하여 유리-염기 유도체 (4)를 수득할 수 있다. 이어서, 아민 유도체 (4)를 카복실산 또는 카복실산 동등물과 반응시켜 표제 화합물 (1a)를 수득한다. 대안적으로, 트리에틸아민과 같은 적합한 염이 첨가된다면, 화합물 (4)의 산-염을 최종 반응에 사용하여 표제 화합물 (1a)를 수득할 수 있다.

대안적으로, 반응식 1a에 제시된 바와 같이 바이아릴메탄아민 유도체 (1)을 아실화된 아미노사이클로알칸산 (5)과 커플링시켜 화합물 (1a)를 합성할 수 있다.



반응식 2a-2c에 제시된 바와 같이, 중간체 바이아릴메탄아민 유도체 (1)을 합성하기 위해 다수의 합성 방법을 사용할 수 있다.

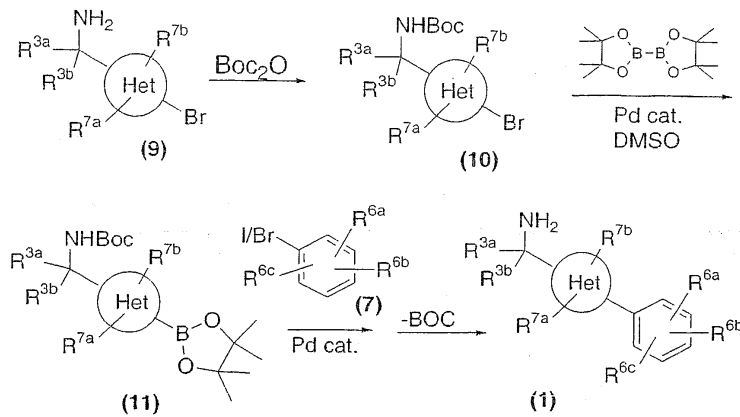
반응식 2a



반응식 2a에서, 트리페닐포스핀과 같은 트리아릴포스핀 및 팔라듐 아세테이트와 같은 금속 촉매의 존재 하에서, 방향족 붕소산 유도체 (6) 또는 적합한 붕소산 에스테르 유도체 및 방향족 할로겐화물 (7) 사이의 스즈키(suzuki) 반응을 사용하여 시아노바이아릴 유도체 (8)을 합성한다. 이어서, 생성된 시아노 바이아릴 중간체 (8)를, 적합한 용매 중에서 수소 및 금속, 예를 들어 레이니 Ni를 사용하여 상응하는 아민 바이아릴 유도체 (1a)로 촉매적으로 환원시킨다.

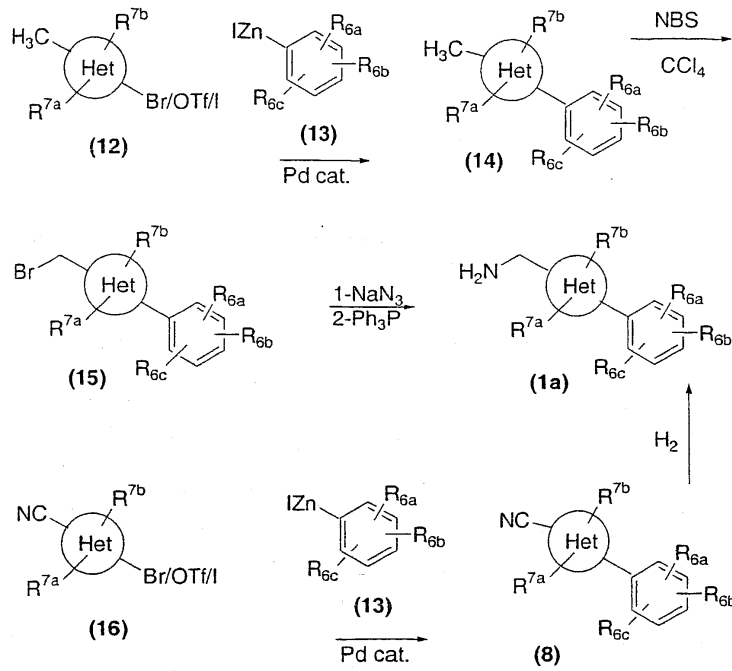
대안적으로, 반응식 2b에 예시된 바와 같이, 메탄아민 유도체 (9)를, Boc와 같은 적합한 보호 그룹으로 1급 아민을 보호한 후, 디메틸 설펝사이드와 같은 적합한 용매중에서 팔라듐 촉매를 사용하여 피나콜 붕소 에스테르 (11)로 만든다. 이러한 붕소 에스테르 (11)을 스즈키 반응 조건을 사용하여 아릴 할로겐화물 유도체 (7)에 커플링시켜 화합물 (1)을 수득한다.

반응식 2b

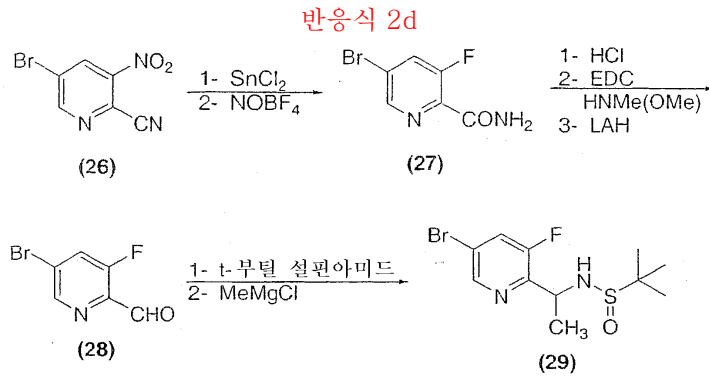


바이아릴메탄아민 유도체를 제조하기 위한 제3의 방법은 반응식 2c에 도시되어 있다. 먼저, 도시된 바와 같이 화합물 (12)을 팔라듐-촉매로 아릴 아연 화합물 (13)과 커플링시켜 바이아릴 잔기 (14)를 합성한다. 이어서, 할로겐화, 아지드를 사용한 할로겐의 친핵성 치환, 및 환원의 3 단계의 순서에 따라 바이아릴(14)의 메틸 그룹을 만들어, 상응하는 아민 중간체 (1a)를 수득한다. 대안적으로, 이미 기술한 바와 같이 아크릴카보니트릴 (16) 및 아릴 아연 화합물 (13)로부터 출발하여 바이아릴메탄아민 (1a)을 또한 제조할 수 있다. 이어서, 생성된 바이아릴카보니트릴 (8)을 수소를 사용하여 환원시켜 화합물 (1a)를 수득한다.

반응식 2c

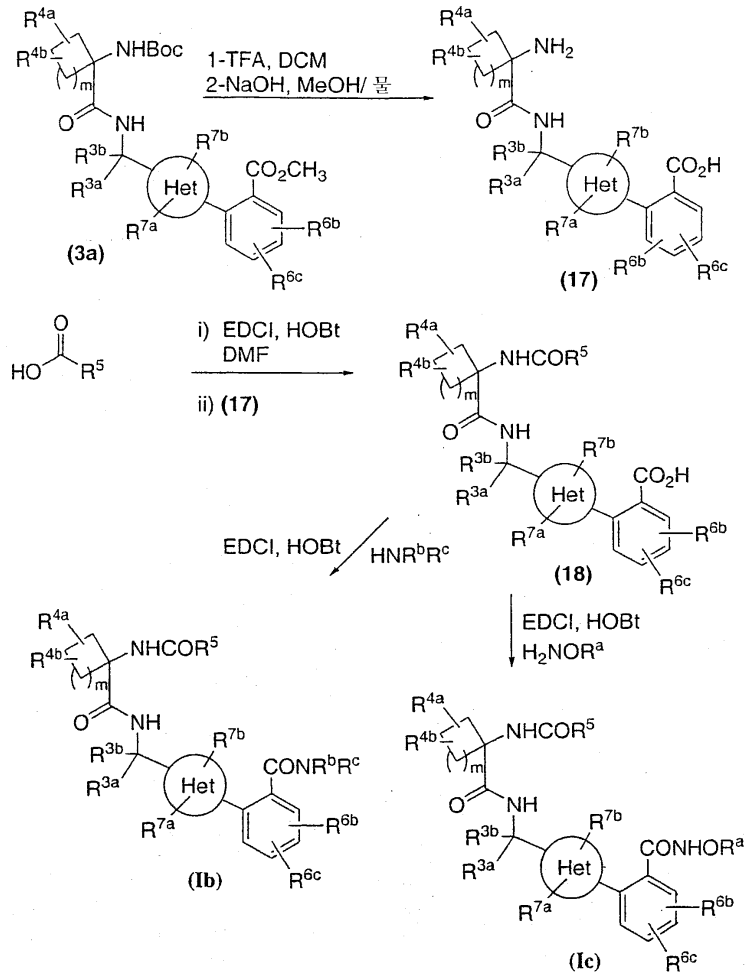


바이아릴테르타리아민 유도체를 제조하기 위한 제4의 방법은 반응식 2d에 도시되어 있다. 공지된 피리딘(26)의 니트로 그룹의 환원 및 니트릴 가수분해 [참조 문헌: J. Chem. Soc., (1952), 2042-2046]를 수행한 후, 생성된 아민을 플루오르화물로 전환시켜 화합물(27)을 수득한다. 당해 아미드를 3 단계 순서로 전환시켜 알데히드(28)을 수득한다. t-부틸 설펜아미드를 사용하여 이민을 형성시킨 다음, 메틸 그리냐르를 첨가하여, 화합물(30)을 수득하고, 이를 추가로 반응식 2b에 도시된 바와 같이 처리하여 바이아릴테르타리아민을 수득한다.



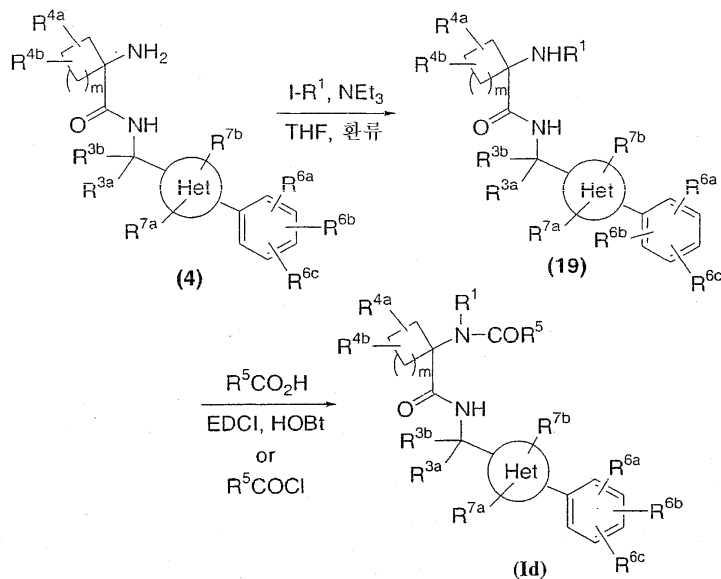
작용 그룹 상호전환이 화학식 I의 각종 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다는 것이 당업자에게 인식될 것이다. 반응식 3에 예시된 바와 같이, 먼저 유도체 (3a)를 TFA와 같은 강산의 작용에 의해 비스-탈보호화시키고, 다음으로 25 내지 100°C의 온도에서 물과 메탄올과 같은 유기 용매의 적합한 혼합물 중에서 알칼리 가수분해시켜 아미노산 유도체 (17)을 수득한다. EDCI/HOBt와 같은 펩티드 커플링 시약의 적합한 세트로 카복실산(R⁵COOH)을 먼저 활성화시켜 '활성 에스테르'를 형성시키고, 이어서 이를 아미노산 유도체 (17)과 반응시켜 화합물 (18)을 수득한다. 후자의 화합물을 EDCI/HOBt와 같은 펩티드 커플링 시약의 적합한 세트의 작용하에 아민(HNR^bR^c) 또는 알킬옥시 아민(H₂NOR^a)과 반응시켜, 청구된 화합물 (Ib) 및 (Ic) 각각을 형성시킬 수 있다.

반응식 3



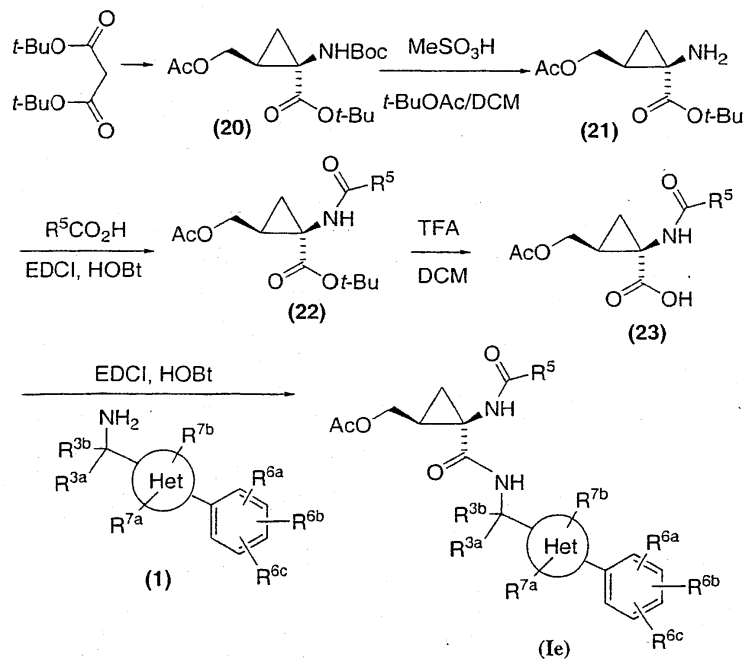
N-알킬화는 반응식 4에 예시되어 있다. 당해 아민 (4)를, 트리에틸아민과 같은 제산제의 존재하에, 승온에서 THF와 같은 적합한 용매 중에서 과량의 알킬 요오드화물(I-R¹)로 알킬화시켜, 비스-알킬화된 물질과 함께, 화합물 (19)를 수득한다. 이어서, 2급 아민 (19)을 카복실산 또는 카복실산 동등물과 반응시켜 표제 화합물로 전환시켜 화합물 (1d)를 수득한다.

반응식 4



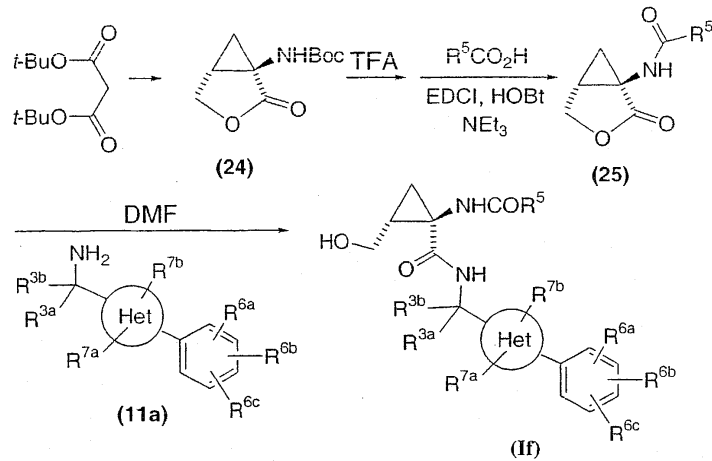
1,2-시스- 또는 1,2-트랜스-사이클로프로필 잔기를 갖는 화학식 I의 화합물의 제조는 반응식 5 및 6에 예시되어 있다. 공지된 공정[참조 문헌: K. Burgess et al., J. Org. Chem., 57:5931-5936 (1992)]에 따라, 디-3급-부틸 말로네이트를 유도체 (20)으로 만든다. 문헌[참조: L.S. Lin et al. Tetrahedron Lett., 41:7013-7016 (2000)]에 따라 메탄 설포산을 사용하여 N-Boc 그룹을 제거하여 아민 (21)을 수득한다. 이러한 아민을 적합한 펩티드 커플링 조건 하에 카복실산 또는 카복실산 동등물과 반응시켜 화합물 (22)를 수득한다. 이어서, 3급-부틸 에스테르를 DCM과 같은 적합한 용매에서 TFA와 같은 산으로 절단하여, 산 (23)을 수득한다. 이어서, 바이아릴메탄아민 (1)을, EDCI/HOBt와 같은 펩티드 커플링 시약의 적합한 세트를 사용하여 산 (23)과 커플링시켜 표제 화합물 (Ie)을 수득한다. 추가로 당업자에게 익히 공지된 공정을 사용하여, 화합물 (Ie)을 화학식 I의 추가의 화합물로 만들 수 있다. 예를 들면, 당해 아세틸 그룹을 가수분해에 의해 제거하여 상응하는 알코올을 수득하고; 당해 알코올을 설포닐 클로라이드로 처리하여 상응하는 설포네이트로 전환시킬 수 있고, 당해 설포네이트를 할로겐화물의 공급원으로 처리하여 상응하는 할로겐화물로 전환시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 이들 및 기타 작용 변환이 문헌[참조: March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Ed., John Wiley & Sons, 2000]과 같은 전형적인 유기 화학 교과서에 기술되어 있다.

반응식 5



반응식 6에서, 공지된 공정[참조: K. Burgess et al., J. Org. Chem., 57:5931-5936 (1992)]에 따라, 디-3급-부틸 말로네이트를 유도체 (24)로 만든다. N-Boc 그룹을 DCM과 같은 적합한 용매 중에서 TFA와 같은 산을 사용하여 제거한다. 이러한 아민을 EDCI/HOBt/ NET_3 과 같은 적합한 펩티드 커플링 조건하에 카복실산 또는 카복실산 동등물과 반응시켜 화합물 (25)를 수득한다. 이어서, 바이아릴메탄아민 (1)이 20 내지 100°C의 온도에서 DMF와 같은 적합한 비양자성 용매 중에서 락톤 (25)을 개환시켜 표제 화합물 (If)을 수득한다. 이미 기술된 바와 같이 당업자에게 익히 공지된 공정을 사용하여, 화합물 (If)을 추가의 표제 화합물로 만들 수 있다.

반응식 6

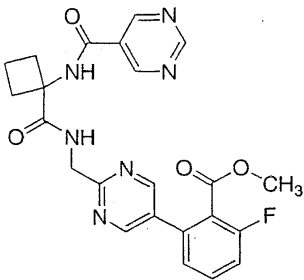


다음의 실시예는 이들 실시예의 사례로 본 발명을 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기 위하여 제공된 것이다. 화합물은 ACD/Name 버전 4.53 [Advanced Chemistry Development Inc. © 1994-2000]. 주소: 캐나다 M5H 3V9 온타리오 토론토 아델라이드 스트리트 웨스트 90]을 사용하여 명명하였다.

실시예

실시예 1

메틸 2-플루오로-6-(2-(((1-[(피리미딘-5-일카보닐)아미노]사이클로부틸)카보닐)-아미노)-메틸)피리미딘-5-일)벤조에이트



나트륨 아지드 (3.14 g, 48.3 mmol)을 질소하에 주위 온도에서 부분적으로 무수 DMSO (50mL)중에 용해시켰다. 이어서, 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트 (3.91 mL, 24.2 mmol, Aldrich)를 주사기를 통해 첨가하였다. 7시간 동안 40°C로 가열한 후, 균질한 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 밤새 계속하여 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (200 mL)와 함께 물 (700 mL)에 부었다. 에테르 층을 1/2 염수로 3회 세척한 다음, 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에 증발시켜, 에틸 1-아지도사이클로부탄카복실레이트 (4.00 g)을 투명한 오일로서 수득하였다.

에틸 1-아지도사이클로부탄카복실레이트 (4.00 g, 23.6 mmol)을 질소하에 메탄올 (150 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 탄소 상의 팔라듐 (840 mg, 10% wt/wt)을, 질소를 수소로 교체하기 전에, 첨가하였다. 3 시간 후, 반응은 완료된 것으로 판단되었다(LCMS). 당해 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고, 당해 셀리트를 추가적 메탄올로 세척하였다. HCl (디에틸 에테르 중의 2.0 M)를 첨가하여, 합한 메탄올성 용액을 산성으로 만든 후에, 감압하에 용매를 제거하였다. 이와 같이 수득된 에틸 1-아미노사이클로부탄-카복실레이트 하이드로클로라이드 (4.70 g)는 서서히 저융점 왁스성 고체로 응고되었으며, 양성자 NMR에 의해 측정된 바에 따르면 상당한 양의 메탄올을 보유하고 있다.

DMF (30.0 mL) 중의 위에서 언급된 아민 하이드로클로라이드 (1.03 g, 5.73 mmol)의 교반 용액에 실온에서 HOBt · H₂O (0.879 g, 5.73 mmol), 피리미딘-5-카복실산 (0.783 g, 6.31mmol), EDCI (1.21 g, 6.31 mmol) 및 최종적으로 트리메틸 아민 (1.60mL, 11.5 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반(약 15 시간)한 후, 용매의 대부분을 감압하에 제거하였다. 이어서, 잔사를 EtOAc 및 5% 수성 중탄산나트륨으로 희석시켰다. 이 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기물질을 포화된 황산구리(II), 1/2 염수 (2회)에 이어, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카 젤 크로마토그래피로 처리하였다. 당해 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 용매를 제거하여, 에틸 1-[(피리미딘-5-일카보닐)아미노]사이클로-부탄카복실레이트 (0.939 g)을 백색 결정성 고체로서 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 및 LC/MS 데이터는 이론치와 일치한다.

에틸 1-[(피리미딘-5-일카보닐)아미노]사이클로부탄카복실레이트 (0.939 g, 3.77 mmol)을 THF (36.0 mL) 중에 용해시킨 후, 수성 수산화나트륨 (6.03 mL, 1M)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주말(약 64 시간) 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이어서, THF의 대부분을 감압하에 제거하여, 유성 수성층을 수득하였으며, 이를 추가적 물로 희석한 후, 디에틸 에테르로 3배 추출하였다. 이어서, HCl (6.00 mL, 1H)을 첨가하여 수성층을 중성으로 만든 다음, 염화나트륨으로 포화

시켰다. 이 수성층을 EtOAc (약 총 500 mL)로 반복하여 추출한 후, 유기층을 농축하여, 1-[(피리미딘-5-일카보닐)-아미노]사이클로부탄카복실산 (0.756 g)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 및 LC/MS 데이터는 이론치와 일치한다.

5-브로모-2-클로로피리미딘 (1.02 g, 5.27 mmol)의 실온의 DMSO 용액 (20.0 mL)에 시안화나트륨 (0.284 g, 5.80 mmol)을 첨가하였다. 70 분 후, 반응 혼합물을 물 (300 mL) 및 EtOAc (150 mL)로 희석시켰다. 유기층을 1/2 염수로 3회 세척한 다음, 염수로 1회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 용매를 제거하여, 5-브로모피리미딘-2-카보닐트릴 (0.800 g)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 및 LC/MS 데이터는 이론치와 일치한다.

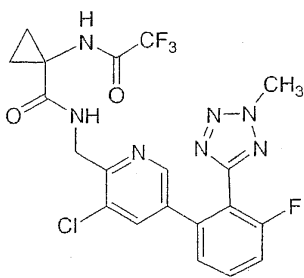
THF (100 mL) 중의 리케 아연 (5.0 g, 76 mmol, Aldrich)을 무수 반응 용기로 옮긴 다음, THF (15 mL) 중의 메틸 2-플루오로-6-요오도벤조에이트 (16.1 g, 57.5 mmol)을 옮겼다. 이어서, 불균질한 혼합물을 질소하에 1 시간 동안 (LC/MS는 출발 요오드화물의 완전한 소비를 나타낸다) 환류시켜, THF 중의 [3-플루오로-2-(메톡시카보닐)페닐](요오도)아연의 약 0.43 M 용액을 형성시켰다. 이 용액 (5.6mL, 2.4 mmol)의 일부를, 이미 5-브로모피리미딘-2-카보닐트릴 (0.40 g, 2.2 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.13 g, 0.11 mmol)을 함유하는 무수 플라스크에 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 환류시킨 후, 반응을 완료된 것으로 판단되고(LC/MS), 이를 주위 온도로 냉각시켰다. 당해 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물로 2회 세척한 다음, 염수로 1회 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과한 다음에, 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 용매를 제거하여, 메틸 2-(2-시아노피리미딘-5-일)-6-플루오로벤조에이트 (0.37 g)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 및 LC/MS 데이터는 이론치와 일치한다.

메틸 2-(2-시아노피리미딘-5-일)-6-플루오로벤조에이트 (100 mg, 0.389 mmol)를 질소하에 메탄올 (4.0 mL) 중에 용해시켰다. 탄소 상의 팔라듐 (840 mg, 10% wt/wt) 및 농축된 HCl (32 μ l)을 첨가한 후, 질소를 수소로 교체하였다. 30분 후, 반응 완료된 것으로 판단되었다(LCMS). 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고 셀리트를 추가적 메탄올로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하여, 양성자 NMR 및 LCMS에 의해 측정된 바에 따른 90% 순수한 물질의 메틸 2-[2-(아미노메틸)피리미딘-5-일]-6-플루오로벤조에이트 하이드로클로라이드 (104 mg)를 수득하였다.

DMF (3.5 mL)중 위에서 언급된 아민 하이드로클로라이드 (104 mg, 0.353 mmol)의 실온의 교반 용액에 HOBt · H₂O (59.6 mg, 0.39 mmol), 1-[(피리미딘-5-일카보닐)아미노]사이클로부탄카복실산 (85.9mg, 0.39 mmol), EDCI (81.2g, 0.42 mmol) 및 최종적으로 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반 (약 15 시간)한 후, 반응 혼합물을 물 (70 mL), EtOAc (80 mL) 및 수성 5% 중탄산나트륨 (약 5 mL)로 희석시켰다. 유기층을 포화 황산구리(II), 1/2 염수 (3회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 잔사를 수득하고, 이를 DCM 중의 1 내지 10% MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 용매를 제거하여, 53.4 mg (33%)의 표제 화합물을 발포성 고체로서 수득하였다. 순도를 LCMS (ES MS, M + H⁺ 실측치: 465) 및 양성자 NMR (400MHz, CD3OD: δ 9.287, 9.243, 8.669, 7.669, 7.655, 7.650, 7.648, 7.636, 7.634, 7.629, 7.615, 7.360, 7.358, 7.377, 7.334, 7.315, 7.297, 7.296, 4.662, 3.712, 2.866, 2.849, 2.845, 2.841, 2.833, 2.829, 2.820, 2.815, 2.797, 2.464, 2.443, 2.421, 2.412, 2.408, 2.389, 2.088, 2.067, 2.048, 2.043)로 측정하였다.

실시예 2

N-((3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘-2-일)메틸)-1-[(트리플루오로아세틸)아미노]사이클로프로판카복사미드



150 mL 톨루엔 중의 2-플루오로-6-요오도벤조이트릴 (17.82g, 72.15 mmol) 및 아지도트리메틸탄 (15.00g, 72.88 mmol)의 용액을 72 시간 동안 125°C로 가열하였다. 당해 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 0.5 N HCl 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 5-(2-플루오로-6-요오도페닐)-1H-테트라졸을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하였으며 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 291.01 이다.

25 mL DMF 중의 5-(2-플루오로-6-요오도페닐)-1H-테트라졸 (23.48g, 80.97mmol), 탄산칼륨 (16.79g, 0.121 mol) 및 요오도메탄 (16.09g, 0.113 mol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 5-(2-플루오로-6-요오도페닐)-2-메틸-2H-테트라졸을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)는 305.06 이다.

30 mL DMF 중의 5-클로로피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (6.00g, 22.9mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (6.12g, 24.1mmol), 아세트산칼륨 (6.75 g, 68.8mmol), 및 [1,1'-비스-(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.60 g, 0.82 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 N₂ 하에 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5-(2-플루오로-6-요오도페닐)-2-메틸-2H-테트라졸 (4.88g, 16.1 mmol), 중탄산나트륨 (2M, 34.4 mL, 68.8mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.60 g, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 290.11이다.

40 mL CH₂Cl₂ 중의 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘 (2.90g, 9.98 mmol) 및 3-클로로피옥시벤조산 (2.238g, 12.97 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적 3-클로로피옥시벤조산 (861 mg, 4.99 mmol)을 아침에 첨가하여, 반응이 완료되도록 유도하였다. 당해 용액을 0.5N NaOH 및 염수로 혼합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘 1-옥사이드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 306.13 이다.

10 mL DMF 중의 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-피리딘 1-옥사이드 (1.835g, 5.983 mmol) 및 트리에틸아민 (1.816g, 17.95 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 시아나이드 (1.781g, 17.95mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 80°C로 가열하고 (이 시점에서 추가로 0.592 g, 2.98 mmol TMS-CN을 첨가하고 추가 시간 동안 교반하고), 이어서 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜, 조 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-피리딘-2-카보니트릴을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 315.14 이다. 또한, ¹H NMR은 이성체 5-클로로-3-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘-2-카보니트릴이 약 20%로 존재함을 보여준다. 이는 차후 단계에서 분리될 수 있다.

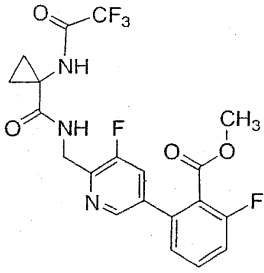
메탄올 (40mL 2.0 M) 중 암모니아 중의 3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-피리딘-2-카보니트릴 (0.500g, 1.59 mmol)의 용액에 레이니(Raney) 2800 니켈 (물 중의 슬러리)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 대기하에 3 시간 동안 교반하고, 유리 여과지를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 톨루엔과 함께 3회 공비시켜, 조 1-{3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘-2-일}메탄아민을 수득하였으며, 이의 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 319.18 이다.

15mL CH₂Cl₂ 중의 1-{3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]-피리딘-2-일}메탄아민 (0.639g, 2.01mmol), Boc-1-아미노사이클로프로판카복실산 (0.424g, 2.11 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 카복실산 (0.769g, 4.01 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.010g, 0.15 mmol), 및 트리에틸아민 (1.22g, 12.0 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 10 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 3급-부틸 1-{{{3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘-2-일}-메틸}아미노}사이클로프로필카바메이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 502.28 이다. 당해 화합물을 Chiralpak AD 칼럼 15-30% 이소프로판올/헥산 (0.1% DEA 함유) 상에서 정제하여, 3급-부틸 1-{{{5-클로로-3-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-yl)페닐]피리딘-2-일}메틸}아미노}-카보닐}사이클로프로필카바메이트를 수득하였으며, 부산물은 TMSCN 단계로 부터 생성되었다. 당해 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, HCl 가스로 포화시켰다. 당해 용액을 진공하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 3회 공비시켜, 2-(((1-암모니오사이클로프로필)-카보닐)아미노)-메틸-3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리디늄 디클로라이드를 수득하였으며, 이의 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 402.23 이다.

0°C에서 5 mL CH₂Cl₂ 중의 2-(((1-암모니오사이클로프로필)카보닐)아미노)메틸-3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리디늄 디클로라이드 (0.390g, 0.821 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.249g, 2.46 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (0.17g, 0.82mmol)을 첨가하였다. 당해 용액을 추가적 CH₂Cl₂로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, CH₂Cl₂ 중의 0 내지 2% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, N-({3-클로로-5-[3-플루오로-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]피리딘-2-일}메틸)-1-[(트리플루오로아세틸)아미노]사이클로프로판카복사미드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 498.2 이다: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

실시예 3

메틸 2-플루오로-6-(5-플루오로-6-(((1-[(트리플루오로아세틸)아미노]사이클로프로필)카보닐)-아미노)메틸)피리딘-3-일)벤조에이트



200 mL THF 중의 LDA (40.9 mmol, hexan 중에서 11.4 mL의 디소프로필아민 및 16.4mL의 2.5 M n-부틸 리튬으로 부터 제조)의 용액을 -78°C에서 50 mL의 THF 중의 2-시아노-3-플루오로피리딘 (5.0 g, 40.9 mmol)으로 점적방식으로 처리하였다. 10 분 후, 10 mL의 THF 중의 요오딘 (10.4 g, 40.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30 분 후, 반응을 40 mL의 물로 급랭시킨 다음, 수성 나트륨 티오설페이트로 후처리하였다. 당해 혼합물을 에테르로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, hexan 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 3-플루오로-4-요오도피리딘-2-카보니트릴을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

200 mL THF 중의 LDA (16.9 mmol)의 용액을 -78°C에서 50 mL의 THF 중의 3-플루오로-4-요오도피리딘-2-카보니트릴 (4.2 g, 16.9 mmol)으로 점적방식으로 처리하였다. 2 시간 후, 반응을 물로 급랭시키고, 실온으로 가온하였다. 당해 혼합물을 에테르로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, hexan 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 3-플루오로-5-요오도피리딘-2-카보니트릴을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

10 mL의 THF 중의 3-플루오로-5-요오도피리딘-2-카보니트릴 (1.08 g, 3.87 mmol)의 용액 및 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (0.18 g, 0.16 mmol)을, 20 mL의 THF 중의 [3-플루오로-2-(메톡시카보닐)페닐](요오도)아연 (메틸 2-플루오로-6-요오도벤조에이트 및 레이크 아연(Reike Zinc)으로 부터 제조됨)의 용액을 캐놀러를 통해 첨가하였다. 당해 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, hexan 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 메틸 2-(6-시아노-5-플루오로피리딘-3-일)-6-플루오로벤조에이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

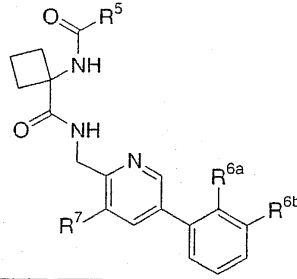
NH₃/MeOH (5 mL, 2.0 M) 중의 메틸 2-(6-시아노-5-플루오로피리딘-3-일)-6-플루오로벤조에이트 (0.75 g, 2.7 mmol)의 교반 용액에 레이니 2800 니켈 (물 중의 슬러리)을 첨가하였다. 당해 혼합물을 H₂ 대기 (풍선)하에 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 당해 혼합물을 유리 여과지를 통해 여과하고, 추가적 MeOH로 세척하였다. 생성된 용액을 진공하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 3회 공비시켰다. 5 mL DMF 중에서 조 메틸 2-[6-(아미노메틸)-5-플루오로피리딘-3-일]-6-플루오로벤조에이트 (0.65 g, 2.34 mmol), Boc-1-아미노사이클로프로판-1-카복실산 (0.61 g, 3.04 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노-프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.58 g, 3.04 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.010 g, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.42mL, 3.04 mmol)을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 당해 용액을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, hexan 중의 40 내지 65% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 메틸 2-[(1-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-사이클로프로필}카보닐)아미노]메틸}-5-플루오로피리딘-3-일)-6-플루오로-벤조제이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 462.2 이다.

상기 생성물을 EtOAc 중에 용해시키고, HCl 가스로 포화시켰다. 당해 용액을 진공하에 농축시켜, 2-[(1-아미노사이클로-프로필)카보닐]아미노}-메틸}-3-플루오로-5-[3-플루오로-2-(메톡시카보닐)페닐]-피리디늄 디클로라이드를 수득하였으며, 이의 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 362.2 이다.

5 mL CH₂Cl₂ 중의 상기 화합물 (0.110 g, 0.277 mmol)의 용액에 0°C에서 트리에틸아민 (1.08 g, 1.08 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (0.4mL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 당해 용액을 추가적 CH₂Cl₂로 희석시키고 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, hexan 중의 20 내지 60% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 표제 화합물을 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고 M+H⁺에 대한 질량 이온 (ES⁺)은 458.1 이다: 1H NMR (300MHz, MeOH-d₄) 68.34 (s, 1 H), 7.71-7.60 (m, 2 H), 7.36-7.30 (m, 2 H), 4.63 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.54 (m, 2 H), 1.13 (m, 2 H).

아래의 표 1의 화합물은, 1-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-사이클로프로판카복실산 대신에 시판되는 1-[(3급-부톡시-카보닐)아미노]사이클로부탄카복실산을 사용하여, 실시예 2 또는 실시예 3에 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조되었다.

[표 1a]



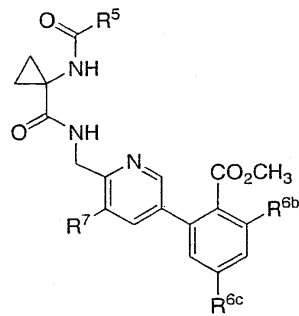
실시예	R5	R6a	R6b	R7	ES MS, M+H+
4	피리미딘-5-일	CO ₂ Me	F	Cl	497

[표 1b]

실시예	R5	R6a	R6b	R7	ES MS, M+H+
5	피리미딘-5-일	CO ₂ Me	F	F	482
6	트리플루오로메틸	CO ₂ Me	F	F	472
7	트리플루오로메틸	2-메틸-2H-테트라졸-5-일	F	Cl	512
8	클로로디플루오로메틸	2-메틸-2H-테트라졸-5-일	F	Cl	528

아래의 표 2의 화합물은 실시예 2 및 실시예 3에 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조되었다.

[표 2a]



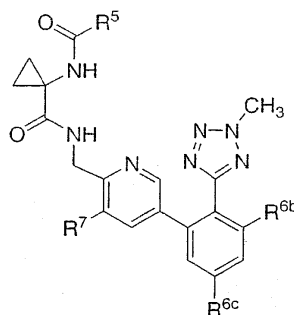
실시예	R5	R6b	R6c	R7	M+H+
9	피리미딘-5-일	F	H	F	468
10	피리미딘-5-일	F	H	Cl	484
11	2,2,2-트리플루오로에틸	F	H	F	472
12	디클로로메틸	F	H	F	473
13	트리플루오로메틸	F	H	Cl	474
14	1,1-디클로로에틸	F	H	Cl	503
15	클로로디플루오로메틸	F	H	F	474
16	클로로디플루오로메틸	F	H	Cl	491
17	트리플루오로메틸	Cl	H	Cl	490
18	디플루오로메틸	Cl	H	Cl	472
19	클로로디플루오로메틸	Cl	H	Cl	506

[표 2b]

실시예	R5	R6b	R6c	R7	M+H+
20	트리플루오로메틸	Cl	H	F	472
21	디클로로플루오로메틸	Cl	H	F	490
22	디플루오로메틸	Cl	H	F	454
23	NH(CO ₂ Me)	Cl	H	Cl	493
24	NH(CO ₂ Me)	Cl	H	H	458
25	트리플루오로메틸	H	Cl	Cl	490
26	트리플루오로메틸	Cl	Cl	Cl	524
27	트리플루오로메틸	Cl	Cl	F	508
28	트리플루오로메틸	F	Cl	Cl	508
29	트리플루오로메틸	F	Cl	F	492

아래의 표 3, 4, 및 5의 화합물은 실시예 2 및 실시예 3에 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조되었다.

[표 3a]

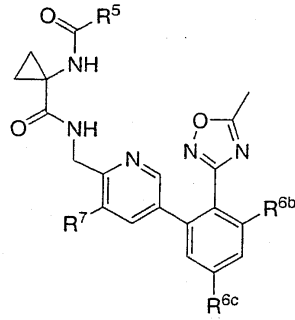


실시예	R5	R6b	R6c	R7	ES MS, M+H+
30	피리미딘-5-일	F	H	Cl	545
31	클로로디플루오로메틸	F	H	Cl	515
32	트리플루오로메틸	F	H	F	482
33	디플루오로메틸	F	H	Cl	480
34	디플루오로메틸	F	H	F	464

[표 3b]

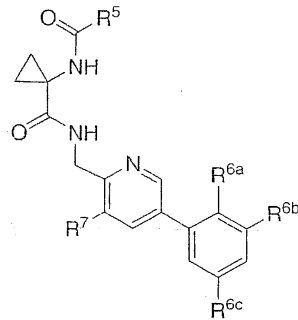
실시예	R5	R6b	R6c	R7	ES MS, M+H+
35	CF ₂ Cl	F	H	F	496
36	CF ₃	Cl	H	Cl	514
37	CF ₂ H	Cl	H	Cl	496
38	CH ₃	Cl	H	Cl	460
39	NHCO ₂ Me	Cl	H	Cl	519
40	CF ₃	H	Cl	Cl	514
41	CF ₃	Cl	Cl	F	532
42	CF ₃	Cl	Cl	Cl	548
43	CF ₃	F	Cl	Cl	532
44	CF ₃	F	Cl	F	516

[표 4]



실시예	R5	R6b	R6c	R7	M+H+
45	CF ₃	H	Cl	Cl	514
46	CF ₃	Cl	Cl	Cl	547
47	CF ₃	Cl	Cl	F	532

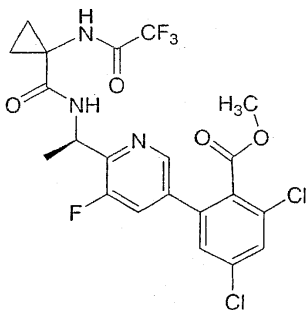
[표 5]



실시예	R5	R6a	R6b	R6c	R7	M+H+
48	CF ₃	OCH ₂ CHF ₂	H	Cl	Cl	512
49	CF ₃	OCH(CH ₂ F) ₂	Cl	Cl	Cl	559
50	CF ₃	OCH(CH ₂ F) ₂	Cl	Cl	H	526
51	CF ₃	OCO ₂ Me	F	H	F	474

실시예 52

메틸 2,4-디클로로-6-(5-플루오로-6-((1R)-1-[(1-[(트리플루오로아세틸)아미노]사이클로프로필)-카보닐]아미노)에틸)피리딘-3-일)벤조에이트



125 mL 메탄올 중의 2,4-디클로로-6-하이드록시벤즈알데히드 (5.00g, 26.18 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 과염소산 (70%, 1.47 mL, 16.23 mmol)을 첨가하고, 당해 용액을 10 분 동안 교반하였다. 별도의 플라스크에, 바나듐 (V) 옥사이드 (0.190 g, 1.05 mmol)을 0°C의 과산화수소 용액 (H₂O 중의 30%, 11.90 mL, 104.7 mmol)에 첨가하였다. 당해 용액을 촉매가 용해될 때까지 교반시켜, 투명한 유기 용액을 수득하였으며, 이를 메탄올 용액에 적가하여었다. 당해 반응물을 서서히 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 당해 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시켰

다. 유기 추출물을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 플러그를 통해 여과하여, 메틸 2,4-디클로로-6-하이드록시벤조에이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

100 mL CH_2Cl_2 중의 2,4-디클로로-6-하이드록시벤조에이트 (4.64g, 20.99 mmol) 및 피리딘 (1.87mL, 23.09 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄설폰산 (4.94 mL, 29.39 mmol)을 첨가하고, 당해 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨, 수성 황산구리 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 메틸 2,4-디클로로-6-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시-벤조에이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

MeOH (319 mL) 중의 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카보니트릴 (4.71 g, 20.7 mmol)의 용액에 N_2 하에 염화주석(II) 이수화물 (27.97 g, 123.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40분 동안 40°C로 가열하고, 진공하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 공비시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10% 수성 중탄산나트륨을 당해 용액이 염기성이 될 때까지 첨가하였다. 수성층을 CHCl_3 로 3회 추출하고, 합한 유기물질을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 3-아미노-5-브로모피리딘-2-카복사미드를 수득하였으며, 이의 $\text{M} + \text{H}^+$ (^{81}Br)에 대한 질량 이온 (ES^+)은 218.2 이다.

CH_2Cl_2 중의 3-아미노-5-브로모피리딘-2-카복사미드 (40.0 g, 185.2 mmol)의 용액에 니트로소늄 테트라플루오로보레이트 (22.71g, 191.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 다음에, 진공하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 공비시켰다. 잔사를 톨루엔 (1100mL) 중에 현탁시키고, 2 시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_2Cl_2 중에 현탁시켰다. 고체를 수집하여 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카복사미드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

HCl (12N, 539.4 mL, 6.472 mol) 중의 조 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카복사미드 (40.50 g, 184.9 mmol)의 용액을 1 시간 동안 120°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, NaOH (20%)를 pH ~6까지 서서히 첨가하였다. 당해 용액을 진공하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 3회 공비시켰다. 잔사를 40% MeOH/ CHCl_3 로 철저히 추출하고, 여과하였다. 이를 3회 반복하였다. 합한 여액을 농축시키고, 톨루엔과 함께 3회 공비시켜, 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카복실산을 수득하였으며, 이의 $\text{M} + \text{H}^+$ (^{79}Br)에 대한 질량 이온 (ES^+)은 218.1 이다.

200mL DMF 중의 조 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카복실산 (40.65 g, 184.8mmol), O,N-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (21.63 g, 221.7 mmol), 1-에틸-(3-디메틸-아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (70.85 g, 369.6mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (2.497 g, 18.48mmol) 및 트리에틸아민 (16.48 mL, 118.3 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 당해 용액을 부분적으로 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트와 10% 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 4회 추출하고, 합한 유기물질을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 5-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카복사미드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, $\text{M} + \text{H}^+$ (^{79}Br)에 대한 질량 이온 (ES^+)은 263.01 이다.

-78°C에서 THF (350 mL) 중의 조 5-브로모-3-플루오로-N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카복사미드 (27.94 g, 106.2 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (THF 중의 1M, 45.67mL, 45.67 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2 시간 동안 -78°C에서 교반한 다음에, H_2O (100 mL) 및 염수 (100 mL)를 첨가하였다. 당해 혼합물을 실온으로 가온하고, 부분적으로 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀리트를 통해 여과하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기물질을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 플러그를 통해 여과하여, 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카브알데히드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

CH_2Cl_2 (160 mL) 중의 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설파아미드 (9.898 g, 81.67 mmol)의 용액에 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카브알데히드 (16.66 g, 81.67mmol), 피리딘용 p-톨루엔설폰네이트 (1.026 g, 4.08mmol), 및 황산마그네슘 (49.15 g, 408.3mmol)을 첨가하였다. 당해 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀리트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, N-[(1E)-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸리덴]-2-메틸프로판-2-설파아미드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하며, $\text{M} + \text{H}^+$ (^{81}Br)에 대한 질량 이온 (ES^+)은 307.0 이다.

CH_2Cl_2 (375 mL) 중의 N-[(1E)-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설파아미드 (18.63 g, 60.65 mmol)의 용액을 N_2 하에서 -50°C로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 클로라이드 (THF 중의 3M, 30.32 mL, 90.97 mmol)을 적가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 30분 후, 추가적 메틸마그네슘 클로라이드(5.0mL, 15.0 mmol)을 첨가하여 반응의 완료를 유도하였다. 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 4회 추출하고, 합한 유기물질을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 10 내지 40% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, N-[(1R)-1-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설파아미드를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, $\text{M} + \text{H}^+$ (^{81}Br)에 대한 질량 이온 (ES^+)은 325.0 이다.

5 mL DMF 중의 N-[(1R)-1-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설파아미드 (0.500 g, 1.55 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.412 g, 1.62mmol), 칼륨 아세테이트 (0.456 g, 4.64mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.030 g, 0.041 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 4시간 동안 90°C로 가열하였다. 추가적 비스(피나콜라토)디보론 (0.295 g, 1.16 mmol), 3-클로로피옥시벤조산 (861 mg, 4.99 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.030 g, 0.041 mmol)을 첨가하여, 반응이 완료되도록 유도하였다. 반응

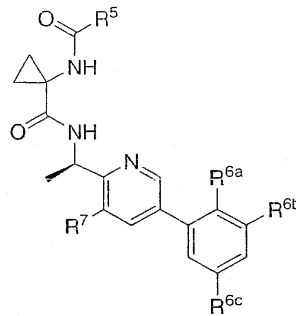
혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메틸 2,4-디클로로-6-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시}벤조에이트 (0.546 g, 1.55mmol), 탄산나트륨 (2M, 2.32 mL, 4.64mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 클로라이드 (0.003g, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 90°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 메틸 2-(6-((1R)-1-((3급-3급-설폰닐)아미노)-에틸)-5-플루오로피리딘-3-일)-4,6-디클로로벤조에이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치한다.

메탄올 (1.2 mL) 중의 상기 생성물의 용액에 HCl/디옥산 용액 (4M, 1.2 mL, 4.6mmol)을 첨가하였다. 당해 용액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 진공하에서 농축시켜, (1R)-1-(5-[3,5-디클로로-2-(메톡시카보닐)페닐]-3-플루오로피리딘-2-일)에탄아미늄 클로라이드를 수득하였으며, 이의 M+H⁺에 대한 질량 이온(ES⁺)은 343.01 이다.

5mL CH₂Cl₂ 중의 (1R)-1-(5-[3,5-디클로로-2-(메톡시카보닐)페닐]-3-플루오로-피리딘-2-일)에탄아미늄 클로라이드 (0.277 g, 0.73mmol), 1-((트리플루오로아세틸)아미노)사이클로-프로판카복실산 (0.160 g, 0.812mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.311 g, 1.62mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.010 g, 0.15mmol), 및 트리에틸아민에틸아민(0.45mL, 3.25mmol)의 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 당해 용액을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를, 헥산 중의 10 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 처리하여, 메틸 2,4-디클로로-6-(5-플루오로-6-((1R)-1-((1-((트리플루오로아세틸)아미노)사이클로프로필)카보닐)아미노)에틸)피리딘-3-일)벤조에이트를 수득하였으며, 이의 양성자 NMR 스펙트럼은 이론치와 일치하고, M+H⁺에 대한 질량 이온(ES⁺)은 522.05 이다.





표 6에 기재된 화합물은 실시예 52에 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조되었다.

[표 6a]


















실시예	R5	R6a	R6b	R6c	R7	M+H ⁺
45	CHF ₂	2- 메틸 테트라졸	F	H	Cl	492
46	CF ₃	2- 메틸 테트라졸	F	H	Cl	510
47	CF ₃	CO ₂ Me	Cl	H	Cl	504
48	CF ₃	3- 메틸-1,2,4-옥사디아졸	F	H	Cl	510
49	CF ₃	CF ₃	F	H	Cl	496
50	CF ₃	CF ₃	F	H	H	464
51	CF ₃	CO ₂ Me	Cl	H	H	468
52	CF ₃	5- 메틸-1,2,4-옥사디아졸	H	Cl	Cl	528
53	CF ₃	CF ₃	F	H	F	482
54	CF ₃	CO ₂ Me	Cl	H	F	488
55	CHF ₂	CO ₂ Me	Cl	H	F	470
56	CF ₃	CF ₃	Cl	H	F	496
57	CF ₃	CO ₂ Me	Cl	Cl	F	522
58	CF ₃	OCHF ₂	F	H	F	480
59	CF ₃	CF ₃	H	Cl	F	496






[표 6b]

실시예	R5	R6a	R6b	R6c	R7	M+H+
60	CF ₃	5-메틸-1,2,4-옥사디아졸	Cl	Cl	F	546
61	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	F	H	F	512
62	CF ₃	Cl	H	Cl	F	464
63	CF ₃	OCH(CH ₂ F) ₂	F	H	F	508
64	CF ₃	OCH(CH ₂ F) ₂	F	H	H	490
65	CF ₃	OCH ₂ CF ₂ H	F	H	F	494
66	CF ₃	2-메틸 테트라졸	Cl	Cl	F	546
67	CF ₃	2-메틸 테트라졸	H	Cl	F	512
68	CF ₃	CO ₂ Et	Cl	H	F	502
69	CF ₃	2-메틸 테트라졸	F	Cl	F	528
70	CF ₃	CO ₂ Me	F	Cl	F	504
71	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ F	Cl	H	F	520
72	CF ₂ Cl	CO ₂ Me	Cl	Cl	F	538
73	CHF ₂	CO ₂ Me	Cl	Cl	F	504
74	CF ₃	CO ₂ Et	F	Cl	Cl	536
75	CF ₃	CO ₂ Et	Cl	Cl	F	536
76	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	Cl	F	538
77	CF ₃	CO ₂ Me	F	Cl	Cl	522
78	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ F	F	Cl	Cl	554
79	CH ₃	2-메틸 테트라졸	F	Cl	Cl	546
80	CF ₃	CO ₂ Et	Cl	H	Cl	518
81	CF ₃	CO ₂ Et	F	Cl	F	518
82		CO ₂ Me	Cl	Cl	F	538
83	CF ₃	CO ₂ Et	F	H	F	486
84	CF ₃	CN	Cl	Cl	F	489
85	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	F	Cl	F	490
86	CF ₃	OCH ₂ CH ₂ F	F	Cl	F	526
87		CO ₂ Et	Cl	H	Cl	516
88	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	508
89		OCH ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	543
90		OCH ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	560

[표 6c]

실시예	R5	R6a	R6b	R6c	R7	M+H+
91		CN	F	Cl	Cl	541
92	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	F	Cl	Cl	562
93		CO ₂ Me	F	Cl	Cl	504
94		CN	F	Cl	Cl	489
95		CO ₂ Me	F	Cl	H	487
96		CO ₂ Me	F	Cl	Cl	521
97	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CHF ₂	F	Cl	H	538
98	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	F	Cl	Cl	544
99		CO ₂ Et	F	Cl	Cl	552
100	CF ₃	OCH ₂ CF ₂ H	Cl	F	Cl	544
101	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	508
102		CO ₂ Et	F	Cl	Cl	535
103		OCH ₂ CF ₃	F	Cl	Cl	561
104		OCH ₂ CF ₃	F	Cl	Cl	570
105	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	F	F	Cl	492
106	CF ₃	OCH ₂ CF ₂ H	F	F	Cl	528
107	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	562
108		CO ₂ Et	Cl	Cl	Cl	534
109		OCH ₂ CF ₂ H	F	Cl	H	543
110		CO ₂ Et	Cl	Cl	H	517
111	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	524
112	CF ₃	OCH ₂ CF ₂ H	Cl	Cl	Cl	560
113		OCH ₂ CF ₂ H	Cl	F	Cl	543
114		OCH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	507
115	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	578
116	CClF ₂	CO ₂ Et	F	Cl	H	518
117	CClF ₂	CO ₂ Et	F	Cl	H	518
118		OCH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	561
119	CF ₃	OCH ₂ CF ₂ H	F	Cl	Cl	544

[표 6d]

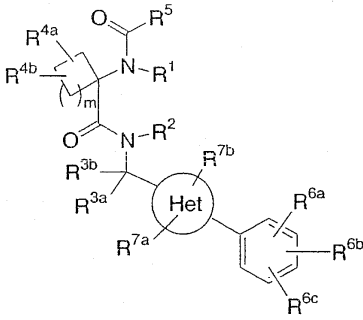
실시예	R5	R6a	R6b	R6c	R7	M+H+
120		OCH ₂ CF ₃	F	Cl	Cl	570
121	CF ₃	OcPr	F	F	Cl	502
122		OCH ₂ CF ₂ H	F	Cl	Cl	543
123	CF ₃	CN	Cl	Cl	Cl	542
124		OCH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	522
125		OCH ₂ CF ₂ H	Cl	Cl	Cl	
126		OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Het는 피리미디닐 또는 피리달, 또는 이의 N-옥사이드이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로, 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로, 수소 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되고;

R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 (1) 수소, (2) 할로젠, 및 (3) 할로젠, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d, 및 NR¹R²로 부터 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 부터 선택되거나, 또는

R^{4a} 및 R^{4b}는 이들 둘다에 결합된 탄소 원자와 함께 엑소-사이클릭 메틸렌을 형성하고, 이때 이는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알킬옥시로부터 선택된 1 내지 2개의 그룹으로 임의로 치환되며;

R⁵는 (1) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bC(O)₂R^a, C(O)NR^bR^c, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, (2) 할로젠, 니트로, 시아노 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개 그룹으로 임의로 치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬, (3) C₃₋₆ 알킬닐, (4) 하이드록시에틸로 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, (5) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, C(O)₂R^a, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 (CH₂)_k-아릴 (여기서, 아릴은 페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐 및 나프틸로부터 선택된다), (6) 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a, SR^a, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₃ 할로-알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 (CH₂)_k-헤테로사이클 {여기서, 헤테로사이클은 (a) N, O 및 S로부터 선택된 환 이종원자, 및 임의로 3개 이하의 추가적 환 질소 원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환 (여기서, 환은 임의로 벤조-융합된다); (b) 1 내지 3개의 환 질소 원자를 함유하는 6-원의 헤테로방향족 환 및 이의 N-옥사이드 (여기서, 환은 임의로 벤조-융합된다); 및 (c) 테트라하이드로푸라닐, 5-옥소테트라하이드로푸라닐, 2-옥소-2H-피라닐, 및 6-옥소-1,6-디하이드로피리다지닐로부터 선택되는 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된다}, (7) C(O)₂R^a, (8) C(O)NR^bR^c, 및 (9) NR^bCO₂R^a로부터 선택되고;

R^{6a}는 (1) 할로젠, 니트로, 시아노, COR^a, CO₂R^a, C(O)NR^bR^a, OR^a, OC(O)R^a, SR^a, SO₂R^d, S(O)R^d, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bSO₂R^d, 및 NR^bCO₂R^a로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환되는 C₁₋₈ 알킬, (2) C₃₋₈ 사이클로알킬, (3) CO₂R^a로 임의로 치환되는 C₂₋₈ 알케닐, (4) 할로젠, (5) 시아노, (6) 니트로, (7) NR^bR^c, (8) NR^bC(O)R^a, (9) NR^bCO₂R^a, (10) NR^bC(O)NR^bR^c, (11) NR^bC(O)NR^bCO₂R^a, (12) NR^bSO₂R^d, (13) CO₂R^a, (14) COR^a, (15) C(O)NR^bR^c, (16) C(O)NHOR^a, (17) C(=NOR^a)R^a, (18) C(=NOR^a)NR^bR^c, (19) OR^a, (20) OC(O)_kR^a, (21) S(O)_kR^d, (22) SO₂NR^bR^c, 및 (23) 임의로 치환된 헤테로사이클 {여기서, 헤테로사이클은 (a) N, O 및 S로부터 선택되는 환 이종원자 및 임의로 3개 이하의 추가적 환 질소 원자를 갖는 5원의 헤테로방향족 환, (b) 4,5-디하이드로-옥사졸릴, 및 (c) 4,5-디하이드로-1,2,4-옥사디아졸릴로부터 선택되고, 이때 상기 치환체는 1 내지 5개의 할로젠 원자, OR^a 또는 OC(O)R^a로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 그룹이다}로부터 선택되고;

R^{6b} 및 R^{6c}는 수소, 및 R^{6a}로부터의 그룹으로부터 독립적으로 선택되나; 단 R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 중의 하나 이하의 헤테로사이클이며;

R^{7a} 및 R^{7b}는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, OR^a, CO₂R^a, C(O)NR^bR^c, SO₂R^d, NR^bR^c, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^a 는 (1) 수소, (2) 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐, (4) C_{3-6} 사이클로알킬, 및 (5) 피리딜로부터 선택되고;

R^b 및 R^c 는 (1) 수소, (2) 할로젠, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및 SO_2R^d 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 사이클로알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 $(CH_2)_k$ -페닐 및 (4) C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R^b 및 R^c 는, 이들에 결합된 질소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택된 추가적 이종원자를 임의로 함유하는 4-, 5-, 또는 6-원 환을 형성하거나, 또는

R^b 및 R^c 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 사이클릭 이미드를 형성하며;

R^d 는 (1) 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, (2) C_{1-4} 알킬옥시 및 (3) 할로젠, 시아노, 니트로, OH, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고;

k는 0, 1 또는 2이며;

m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^5 가 할로젠, 니트로, 시아노, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $C(O)NR^bR^c$, 및 C_{3-8} 사이클로알킬, 1,2,5-티아디아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴 또는 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^5 가 클로로 또는 플루오로인 할로젠 원자 1 내지 5개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R^5 가 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 클로로디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, R^5 가 피리미디닐인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, R^5 가 1,2,5-티아디아졸릴, 이속사졸릴 또는 이소티아졸릴인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, R^{6a} 는 OR^a , CO_2R^a 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 테트라졸릴인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, R^{6a}는 OR^a, CO₂R^a 또는 C₁₋₄ 알킬로 임의로 치환된 테트라졸릴이고, R^{6b}는 수소 또는 할로겐이고, R^{6c}는 수소 또는 할로겐인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, R^{6a}는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 1 내지 5개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 또는 2-메틸-2H-테트라졸-5-일이고, R^{6b}는 플루오로 또는 클로로이고, R^{6c}는 수소, 클로로 또는 플루오로인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, Het는 2,5-피리딘디일이고, R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소 또는 할로겐인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b} 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 플루오로 또는 클로로인 화합물.

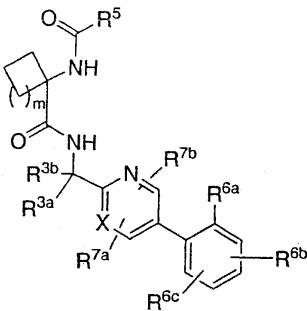
청구항 12.

제1항에 있어서, m이 0 또는 1인 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물.

화학식 Ia



상기 화학식 Ia에서,

X는 탄소 또는 질소이고, 나머지 치환기는 모두 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 14.

제13항에 있어서, m은 0 또는 1이고, R^{3a} 및 R^{3b} 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 수소 또는 C₁₋₃알킬인 화합물.

청구항 15.

제13항에 있어서, X는 탄소이고, R^{7a}는 수소 또는 클로로 또는 플루오로이고, R^{7b}는 수소인 화합물.

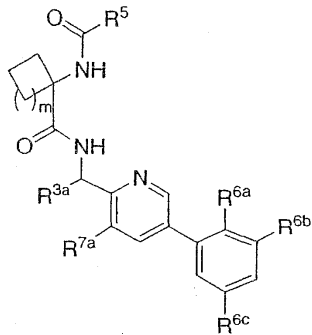
청구항 16.

제13항에 있어서, X는 질소이고, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소인 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물.

화학식 Ib



상기 화학식 Ib에서,

m은 0 또는 1이고, R^{3a}는 수소 또는 메틸이고, R^{6b} 및 R^{6c}는 독립적으로 수소, 클로로 또는 플루오로이고, R^{7a}는 수소, 클로로 또는 플루오로이고, 나머지 치환기는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 18.

제17항에 있어서, R^{3a}는 수소이고, R^{6b} 및 R^{7a}는 각각 독립적으로 클로로 또는 플루오로인 화합물.

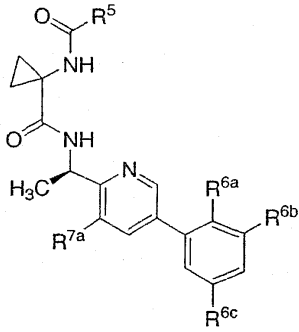
청구항 19.

제17항에 있어서, R^{3a}는 수소이고, R^{6b} 및 R^{7a}는 각각 독립적으로 클로로 또는 플루오로이고, R⁵는 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 클로로 및 플루오로로 부터 선택된 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₂알킬로 부터 선택되고, R^{6a}는 OR^a, CO₂R^a 또는 2-메틸-5-테트라졸릴인 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, 화학식 Ic의 화합물.

화학식 Ic



상기 화학식 1c에서, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} 및 R^{7a}는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 21.

제20항에 있어서, R^{6b}는 할로젠이고, R^{6c} 및 R^{7a}는 독립적으로 수소 또는 할로젠인 화합물.

청구항 22.

제20항에 있어서, R⁵는 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂알킬로 부터 선택되는 화합물.

청구항 23.

제21항에 있어서, R⁵는 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 5-피리미디닐, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂알킬로 부터 선택되는 화합물.

청구항 24.

제20항에 있어서, R^{6a}는 CO₂C₁₋₄ 알킬, 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 및 2-메틸-5-테트라졸릴로 부터 선택되는 화합물.

청구항 25.

제23항에 있어서, R^{6a}는 CO₂C₁₋₄ 알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 및 2-메틸-5-테트라졸릴로 부터 선택되는 화합물.

청구항 26.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 통증 및 염증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 28.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 골관절염, 반복 동작 통증, 치통, 암 통증, 근육근막통증, 근육 상해 통증, 섬유근육통, 및 수술주위 통증(perioperative pain)을 치료하는 방법.

청구항 29.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 만성폐색성 폐질환, 천식, 염증성 장질환, 비염, 궤장염, 방광염(간질 방광염), 포도막염, 염증성 피부 질환, 류마티스 관절염, 화상, 염좌 또는 골절과 관련된 외상으로 인한 부종, 외과수술후 시술, 골관절염, 류마티스성 질환, 건초염 또는 통풍으로 인한 염증성 통증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 30.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 양기나(angina), 월경 또는 암과 관련된 통증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 31.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 당뇨병성 혈관병증, 후모세관 내성, 궤도염과 관련된 당뇨병성 증상, 건선, 습진, 위장관 또는 자궁의 연축, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 결장염 또는 궤장염을 치료하는 방법.

청구항 32.

유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하기 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하여, 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 칼리코시스(chalicosis), 속눈썹빠짐, 철침착증, 규소폐증, 연초폐증 및 면폐증을 포함하는 진폐증, 성인 호흡곤란 증후군, 기관지염, 알레르기 비염, 혈관운동 비염, 간질환, 다발성 경화증, 죽상경화증, 알츠하이머병, 패혈성 쇼크, 대뇌부종, 두통, 편두통, 폐쇄 두부 외상, 과민성대장증후군 또는 신장염으로 인한 통증을 치료 또는 예방하는 방법.

요약

N-바이아릴메틸아미노사이클로알칸카복스아미드 유도체는 브라디키닌 B1 경로와 연관된 통증 및 염증과 같은 증상의 치료 또는 예방에 유용한 브라디키닌 B1 길항제 또는 역효능제이다.

색인어

N-바이아릴메틸아미노사이클로알칸카복스아미드 유도체, 브라디키닌 B1 경로, 통증, 염증, 브라디키닌 B1 길항제, 역 효능제