



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월25일  
(11) 등록번호 10-2424575  
(24) 등록일자 2022년07월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 277/42 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 277/42 (2013.01)  
A61K 31/426 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7023348  
(22) 출원일자(국제) 2016년01월22일  
심사청구일자 2020년08월05일  
(85) 번역문제출일자 2017년08월22일  
(65) 공개번호 10-2017-0104612  
(43) 공개일자 2017년09월15일  
(86) 국제출원번호 PCT/ES2016/070032  
(87) 국제공개번호 WO 2016/116652  
국제공개일자 2016년07월28일

(73) 특허권자  
팔로바이오파마, 에스.엘.  
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 1  
플란타 4 32 아베니다 어니스트 루치 3 테크노캠퍼스  
퍼스 마타로  
(72) 발명자  
카스트로-팔로미노 라리아, 줄리오  
스페인 바르셀로나 08302 마타로 오피시나 7 32-  
플란타 2 아베니다 어니스트 루치 2 테크노캠퍼스  
마타로 팔로바이오파마, 에스.엘. 내  
카마초 고메즈, 주안  
스페인 바르셀로나 08302 마타로 오피시나 7 32-  
플란타 2 아베니다 어니스트 루치 2 테크노캠퍼스  
마타로 팔로바이오파마, 에스.엘. 내  
(74) 대리인  
특허법인 무한

(30) 우선권주장  
P201530085 2015년01월22일 스페인(ES)

(56) 선행기술조사문헌  
W02008124000 A1\*  
(뒷면에 계속)

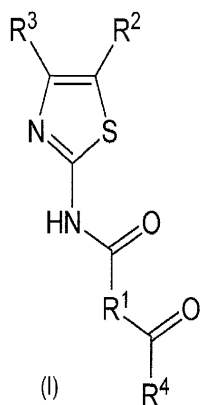
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절제

(57) 요약

본 발명은 식(I)의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절제 및 이러한 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명의 그 외의 목적은 이러한 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; 아데노신 A<sub>3</sub> 아데노신 수용체를 조절함으로써 개선될 수 있는 병리학적 상태 또는 질병을 치료하기 위한 의학의 제조에서의 이들 화합물의 용도를 제공하는 것이다.



(52) CPC특허분류

*A61K 31/427* (2013.01)

*A61K 31/4427* (2013.01)

*A61K 31/4436* (2013.01)

*A61K 31/444* (2013.01)

*C07D 417/12* (2013.01)

*C07D 417/14* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Borghini, Alice, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, pp. 5330-5337, vol. 13.

W02009044250 A1

W02007116106 A1

W02005063743 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

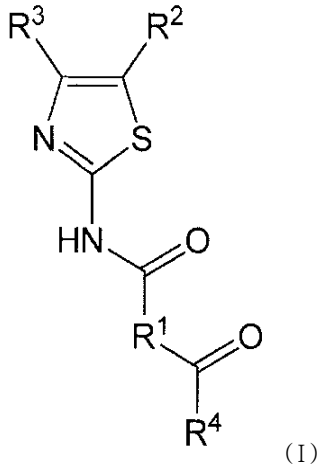
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.



(여기서,

$R^1$ 은 할로겐 원자,  $C_1-C_6$  직쇄 또는 분지쇄 알킬,  $C_3-C_{12}$  시클로알킬, 히드록실,  $C_1-C_6$  직쇄 또는 분지쇄 알콕시 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

$R^2$  는 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R^3$ 는 할로겐 원자; 시아노기;  $C_3-C_{12}$  시클로알킬; 히드록실; 1개, 2개, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  직쇄 또는 분지쇄 알콕시;  $C_1-C_6$  알킬티오; 아미노; 모노 또는 디알킬아미노;  $C_1-C_6$  알콕시알킬; 히드록시카르보닐; 및  $C_2-C_6$  알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

$R^4$ 는 독립적으로:

a) 히드록실기, 또는

b)  $-NR^5R^6$  기(여기서, i)  $R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로  $-COOH$ 로 치환된  $C_3-C_4$  직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는  $C_3-C_{12}$  시클로알킬기를 나타내거나,

ii)  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 결합하고 있는 질소원자와 함께, N 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 5원 또는 6원 포화환을 형성하고 이는  $-COOH$ 로 치환된다)를 나타낸다.)

청구항 2

제1항에 있어서,

$R^3$ 는 1개, 2개, 또는 3개의 할로겐 원자에 의해서 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 또는 1개, 2개, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알콕시기에 의해서 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 나타내는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

$R^1$ 은 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서,

$R^2$ 는 시아노기를 나타내는, 화합물.

**청구항 5**

제4항에 있어서,

$R^4$ 는 히드록실기를 나타내는, 화합물.

**청구항 6**

제4항에 있어서,

$R^4$ 는 제1항에 정의된 바와 같은  $-NR^5R^6$ 기를 나타내는, 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$ 는 이들이 부착된 질소원자와 함께,  $-COOH$ 로 치환된 5원 또는 6원 포화환을 형성하는, 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

$R^1$ 은 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 나타내고,  $R^2$ 는 시아노기를 나타내고,  $R^3$ 은 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자 또는 메톡실기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 나타내고,  $R^4$ 는 히드록실기를 나타내는, 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

$R^1$ 은 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자로 치환되거나 치환되지 않은 티에닐기를 나타내고,  $R^2$ 는 시아노기를 나타내고,  $R^3$ 은 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자 또는 메톡실기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 나타내고,  $R^4$ 는 히드록실기를 나타내는, 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

- 3-[5-시아노-4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 4-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 4-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산,
- 3-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산,
- 6-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)피리딘-2-카르복실산,
- 3-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)벤조산,

- 2-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 5-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 6-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]피리딘-2-카르복실산,
- 3-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}벤조산,
- 5-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}티오펜-2-카르복실산,
- 3-[5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 5-(5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-[5-시아노-4-(3-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-시아노-4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 3-[5-시아노-4-(피리딘-4-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 3-[5-시아노-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 3-[5-시아노-4-(6-메틸피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산,
- 5-(5-시아노-4-(피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-시아노-4-(3-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-시아노-4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 3-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산,
- 4-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산,
- 4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 3-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 4-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 3-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 4-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산,
- 5-((5-시아노-4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 3-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)벤조산,
- 5-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 3-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산,
- 5-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 5-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,
- 3-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산,

3-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산,  
 5-(5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산,  
 5-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산,  
 1-(3-{[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일]카르바모일}벤조일)피페리딘-4-카르복실산,  
 1-{4-[ (5-시아노-4-페닐-티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산,  
 1-{3-[ (5-시아노-4-페닐-티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산,  
 1-(5-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산,  
 1-(4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산,  
 1-(5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산, 및  
 1-(3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산 중 하나인, 화합물.

**청구항 11**

알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 아테롬성 동맥 경화증, 천식, 암, 급성 신부전, 류마티스 관절염, 크론병, 대장염, 과민성 장 증후군, 녹내장, 안구건조증 및 포도막염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절에 의해서 개선될 수 있는 질병 또는 병리학적 상태의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서,  
 상기 질병 또는 병리학적 상태는 천식, 전립선암, 류마티스 관절염, 과민성 장 증후군, 녹내장 및 급성 신부전 으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 항에 기재된 화합물, 및  
 녹내장, 천식, 전립선암, 류마티스 관절염, 급성 신부전 및 과민성 장 증후군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 몬테루카스트(Montelukast); 비칼루타미드(Bicalutamide); 플루타미드(Flutamide); 토파시티닙 (Tofacitinib); 및 루비프로스톤(Lubiprostone) 및 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide)로부터 선택된 이뇨제;로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제를 포함하는 배합물.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

청구항 20

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 A<sub>3</sub> 아데노신 수용체 조절제로서 편리하게 치환되는 2-아미도-1,3-티아졸 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 그 외의 목적은 이러한 화합물을 제조하는 방법; 이러한 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; 아데노신 A<sub>3</sub> 아데노신 수용체를 길항시킴으로써 개선될 수 있는 병리학적 상태 또는 질환을 치료하기 위한 의학의 제조에서의 이들 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

**배경 기술**

[0002] 아데노신의 효과는 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체로서 분류되고 G 단백질 커플링된 수용체의 패밀리에 속하는 적어도 4개의 특이적 맴브레인 수용체를 통해 매개된다. A<sub>1</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체는 아데닐산 시클라제 효소를 억제하기 위해 억제성 G 단백질(Gi)에 커플링시킴으로써 환상 아데노신 일인산(cAMP)의 세포간 레벨을 감소시킨다. 반면, A<sub>2A</sub> 및 A<sub>2B</sub> 수용체는 아데닐산 시클라제 효소를 활성화하고 세포간 cAMP 레벨을 증가시키기 위해 자극성 G 단백질(Gs)에 커플링된다. 이들 수용체를 통해, 아데노신은 다양한 생리적인 기능을 조절한다.

[0003] 위장 장애에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체

[0004] 통창하여 염증성 장 질환으로서 알려진 궤양성 대장염 및 크론병은, 심각한 쇠약 장애(debilitating disorder)로서 개발도상국 및 선진국에서 건수가 증가하고 있다(Hanauer, S. B.; Present, D. H. *The state of the art in the management of inflammatory bowel disease*. Rev. Gastroenterol. Disord. 2003, 3, 81-92)

[0005] 2개의 질환은 위장 운동, 분비 및 감각 기능의 현저한 변화와 관련되는 위장관의 상이한 수준에서 장 점막의 심각한 염증을 특징으로 한다 (De Schepper, H. U.; De Man, J. G.; Moreels, T. G.; Pelckmans, P. A.; De Winter, B. Y. *Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease: clinical relevance and pathophysiological mechanisms*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008, 27, 621-637).

[0006] 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절인자는 장 염증의 새로운 치료법으로서 연구되고 있다.

[0007] 최근, 아데노신 A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>ARs) 수용체는 건강한 피험체에 비해 크론병, 류마티스 관절염 및 건선과 같은 다양한 자가면역 질환에서 상향조절되어 상기 수용체가 이러한 자가면역 염증 질환을 치료하기 위한 중요한 표적으로 여겨지는 것을 확인했다 (Ochaion, A et al. *The anti-inflammatory target A(3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease*. Cell Immunol. 2009; 258(2):115-22. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.03.020. Epub 2009 May 7).

[0008] 공지된 A<sub>3</sub>AR 작용제 IB-MECA는 마우스 내에 사용되어 장 염증 및 자발적인 대장염을 개선시켰다. 또한, A<sub>3</sub>AR 자극이 IL-1, IL-6 및 IL-12와 같은 전 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)의 결장 수준을 현저하게 감소시킬 수 있다 (Mabley, J.; Soriano, F.; Pacher, P.; Hasko, G.; Marton, A.; Wallace, R.; Salzman, A.; Szabo, C. *The adenosine A3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis*. Eur. J. Pharmacol. 2003, 466, 323-329)

[0009] 또한, 최근 연구에 의하면, 텍스트란 설폐이트 소듐(DSS)에 의해 질병을 유발하는 마우스 모델에서 대장염의 결장 운동 및 진행에서 A<sub>3</sub>AR의 역할을 입증하고, A<sub>3</sub>AR 녹아웃 마우스 모델(A<sub>3</sub>-/-AR)은 수용체(야생형)를 갖는 것보다 빨리 회복되거나 적은 징후를 발현하는 것을 나타냈다. 얻어진 데이터는, 내인성 아데노신에 의한 A<sub>3</sub>AR의 활성화에 의해 장내 이동, 결장 배출 및 대량 이동 (배출반사(evacuation reflex))를 늦추고 대변 유지를 촉진하는 것을 제안하고, A<sub>3</sub>AR의 분해는 장내 운동성을 바꾸고 DSS-대장염을 예방하는 2개의 중요한 결과를 갖는다.

따라서, A<sub>3</sub>AR 는 이러한 작용에 관여한다 (Tianhua Ren, MD, PhD et al. *Impact of Disrupting Adenosine A<sub>3</sub> Receptors (A<sub>3</sub>-/-AR) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse*. *Inflamm Bowel Dis*. 2011, August; 17(8): 1698-1713. doi:10.1002/ibd.21553).

[0010] 다른 연구에 따르면, 텍스트란 소듐 설페이트 유발 대장염 모델에서 A<sub>3</sub>R-부족 마우스는 감소한 대장 병리학적 소견 및 감소한 조직 미엘로퍼옥시다제(myeloperoxidase) 수준을 보였고, 이는 감소한 호중구 동원(neutrophil recruitment)과 일치했다. 그러나, A<sub>3</sub>R-부족 마우스는 텍스트란 소듐 설페이트 유발 염증을 해결할 수 없었고 조직 관련 박테리아의 수를 증가시켰다. 데이터에 따르면 A<sub>3</sub>ARs 는 호중구를 이동시키는 역할을 하고, 이러한 기능이 파괴되면 면역 반응에 악영향을 미칠 가능성이 있는 것을 나타낸다 (Butler, M et al. *Impairment of adenosine A<sub>3</sub> receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo*. *European Journal of Immunology*. September 26, 2012, doi: 10.1002/eji.201242655).

[0011] 중추신경계 내에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체

[0012] A<sub>3</sub>ARs는 중추신경계 내에서 널리 분포하지만 낮은 수준이고 친화성이 감소한다. 다수의 병태생리학적 조건에서 A<sub>3</sub>ARs의 역할은, A<sub>3</sub>ARs가 신경전달에 기여할지라도 논쟁의 여지가 있다 (Boison, D. *Adenosine as a modulator of brain activity*. *Drug News Perspect*. 2007, 20, 607-611; Burnstock, G.; Fredholm, B. B.; Verkhratsky, A. *Adenosine and ATP receptors in the brain*. *Curr. Top. Med. Chem*. 2011, 11, 973-1011).

[0013] A<sub>3</sub>AR 작용제는 자발 운동에 대한 억제 효과가 있어, 피질 뉴런 내에서의 흥분성 신경전달을 억제할 가능성을 암시하는 것이 보고되어 있다 (Boison, D. *Adenosine as a modulator of brain activity*. *Drug News Perspect*. 2007, 20, 607-611).

[0014] 또한, 중추신경계 및 말초 조직에서의 전염증 효과를 포함하는 A<sub>3</sub>ARs의 침해 수용 역할이 강조되었다 (Yoon, M. H.; Bae, H. B.; Choi, J. I.; Kim, S. J.; Chung, S. T.; Kim, C. M. *Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test*. *Pharmacology* 2006, 78, 21-26).

[0015] 신경퇴행 현상에서 A<sub>3</sub>ARs의 주요 증거는 저산소증/허혈의 생체 및 시험관내 모델에서 수행된 연구에서 나타난다. A<sub>3</sub>ARs는 시냅스 전달을 감소시킴으로써 허혈의 첫 번째 단계에서 보호적인 역할을 한다 (Pugliese, A. M.; Latini, S.; Corradetti, R.; Pedata, F. *Brief, repeated, oxygen-glucose deprivation episodes protect neurotransmission from a longer ischemic episode in the in vitro hippocampus: role of adenosine receptors*. *Br. J. Pharmacol*. 2003, 140, 305-314).

[0016] 최종적으로 아밀로이드 침착 전에 변화된 산화적 인산화가 검출된 알츠하이머 병의 형질 전환 마우스 모델의 해마 상에 A<sub>3</sub>ARs의 상향 조절이 보고되었다 (von Arnim, C. A.; Spoelgen, R.; Peltan, I. D.; Deng, M.; Courchesne, S.; Koker, M.; Matsui, T.; Kowa, H.; Lichtenthaler, S. F.; Irizarry, M. C.; Hyman, B. T. *GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing*. *J. Neurosci*. 2006, 26, 9913-9922).

[0017] 신장 장애에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체

[0018] 신장 허혈에서 A<sub>3</sub>AR 활성을 가질 수 있는 유해한 효과를 나타내는 연구가 공개되었다. 특히, IB-MECA 또는 A<sub>3</sub>AR 길항제(antagonist)로 전처리한 후 미세 동맥류(aneurysm) 클립으로 허혈을 유발함으로써 래트에서 신부전을 유발하는 허혈에서 A<sub>3</sub>ARs의 역할을 분석했다. 데이터에 따르면, 길항제 전처리에 의해 우레아 및 크레아티닌과 같은 혈액 파라미터를 개선하고 신장 내에서의 형태학적 손상을 감소하고 IB-MECA가 유해한 것을 나타냈다 (Koscsó, B et al. *Investigational A<sub>3</sub> adenosine receptor targeting agents*. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 June; 20(6): 757-768. doi:10.1517/13543784.2011.573785 and references therein).

[0019] 신장 허혈 마우스 모델에서 행해진 또 다른 연구에서 유사한 결과가 얻어졌고, 신부전은 A<sub>3</sub>AR 수용체 부족 마우스뿐만 아니라 상기 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 길항제로 이전에 치료된 마우스(야생형)에서도 경감되었음을 확인했다

(Thomas Lee, H et al. A3 adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003. 284: F267-F273).

- [0020] 심혈관계 내에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체
- [0021] 또한, A<sub>3</sub>ARs 는 혈관 보호를 매개하고 PKC, KATP 채널 활성화, p38MAPKs의 인산화 및 글리코젠 신타제 키나아제 (Gsk-3β)를 포함하는 메카니즘에 의해서 경색 크기 및 허혈 후 심근의 제한에 기여한다고 보고되어 있다 (Maddock, H. L.; Mocanu, M. M.; Yellon, D. M. Adenosine A3 receptor activation protects the myocardium from reperfusion/ reoxygenation injury. *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 2002, 283, H1307-H1313).
- [0022] 대동맥의 다요인성 질환인 아테롬성 동맥경화증은 전세계적으로 심장 질환 및 뇌졸중의 주요 원인이다. 역학 연구에 따르면 병리에 관련된 다수의 관련 환경 및 유전적 위험 요인을 발견했다. 최근, A<sub>3</sub>ARs의 활성화를 통한 아데노신은 VEGF 분비를 자극하는 것이 밝혀졌다. 아데노신은 발포 세포 형성을 자극하고, 이러한 효과는 A<sub>3</sub>AR 길항제에 의해서 크게 감소된다.
- [0023] 결과적으로, A<sub>3</sub>AR 길항제의 잠재적인 사용은 아테롬성 동맥 경화 플라크 발달의 중요한 단계를 막는 데 흥미가 있을 수 있다 (Gessi, S.; Fogli, E.; Sacchetto, V.; Merighi, S.; Varani, K.; Preti, D.; Leung, E.; MacLennan, S.; Borea, P. A. Adenosine modulates HIF-1{alpha}, VEGF, IL-8, and foam cell formation in a human model of hypoxic foam cells. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2010, 30, 90-97).
- [0024] 면역계에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체
- [0025] A<sub>3</sub>ARs는 면역 세포에 존재하고 염증 및 면역 과정의 병태생리학적 조절에 관여한다. 실험관내 및 생체내 연구로부터의 다수의 결과는 검사된 세포 유형 또는 고려되는 동물 종에 따라 전 염증성 또는 항 염증성일 수 있다.
- [0026] 기능적 연구에 따르면, 인간 호중구는 A<sub>3</sub>ARs를 발현하고 산화성 버스트의 억제를 매개하는 것을 나타냈다 (van der Hoeven, D.; Wan, T. C.; Auchampach, J. A. Activation of the A3 adenosine receptor suppresses super 옥사이드 production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils. *Mol. Pharmacol.* 2008, 74, 685-696).
- [0027] 호흡관 내에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체
- [0028] 호흡계를 조절하는 데에 아데노신의 역할은 공지되어 있고, 아데노신의 상승된 수준이 천식환자의 폐포세정 (BAL), 혈액 및 호흡 응축액, 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)에서 발견되었다.
- [0029] A<sub>3</sub>ARs는 관련된 상이한 세포 유형에 따라 전 염증성 또는 항염증성 반응에서 중요한 역할을 하는 염증 과정에 관련되어 있다 (Salvatore, C. A.; Tilley, S. L.; Latour, A. M.; Fletcher, D. S.; Koller, B. H.; Jacobson, M. A. Disruption of the A3 adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells. *J. Biol.Chem.* 2000, 275, 4429-4434).
- [0030] 특히, 비만 세포 활성화에서 A<sub>3</sub>AR 기능성 역할의 가장 강한 증거는 알레르겐의 존재 또는 부재에서 비만세포 탈 과립이 아데노신 수용체 활성화에 따라 나타나는 유전적 녹아웃 마우스의 사용에 기인한다 (Zhong, H.; Shlykov, S. G.; Molina, J. G.; Sanborn, B. M.; Jacobson, M. A.; Tilley, S. L.; Blackburn, M. R. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A3 receptor. *J. Immunol.* 2003, 171, 338-345).
- [0031] 기도과민성은 A<sub>3</sub>AR 부족 마우스에서 감소하고, 따라서 선택적인 A<sub>3</sub>AR 길항제로 치료된 마우스는 폐염증의 현저한 감소, 기도 내에 호산구 침윤 감소 및 기도 점액 생성 감소를 나타냈다 (Young, H. W.; Molina, J. G.; Dimina, D.; Zhong, H.; Jacobson, M.; Chan, L. N.; Chan, T. S.; Lee, J. J.; Blackburn, M. R. A3 adenosine receptor signaling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine deaminase-deficient mice. *J. Immunol.* 2004,173, 1380-1389).
- [0032] 이러한 데이터는 염증이 중요한 특성인 폐 질환에 관련된 조건에서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 길항제의 잠재적인 사용을 시사한다.
- [0033] 류마티스 관절염에서의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체

- [0034] 류마티스 관절염(RA) 환자에서의 임상적 증거는, 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 작용제로 치료에 의해 질환의 증상 및 징후가 개선되는 것을 나타낸다 (Silverman, M. H.; Strand, V.; Markovits, D.; Nahir, M.; Reitblat, T.; Molad, Y.; Rosner, I.; et al, Clinical evidence for utilization of the A<sub>3</sub> adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. J. Rheumatol. 2008, 35, 41-48).
- [0035] RA에서 A<sub>3</sub>ARs의 과발현은 관절염 질환의 발병기전에 중요한 역할을 하는 NF-κB의 상향조절을 통해 작용하는 전염증성 사이토카인의 높은 수준에 직접적으로 연관되었다 (Bar-Yehuda, S.; Silverman, M. H.; Kerns, W. D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Fishman, P. The anti-inflammatory effect of A<sub>3</sub> adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 1601-1613).
- [0036] RA 환자에서 2상 임상 시험에서, 12주 동안 1일 2회 IB-MECA 경구 투여는 안전하고 내약성이 좋으며 질병 증상 및 징후의 개선을 매개할 수 있고 항류마티스제로서 A<sub>3</sub> 아데노신 수용체 조절제의 개발을 시사한다 (Silverman, M. H.; Strand, V.; Markovits, D.; Nahir, M.; Reitblat, T.; Molad, Y.; Rosner, I.; Rozenbaum, M.; Mader, R.; Adawi, M.; et al. Clinical evidence for utilization of the A<sub>3</sub> adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. J. Rheumatol. 2008, 35, 41-48).
- [0037] 눈 질환에서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체
- [0038] 안구건조증, 녹내장 또는 포도막염과 같은 다양한 눈 질환의 치료를 위해 잠재적인 치료제로서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체를 조절하는 것이 보고되었다 (Y. Zhong, et al., Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: An updated overview, Biochim. Biophys. Acta, 2013).
- [0039] 초기 연구에 따르면, 마우스에서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 검출에 의해 안내압의 감소를 나타내고, A<sub>3</sub>AR 길항제가 녹내장의 새로운 치료법을 시사할 수 있는 것을 입증한다 (Yang, H.; Avila, M. Y.; Peterson-Yantorno, K.; Coca-Prados, M.; Stone, R. A.; Jacobson, K. A.; Civan, M. M. The cross-species adenosine-receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosine-triggered human nonpigmented ciliary epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure. Curr. Eye Res. 2005, 30, 747-754).
- [0040] 또한, A<sub>3</sub>AR mRNA 및 단백질은 정상 눈에 비해 녹내장을 동반한 위낙설(pseudoexfoliation) 증후군에서 눈의 비색소성 모양체 상피(nonpigmented ciliary epithelium)에서 지속적으로 증가하는 것으로 밝혀졌다 (Schlotzer-Schrehardt, U.; Zenkel, M.; Decking, U.; Haubs, D.; Kruse, F. E.; Junemann, A.; Coca-Prados, M.; Naumann, G. O. Selective upregulation of the A<sub>3</sub> adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2005, 46, 2023-2034).
- [0041] 망막 신경절 세포에서 A<sub>3</sub>AR 과발현이 보고되었다 (Zhang, M.; Hu, H. L.; Zhang, X. L.; Lu, W. N.; Lim, J.; Eysteinnsson, T.; Jacobson, K. A.; Laties, A. M.; Mitchell, C. H. The A<sub>3</sub> adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells. Neurochem. Int. 2010, 56, 35-41).
- [0042] A<sub>3</sub>AR 을 통해 매개되는 항염증 및 보호 효과는 자가면역 원인이 있는 인간 포도막염(human uveitis)을 나타내는 실험 자가면역 포도막염의 모델에서 IB-MECA의 효과를 조사할 수 있었다. 이 모델에서, IB-MECA는 포도막염의 임상적 및 병리학적 징후를 억제했다 (Bar-Yehuda, S.; Luger, D.; Ochaion, A.; Cohen, S.; Patokaa, R.; Zozulya, G.; Silver, P. B.; De Morales, J. M. G. R.; Caspi, R. R.; Fishman, P. *Inhibition of experimental auto-immune uve?tis by the A3 adenosine receptor agonist CF101.* A<sub>3</sub>AR Int. J. Mol. Med. 2011, 28, 727-1).
- [0043] 중양 질환에서 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체
- [0044] A<sub>3</sub>ARs는 HL60 및 K562인간 백혈병, 림프종, 인간 아교 모세포종과 같은 중양 세포, 및 인간 전립선 세포의 상이한 형태로 존재한다.
- [0045] A<sub>3</sub>AR는 중양 성장 및 세포주기 조절에 관여한다 (Gessi, S.; Merighi, S.; Varani, K.; Cattabriga, E.;

Benini, A.; Mirandola, P.; Leung, E.; Mac Lennan, S.; Feo, C.; Baraldi, S.; Borea, P. A. Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A3 adenosine subtype. *J. Cell. Physiol.* 2007, 211, 826-836).

[0046] 특히, 전립선 암세포에서 A<sub>3</sub>ARs의 활성화에 의해 ERK1/2의 PKA-매개 자극을 감소시키고 암을 감소시키는 것이 보고되었다(Jajoo, S.; Mukherjea, D.; Watabe, K.; Ramkumar, V. Adenosine A3 receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia* 2009, 11, 1132-1145).

[0047] 이러한 데이터는 A<sub>3</sub>ARs 에 의해 생물학적 마커를 나타내고 A<sub>3</sub>AR 조절이 암치료에 사용될 수 있다.

[0048] 특허 문헌에 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절제에 관련된 다양한 적용이 기재되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 200320387호는 상기 아데노신 A<sub>3</sub>수용체의 억제 및 전-염증성 시토카인의 생성에 대한 억제 특성을 갖는 2,4 이치환된 티아졸의 유도체가 개시되어 있다.

[0049] 국제 특허출원 공개 제9921555호는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 길항제로서 화합물 1,3-아졸 유도체 및 천식, 알레르기 및 염증 치료를 위한 예방 또는 치료제로서의 용도를 개시한다.

[0050] 국제 특허출원 공개 제9964418호에는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 억제제로서 피리딜 아릴-티아졸 및 항염제로서 이들의 용도를 개시한다.

[0051] 미국 특허 출원 제2012134945호는 멜라닌의 생성, 분비 및/또는 축적을 조절하는 데에 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 길항제의 용도 및 피부 색소침착과 같은 상태를 치료하기 위한 방법을 개시한다.

[0052] 미국 특허 출원 제2011190324호는 아테롬성 동맥경화증을 치료하기 위한 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 길항제의 용도 및 이러한 길항제와 그 외의 항아테롬성 동맥 경화제의 조합을 개시한다.

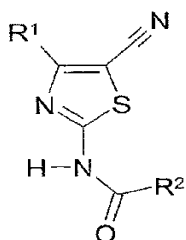
[0053] 미국 특허 출원 제2011171130호는 암, 염증 질환, 천식 및 녹내장을 포함하는 다수의 질환을 치료하기 위한 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제 및/또는 부분 작용제의 용도를 개시한다.

[0054] 또한, 일반적으로 녹내장의 치료 및 안내압의 감소에 대해, 예를 들면 국제 특허출원 공개 제0003741호, 국제 특허출원 공개 제2008045330호 및 미국 특허 출원 제2012053176호에는 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 상이한 형태의 길항제를 개시하는 여러 특허 문헌이 있다.

[0055] 국제 특허출원 공개 제2009052310호, 국제 특허출원 공개 제2008006369호, 유럽 특허 제1180518호, 스페인 특허 제2360632호 및 스페인 특허 제2204262호와 같은 종래 기술에 함유된 그 외의 특허 문헌은 신경 및 심허혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 위장질환과 같은 상태, 천식과 같은 호흡기 질환, 및 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병과 같은 신경계 질환을 치료하기 위한 상이한 형태의 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체 길항제의 용도를 개시한다.

[0056] 특히, 국제 특허출원 공개 제2005009969호에서, 특허 문헌에 개시된 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 많은 길항제는 플라보노이드, 1,4-디히드로피리딘 유도체, 트리아졸로퀴나졸린, 티아졸로피리미딘 티아졸로나프티리딘의 군에 속하고 강한 친유성을 갖고 물중에서 낮은 용해성을 갖는다. 이러한 특성은 이러한 화합물의 생체내 적용을 방해한다. 따라서, 물 중에서 용해가능한 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 화합물 조절제가 요구된다.

[0057] 마침내, 본 특허 출원인에 속하는 스페인 특허 제2366075호는 2-아미노 티아졸을 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체의 강하고 선택적인 길항제로서 개시한다. 상기 특허 문헌에 개시된 화합물은 다음 일반식을 갖는다.



[0058]

[0059] 여기서, R<sup>2</sup>는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬기로부터 선택된다. 상기 화합물은 그 외의 아데노신 수용체의 매우 낮은 친화도를 갖는 아데노신 A<sub>1</sub>수용체의 강하고 선택적인 길항제로서, 다음 표에 표시된 A<sub>3</sub> 수용체를 포함한다.

실시에 ES2366075	A <sub>1</sub> Ki (nM)	A <sub>3</sub> Ki (nM)
2	43	2164
8	17	1451
10	7	7989
50	16	1091
77	6	1244

[0060]

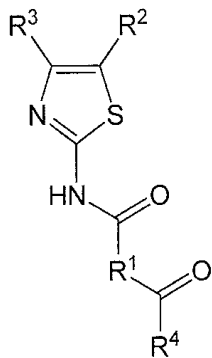
[0061] 본 발명자는 상기 일반식의 R<sup>2</sup> 위치에 아릴 또는 헤테로아릴기를 도입함으로써 화합물이 아데노신 A<sub>3</sub>수용체의 강한 조절제가 되도록 한다. 본 출원은 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 강한 조절제로서 2-아미도 1,3-티아졸의 새로운 카복실산 유도체를 개시한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

[0062] 일 형태에서, 본 발명은 식(I)의 2-아미도 1,3-티아졸 유도체에 관한 것이다.



(I)

[0063]

[0064] 여기서,

[0065] R<sup>1</sup>은 할로젠 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

[0066] R<sup>2</sup>는 할로젠 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0067] R<sup>3</sup>는 할로젠 원자; 시아노기; C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬; 히드록실; 1개, 2개, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알콕시; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오; 아미노; 모노 또는 디알킬아미노; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시알킬; 히드록시

카르보닐; 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

- [0068] R<sup>4</sup> 는 독립적으로:
- [0069] a) 히드록실기, 또는
- [0070] b) -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) 기,
- [0071] i) 여기서, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 독립적으로 카르복실기 (-COOH)로 치환된 C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬기를 나타내거나,
- [0072] ii) R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 이들이 결합하고 있는 질소원자와 함께, N 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 5원 또는 6원 포화환을 형성하고 이는 카르복실기(-COOH)기로 치환되어 있다.
- [0073] 본 발명의 그 외의 형태는,
- [0074] a) 약제학적으로 허용되는 염,
- [0075] b) 상기 화합물 또는 그 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물,
- [0076] c) 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병과 같은 신경 질환, 아테롬성 동맥 경화증과 같은 심혈관 질환, 천식과 같은 호흡기 질환, 전립선암과 같은 종양 질환, 급성 신부전과 같은 신장 질환, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환, 크론병, 대장염 또는 과민성 장 증후군 또는 질환과 같은 위장계 질환 또는 녹내장, 안구건조증 또는 포도막염과 같은 병리학적 눈 질환으로서 아데노신 A<sub>3</sub>수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 상기 화합물의 사용,
- [0077] d) 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병과 같은 신경 질환, 아테롬성 동맥 경화증과 같은 심혈관 질환, 천식과 같은 호흡기 질환, 전립선암과 같은 종양 질환, 급성 신부전과 같은 신장 질환, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환, 크론병, 대장염 또는 과민성 장 증후군 또는 질환과 같은 위장계 질환 또는 녹내장, 안구건조증 또는 포도막염과 같은 병리학적 눈 질환으로서, 치료를 필요로 하는 피험체에 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체의 조절에 의해서 개선될 수 있는 질환을 치료하기 위한 방법;
- [0078] e) 본 발명에 따른 식(I)의 화합물 및 그 외의 치료를 포함하는 조합으로서, 상기 치료제는 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병과 같은 신경 질환, 아테롬성 동맥 경화증과 같은 심혈관 질환, 천식과 같은 호흡기 질환, 전립선암과 같은 종양 질환, 급성 신부전과 같은 신장 질환, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환, 크론병, 대장염 또는 과민성 장 증후군 또는 질환과 같은 위장계 질환 또는 녹내장, 안구건조증 또는 포도막염과 같은 병리학적 눈 질환을 치료하기 위한 제제로부터 선택되는 것.
- [0079] 본원에 사용되는 바와 같이, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기의 용어는 1개 내지 6개 탄소원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 (C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>) 탄화수소 라디칼을 디자인하기 위해 사용된다. 본 발명의 일 실시형태에서, 알킬기는 바람직하게 1개 내지 4개의 탄소원자를 포함한다.
- [0080] 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, sec-부틸 및 terc-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3- 디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2-메틸펜틸 및 이소-헥실의 라디칼을 포함한다.
- [0081] 본원에 사용되는 바와 같이, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기의 용어는 1개 내지 6개의 탄소원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 산소원자 (C<sub>2</sub>H<sub>2n+1</sub>-O-)에 연결된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 함유하는 라디칼을 디자인하기 위해 사용된다. 본 발명의 일 실시형태에서, 알콕시기는 바람직하게 1개 내지 4개의 탄소원자를 함유한다.
- [0082] 바람직하게 알콕시 라디칼은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, sec- 부톡시, t-부톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 히드록시메톡시, 2-히드록시에톡시 또는 2- 히드록시프로폭시를 포함한다.
- [0083] 본원에 사용되는 바와 같이, 알킬티오기의 용어는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄

의 S 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기를 함유하는 라디칼을 포함한다. 본 발명의 일 실시형태에서 알킬기는 바람직하게 1 내지 4 탄소 원자를 포함한다.

- [0084] 바람직한 알킬티오 라디칼은 메틸티오, 에틸티오, i-프로필티오, n-부틸티오, sec-부틸티오 및 terc-부틸티오, 트리플루오로메틸티오, 디플루오로메틸티오, 히드록시메틸티오, 2-히드록시에틸티오 또는 2-히드록시프로필티오를 포함한다.
- [0085] 본원에 사용되는 바와 같이, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시알킬기의 용어는 하나 이상의 산소원자에 의해 중단되는 알킬쇄를 함유하는 라디칼을 포함한다. 탄소원자의 수는 라디칼에 존재하는 탄소원자의 총수를 나타낸다. 모든 구조 이성체가 포함된다.
- [0086] 본원에 사용되는 바와 같이, 카르보닐의 용어는 C=O를 의미한다.
- [0087] 본원에 사용되는 바와 같이, 알콕시카르보닐 기의 용어는 이전에 정의된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기 및 카르보닐기를 함유하는 라디칼을 디자인하기 위해 사용된다.
- [0088] 본원에 사용되는 바와 같이, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬기의 용어는 선택적으로 치환되고 3 내지 12 탄소원자를 함유하는 탄화수소 포화 환(C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub>)을 디자인하기 위해 사용된다. 본 발명의 일 실시형태에서 알킬기는 바람직하게 3 내지 8 탄소원자를 함유한다.
- [0089] 임의로 치환된 바람직한 시클로알킬기는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸기를 포함한다. 시클로알킬기가 2개 이상의 치환기를 갖는 경우, 이들은 동일하거나 다를 수 있다.
- [0090] 본원에 사용되는 바와 같이, 아릴기의 용어는 임의로 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 아릴 라디칼, 예를 들면, 페닐을 디자인하기 위해 사용된다. 아릴 라디칼은 2개 이상의 치환기를 갖는 경우, 이들은 동일하거나 다를 수 있다.
- [0091] 본원에 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴기의 용어는 O, S 및 N로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원환을 디자인하기 위해 사용된다. 본 발명에서 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 바람직한 헤테로아릴기는 티에닐 및 피리딜이다. 헤테로아릴기가 2개의 이상의 치환기를 갖는 경우, 이들은 동일하거나 다를 수 있다.
- [0092] 임의로 치환된 그 외의 바람직한 헤테로아릴기는, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 1,3-티아졸릴, 티아디아졸릴 및 피라졸릴을 포함한다.
- [0093] 본원에 사용되는 바와 같이, 할로젠 원자의 용어는 염소, 불소, 브롬, 또는 요오드 원자를 포함하고, 일반적으로 불소, 염소, 또는 브롬 원자, 더 바람직하게 염소 또는 불소 원자이다. 할로의 용어가 접두어로서 사용되는 경우 동일한 의미를 갖는다.
- [0094] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 일반적 구조에 존재하는 원자, 라디칼, 쇠 또는 환의 일부가 "임의로 치환된다". 이는 이러한 원자, 라디칼, 쇠 또는 환이 하나 이상, 예를 들면, 1,2,3, 또는 4개 치환기로 임의의 위치에 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 치환되지 않은 원자, 라디칼, 쇠 또는 환에 결합된 수소원자가 화학적으로 허용되는 원자, 라디칼, 쇠 또는 환으로 대체된다. 2개 이상의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 다를 수 있다.
- [0095] 본원에 사용되는 바와 같이, 약제학적으로 허용되는 염의 용어는 산 또는 염기가 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산은 무기산, 예를 들면 염산, 황산, 인산, 2인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 및 질산 및 유기산, 예를 들면 시트르산, 말레인산, 말산, 만델산, 아스코브산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 또는 p-톨루엔설폰산을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기는 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨 또는 칼륨 및 알칼리 토금속 (예를 들면, 칼슘 또는 마그네슘) 히드록시드 및 유기 염기, 예를 들면 알킬아민, 아릴알킬아민 및 헤테로사이클 아민을 포함한다.
- [0096] 본 발명에 따른 그 외의 바람직한 염은 4차 암모늄 화합물이고, 음이온 (X-)의 당량은 N원자의 양전하를 갖는다. X-는 클로라이드, 브로마이드, 이오다이드, 셀페이트, 니트레이트, 포스페이트와 같은 다양한 광물산의 음이온 또는 아세테이트, 말리에이트(maleate), 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트(malate), 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄술폰네이트 및 p-톨루엔설폰네이트와 같은 유기산의 음이온일 수 있다. X-는 바람직하게 클로라이드, 브로마이드, 이오다이드, 셀페이트, 니트레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 또는 트리플루오로아세테이트로부터 선택된 음이온이다. 바람직

하게 X-는 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트, 또는 메탄설포네이트이다.

[0097] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 또는 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다. 더 바람직한 실시형태에서  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자 또는  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다. 더욱 더 바람직한 실시형태에서,  $R^1$  은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직한 실시형태에서,  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0098] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^4$  는 히드록실기를 나타낸다. 더 바람직한 실시형태에서,  $R^1$  은 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되고  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기, 또는 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕실기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다. 더 바람직한 실시형태에서  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자 또는 1개의  $C_1-C_6$  알콕실기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다.

[0099] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 그 외의 실시형태에 따르면,  $R^1$  은 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직한 실시형태에서,  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되고  $R^4$  는 히드록실기를 나타내고  $R^2$  는 할로젠 원자를 나타낸다.

[0100] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 그 외의 실시형태에 따르면,  $R^1$  은 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^4$  는 히드록시기를 나타내고  $R^2$  는 시아노기를 나타낸다.

[0101] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 그 외의 실시형태에 따르면,  $R^1$  은 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐기 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되고  $R^4$  는 이전의 정의에 따르면  $[-N(R^5)(R^6)]$  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직한 실시형태에서 식(I)의 화합물에서  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택되고  $R^4$  는  $[-N(R^5)(R^6)]$  로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^5$  및  $R^6$  는 이들이 부착된 질소원자와 함께 N 및 O로부터 선택된 선택적으로 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화환을 형성하고 카르복실기(-COOH)로 치환된다.

[0102] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^4$  는 히드록시기를 나타내고,  $R^3$  은 할로젠 원자, 특히 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 치환된 페닐기, 또는 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타내고,  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 티에닐기를 나타낸다.

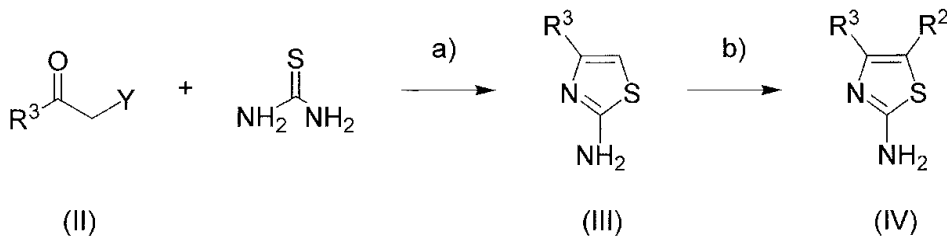
[0103] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^3$  은 할로젠 원자, 또는 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다. 더 바람직한 실시형태에서  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자 또는 하나의  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다.

[0104] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^1$  은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시형태에서  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 및 티에닐기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0105] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^4$  은 이전에 정의된  $[-N(R^5)(R^6)]$  로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0106] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 일 실시형태에 따르면,  $R^4$  는  $[-N(R^5)(R^6)]$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^5$  및  $R^6$  은 이들이 부착된 질소원자와 함께 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 5원 또는 6원 포화환을 형성하고 카르복실기(-COOH)로 치환된다.
- [0107] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 바람직한 실시형태에 따르면,  $R^1$ 은 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐기를 나타내고,  $R^2$  은 시아노기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐기 또는 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타내고,  $R^4$ 는 히드록시기를 나타내고, 더 바람직하게  $R^3$ 은 메톡시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다.
- [0108] 식(I)의 화합물에서 본 발명의 바람직한 실시형태에 따르면,  $R^1$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된 티에닐기를 나타내고,  $R^2$  는 시아노기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^3$  은 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐기 또는 1개, 2개, 또는 3개 할로겐 원자로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타내고,  $R^4$  는 히드록시기를 나타내고; 더 바람직하게  $R^3$ 은 메톡시기로 치환된 페닐기를 나타낸다.
- [0109] 본 발명의 특히 바람직한 화합물은,
- [0110] 3-[5-시아노-4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0111] 4-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0112] 4-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0113] 3-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0114] 6-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)피리딘-2-카르복실산
- [0115] 3-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0116] 2-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0117] 5-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0118] 6-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]피리딘-2-카르복실산
- [0119] 3-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}벤조산
- [0120] 5-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}티오펜-2-카르복실산
- [0121] 3-[5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0122] 5-(5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0123] 5-[5-시아노-4-(3-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]티오펜-2-카르복실산
- [0124] 5-(5-시아노-4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0125] 3-[5-시아노-4-(피리딘-4-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0126] 3-[5-시아노-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0127] 3-[5-시아노-4-(6-메틸피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산
- [0128] 5-(5-시아노-4-(피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0129] 5-(5-시아노-4-(3-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

- [0130] 5-(5-시아노-4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0131] 5-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0132] 5-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0133] 5-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0134] 5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0135] 5-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0136] 5-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0137] 3-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산
- [0138] 4-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산
- [0139] 4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0140] 3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0141] 3-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0142] 4-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0143] 3-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0144] 4-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0145] 5-((5-시아노-4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0146] 3-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0147] 5-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0148] 3-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0149] 5-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0150] 5-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0151] 3-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0152] 3-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산
- [0153] 5-(5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0154] 5-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산
- [0155] 1-(3-{{5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일}카르바모일}벤조일)피페리딘-4-카르복실산
- [0156] 1-{4-[(5-시아노-4-페닐-티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산
- [0157] 1-{3-[(5-시아노-4-페닐-티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산
- [0158] 1-(5-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산
- [0159] 1-(4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산
- [0160] 1-(5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산
- [0161] 1-(3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산을 포함한다.
- [0162] 본 발명의 식(1)에 의해 정의된 화합물은 하기 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0163] 스킴 1



[0164]

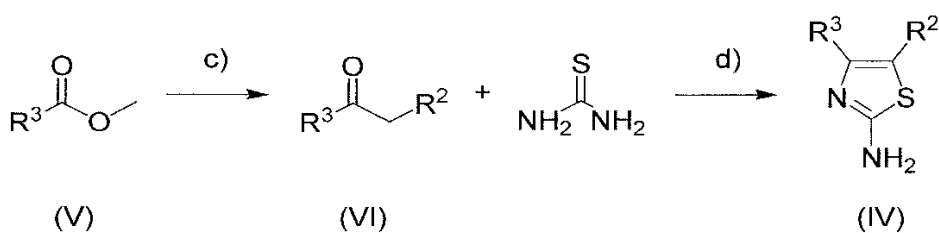
[0165] 시약 및 조건:  $\text{R}^2 = \text{F, Cl, Br}$  또는 I 일 때 a)  $\text{Y} = \text{할로젠}$ , 에탄올,  $40\text{--}100^\circ\text{C}$ , b)  $\text{R}^2 = \text{F}$ ; Selectfluor®, 아세토니트릴 (ACN),  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{R}^2 = \text{Cl}$  또는 Br; N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드, 디메틸포름아미드 (DMF), 실온 /  $\text{CuX}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl, Br}$  또는 I), 아세토니트릴;  $\text{R}^2 = \text{I}$ ; 요오도 클로라이드 (ICl), 아세트산 (AcOH) / 디클로로메탄 (DCM),  $0^\circ\text{C}$ .

[0166]  $\text{R}^2$ 는 할로젠 원자를 나타내는 경우, 식(IV)의 상응하는 2-아미노-5-할로-1,3-티아졸 유도체는 식(III)의 4 위치에 2-아미노-1,3-티아졸이 치환된 유도체의 할로겐화에 의해서 얻어질 수 있고, 스킴 1에 기재된 바와 같이 합성되거나 시판될 수 있다.

[0167] 비스 (클로로메틸)1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2] 옥탄 (Selectfluor®)에 의한 식(III) 화합물의 티아졸환을 불소화하여, 우수한 수율을 갖는 식(IV)의 화합물을 제공한다.  $0$  와  $25^\circ\text{C}$  사이의 온도에서 아세토니트릴에서 불소화되어 모노불소화 산물을 얻었다(Banks, Eric R., et al J. Chem Soc Perkin 1: 2069-2076). 잔류하는 할로젠을 도입하면, 아세토니트릴 중의 구리의 상응하는 염(II) 또는 실온에서 DMF 중의 상응하는 N-할로숙신이미드를 사용하여 수행된다 (J. Org Chem 2009; 74 (6): 2579-2580). 요오드화는  $0^\circ\text{C}$ 와  $25^\circ\text{C}$  사이의 온도에서 아세트산과 디클로로메탄의 혼합물 중에서 요오드 모노클로라이드로 P. Hebeisen (국제 특허 출원 공개 제2009/068467A1호)에 기재된 방법에 의해서 행해진다.

[0168] 식(III)의 2-아미노-1,3-티아졸의 유도체가 시판되는 것이 아닌 경우, 이들은 스킴 1에 기재된 바와 같이 용매로서 에탄올 또는 아세토니트릴을 사용하고,  $40^\circ\text{C}$  내지  $100^\circ\text{C}$ 의 온도에서 식(II)( $\text{Y}$ 는 할로젠원자임)의 아릴 또는 헤테로아릴케톤과 티오우레아를 반응하여 얻어질 수 있다.

[0169] 스킴 2



[0170]

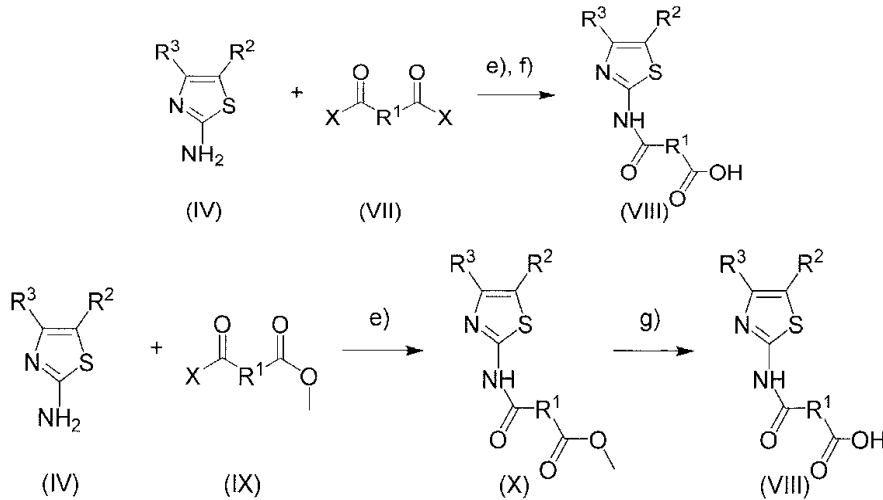
[0171] 시약 및 조건:  $\text{R}^2 = \text{시아노인}$  경우, c) 아세토니트릴 (ACN), NaH, 디메틸 설폭시드 (DMSO), 실온, d) 요오도, 피리딘,  $40\text{--}100^\circ\text{C}$ .

[0172]  $\text{R}^2$ 가 시아노기를 나타내는 경우, 식(IV)의 2-아미노-1,3-티아졸의 상응하는 유도체는 스킴 2에 기재된 바와 같이 용매로서 피리딘을 사용하고,  $40^\circ\text{C}$  내지  $100^\circ\text{C}$ 의 온도에서 식(VI)의 시판 아릴 또는 헤테로아릴 시아노케톤과 요오드 및 티오우레아를 반응하여 유사하게 얻을 수 있다.

[0173] 식(VI)의 화합물이 시판되는 것이 아닌 경우, 이러한 화합물은 스킴 2에 나타낸 바와 같이 용매로서 테트라히드로푸란(THF) 또는 디메틸 설폭시드(DMSO)에서 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재하에서 식(V)의 상응하는 에스테르와 아세토니트릴을 반응하여 합성될 수 있다.

[0174] 이러한 방법에 의해, 예를 들면 3-옥소-3-(피리딘-2-일)프로판니트릴, 3-(6-메틸피리딘-2-일)-3-옥소프로판노니트릴, 3-옥소-3-(피리딘-3-일)프로판니트릴, 3-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-옥소프로판노니트릴, 4-(2-시아노아세틸)벤조니트릴 및 3-(2-시아노아세틸)벤조니트릴의 중간체가 합성되고, 이는 스킴 2에 따라 반응 스타일 "원 포트"(하나의 반응기) 에서 상응하는 티아졸의 형성에서 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0175] 스킴 3



[0176]

[0177] 시약 및 조건: e) X = Cl인 경우, 트리에틸아민 (TEA), 디메틸아미노피리딘 (DMAP), 아세토니트릴 (ACN), 실온; X = OH인 경우, 1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-, 3-옥사이드, 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 에틸디이소프로필아민 (DIPEA), 디메틸포름아미드 (DMF) 125°C; f) 먼저 NaOH로 용해하고 HCl로 석출시킨다; g) 1M NaOH, THF/H<sub>2</sub>O, 실온, 이어서 HCl로 석출시킨다.

[0178] 일반식(IV)의 2-아미노 티아졸 유도체는, 실온에서 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), DMF, DMSO 또는 ACN과 같은 용매 중에서 촉매로서 피리딘 또는 트리에틸아민 및 디메틸아미노피리딘 (DMAP)과 같은 염기의 존재하에서 디카르보닐 디클로라이드 (X = Cl)과 같은 식(VII)의 활성화된 디카르복실산 유도체 XOCR<sup>1</sup>OX 를 반응시켜서 아실화활성화되어 식(I)의 화합물의 특정한 경우 및 본 발명의 주제인 식(VIII)의 카르복실산을 직접 생성한다.

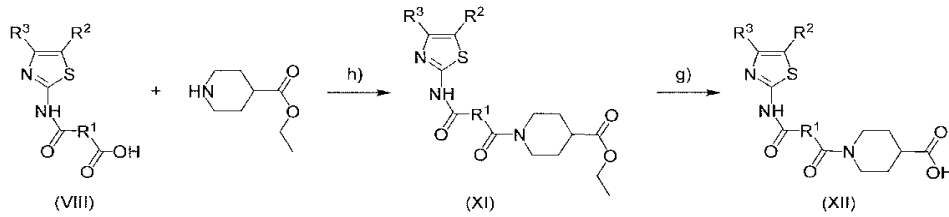
[0179] 다른 방법은 아실화제로서 에틸 또는 메틸 (클로로카르보닐)-R<sup>1</sup>-카르복실레이트 유도체로 (XOCR<sup>1</sup>COMe) (IX) 를 사용하고 이어서 얻어진 상응하는 에틸 또는 메틸 에스테르(X)를 가수분해하여 본 발명의 주제인 식(VIII)의 카르복실산을 다시 제공한다.

[0180] 또한, 식(IV)의 유도체는 1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-, 3-옥사이드, 헥사플루오로포스페이트 (HATU)로서 아미드 커플링 시약의 존재하에서 시판되는 디카르복실산(X=OH)을 사용하여 아실화되고, 본 발명에 따른 식(I)의 화합물의 특정한 경우인 식(VIII)의 화합물로 이어진다.

[0181] 식(VIII)의 화합물의 합성에 필요한 식(VII)의 산 클로라이드는 문헌(Burdett, KA, Synthesis, 1991, 441-442)에 기재된 합성 방법을 사용하여 상응하는 디카르복실으로부터 쉽게 합성될 수 있다.

[0182] 식(VIII)의 산유도체는 HATU의 존재하에서 에틸 또는 메틸 이소니페코테이트와 같은 상응하는 아민 또는 시판 아미노에스테르와 반응하여 식(XI)의 아미드 또는 아미도에스테르를 얻을 수 있다. 이러한 화합물은 스킴 4에 나타낸 바와 같이 소듐 히드록시드와 가수분해하여 식(XII)의 카르복실산을 생성하고, 이는 본 발명에 따른 식(I)의 화합물의 특정한 경우이다.

[0183] 스킴 4



[0184]

[0185] 시약 및 조건: h) HATU, DIPEA, DMF; g) 1M NaOH, THF/H<sub>2</sub>O, 실온, 이어서 HCl로 석출시킨다.

[0186] 약리학적 활성

[0187] 아데노신 수용체 서브타입 경쟁 방사성 리간드 결합 분석

[0188] 아데노신 수용체와 인간 재결합 멤브레인은 Receptor Biology, Inc. (USA)로부터 구입되었다.

[0189] 경쟁 분석은 CHO 세포, [<sup>3</sup>H]-NECA, 완충액 (20 mM HEPES (pH 7.4), 100 mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2 units / ml 아데노신 디아미나제)에 트랜스펙션된 인간 A<sub>3</sub> 수용체로부터 멤브레인의 배양에 의해서 수행되고, 25°C에서 60분 간 0.2 mL의 총 부피에 리간드를 비표지화했다. R-PIA 가 사용되어 비특이적 결합을 결정하였다. Brandel cell harvester에서 Schleicher & Schuell GF/52 (0.5% 폴리에틸렌이민으로 사전 흡수된) 상에서 여과되었다. 결합되지 않은 방사성 리간드는 20 mM HEPES (pH 7.4), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>의 3 x 250μl로 제거하였다.

[0190] 표 1에 일부 실시예에 대해서 얻어진 아데노신 A<sub>3</sub> 수용체에 대한 결합 상수가 표시된다.

표 1

실시예	화합물	아데노신 A <sub>1</sub> 수용체에 대한 결합 (K <sub>i</sub> nM)	아데노신 A <sub>3</sub> 수용체에 대한 결합 (K <sub>i</sub> nM)
실시예 6	3-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)벤조산	> 1000	10
실시예 8	5-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	> 1000	23
실시예 13	5-(5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	131	66
실시예 15	5-(5-시아노-4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	> 500	99
실시예 22	5-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	87	66
실시예 25	5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산	ND	36
실시예 26	5-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산	ND	12
실시예 37	3-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)벤조산	> 1000	99
실시예 38	5-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	34	21
실시예 41	5-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	64	10
실시예 44	5-(5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산	> 1000	24
실시예 46	1-(3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산	73	27

ND: 결정되지 않음

[0191]

[0192]

상기 결과로부터, 본 발명에 의해서 주장되는 식(I)의 화합물은 아데노신 A<sub>3</sub>수용체의 잠재적인 조절제인 것으로 결론낼 수 있다.

[0193]

본 발명의 또 다른 형태는 A<sub>3</sub>수용체 아데노신을 조절함으로써 개선될 수 있는 병리학적 상태 또는 질환을 치료하기 위한 약물을 조제하기 위해 본 발명에 따른 식(I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0194]

본 발명의 화합물은 아데노신 A<sub>3</sub>수용체의 조절제로 치료함으로써 개선되는 것으로 알려진 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 이러한 질환은, 예를 들면, 녹내장, 안구건조증 또는 포도막염과 같은 안과질환, 알츠하이머 질환과 같은 신경 장애, 천식과 같은 호흡기 질환, 급성 신부전과 같은 신장 질환, 전립선암과 같은 종양 질환, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환 또는 과민성 장 증후군과 같은 위장계통 질환이다.

- [0195] 따라서, 본 발명의 화합물, 그 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 화합물 및/또는 그 염을 포함하는 약제학적 조성물은 인체의 장애를 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있고, 이러한 방법은 본 발명에서 주장하는 식(I)의 2-아미노-1,3-티아졸 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 피험체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0196] 본 발명은 적어도 본 발명에 따른 식(I)의 2-아미노-1,3-티아졸 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 약제학적으로 허용되는 염을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 활성성분은, 제형의 성질에 따라 적용전 추가의 희석을 수행하는지에 따라 조성물의 중량의 0.001 % 내지 99 중량%, 바람직하게 0.01 % 내지 90 중량%을 포함할 수 있다. 바람직하게, 조성물은 경구, 국소, 비강, 직장, 경피, 또는 주사 가능상 투여에 적합한 형태로 제조된다.
- [0197] 본 발명의 조성물을 형성하기 위해 활성 화합물 또는 이러한 화합물의 염과 혼합되는 약제학적으로 허용되는 부형제는 그 자체로 알려져 있고 사용되는 실제 부형제는 특히 조성물을 투여하는 의도된 방법에 의존한다.
- [0198] 본 발명의 조성물은 바람직하게 주사 가능한 투여를 위해 적용된다. 이 경우, 경구 투여용 조성물은 정제, 연장된 작용 정제, 설하 정제, 캡슐, 흡입 에어로졸, 흡입 용액, 건조분말 흡입제, 또는 혼합물, 엘릭서, 시럽 또는 현탁제와 같은 액체 제제의 형태로 취할 수 있으며, 모두 본 발명의 화합물을 함유하고, 이러한 제제는 당업계 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다.
- [0199] 조성물의 제제에 사용될 수 있는 희석제는 필요에 따라 착색제 또는 향료와 함께 활성 성분과 상용할 수 있는 액체 및 고체 희석제를 포함한다. 정제 또는 캡슐은 편리하게 2 내지 500 mg의 활성성분의 또는 동량의 그 염을 함유할 수 있다.
- [0200] 경구 사용에 적합한 액체 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 용액은 가용성 염 또는 활성 화합물의 그 외의 유도체의 수용액일 수 있고, 예를 들면, 수크로오스와 함께 시럽을 형성할 수 있다. 현탁액은 물 및 현탁화제 또는 향료와 함께 본 발명의 불용성 활성 화합물 또는 그 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.
- [0201] 비경구 주사를 위한 조성물은 동결 건조되거나 되지 않을 수 있고 발열원이 없는 수성 매질 또는 다른 적절한 비경구 주사액에 용해될 수 있는 용해염으로부터 제조될 수 있다.
- [0202] 유효 용량은 일반적으로 하루에 2-2000 mg의 활성 성분 범위이다. 1일 용량은 1일에 1회 이상의 치료, 바람직하게 1 내지 4회 치료에 투여될 수 있다.
- [0203] 본 발명의 또 다른 형태는 이전에 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물 및 예를 들면, 알츠하이머병과 같은 중추신경계의 질환, 예를 들면 아테롬성 동맥경화증과 같은 심혈관질환, 천식과 같은 호흡기 질환, 급성 신부전과 같은 신장 질환, 전립선 암과 같은 종양 질환, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환 또는 과민성 장 증후군과 같은 위장계통 질환을 치료하기 위해 수용되는 그 외의 약물을 포함하는 배합 생성물에 관한 것이다.
- [0204] 본 발명의 또 다른 형태는 이전에 정의된 식(I)의 화합물 및 그 외의 약물을 포함하는 배합 생성물에 관한 것으로서, 그 외의 약물은 천식, 전립선암, 류마티스 관절염, 급성 신부전 및 과민성 장 증후군 및 녹내장으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 몬테루카스트(Montelukast), 비칼루타미드(Bicalutamide), 플루타미드(Flutamide), 토파시티닙(Tofacitinib), 및 루비프로스톤(Lubiprostone) 및 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide)로부터 선택된 이뇨제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0205] 본 발명은 다음 실시예에 의해서 설명된다. 이하의 설명을 위한 것으로 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

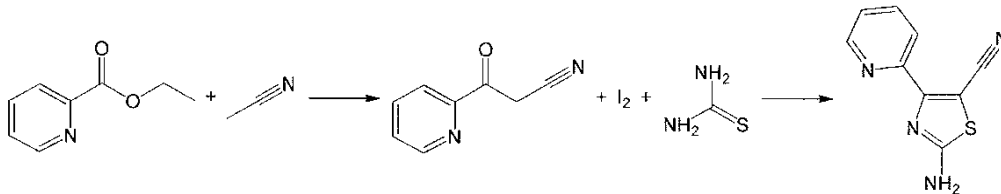
- [0206] 실시예
- [0207] 본원에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 중간체의 합성은 중간체의 제조를 포함하는 다음 실시예(1 ~ 52)에 의해 예시되지만, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0208] 개요. 시약, 용매 및 출발물질은 상업적 공급업자로부터 구입했다. 농축은 Büchi회전 증발기를 사용하여 진공하에서의 증발을 의미한다. 반응 생성물은 필요에 따라, 나타낸 용매 시스템으로 실리카겔(40-63 μm) 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 분광 데이터는 Varian Gemini 300 분광계에서 기록되었다.

용접은 Büchi 535 장치에서 기록되었다. HPLC-MS는 Gilson 피스톤 펌프 321가 장착된 Gilson 기기, Gilson 864 진공 탈기장치, Gilson 189 주입 모듈, 1/1000 스플릿터, Gilson 307 make-up 펌프, Gilson 170 다이오드 어레이 검출기, 및 Thermoquest Fennigan aQa 검출기 상에서 수행되었다.

[0209] 산 클로라이드의 합성용 일반적인 방법

[0210] 식(VII)의 산 클로라이드는 문헌 (Burdett, K.A., *Síntesis*, 1991, 441-42)에 기재된 합성 방법을 사용하여 상응하는 시판 카르복실산으로부터 합성되었다.

[0211] 중간체<sub>1</sub>: 2-아미노-4-(피리딘-2-일)티아졸-5-카르보니트릴



[0212]

[0213] 광유 중 소듐 하이드라이드의 현탁액(60%) (0.81 g, 16.52 mmol)을 THF 10 mL 중 아세토니트릴의 0.95 ml (18.02 mmol) 의 용액에 첨가하고 15분간 교반하였다. 이러한 현탁액에 THF 5 mL 중의 에틸 피콜리네이트 2.27 g (15.02 mmol)의 용액을 서서히 적하였다. 교반 약 10분 후 백색 석출물이 형성되었다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 30 mL의 피리딘, 2.28 g (30 mmol)의 티오우레아 및 3.81 g (15 mmol)의 요오드를 첨가하였고 혼합물을 90°C에서 6 시간 교반하였다. 이어서 반응액을 실온에 이르도록 하고 냉각수에 부었다. 형성된 석출물을 여과하고, 냉수로 수회 세정하고 건조했다. 1.85g(61%)의 흑색 고체가 수득되었다.

[0214] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.46 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.66 (d, 1H).

[0215] 중간체 2 내지 8은 상응하는 에스테르: 6-메틸-2-피리딘카르복실레이트, 메틸 니코티네이트, 메틸 2-메톡시피리딘-5-카르복실레이트, 메틸 4-시아노벤조에이트, 메틸 3-시아노벤조에이트, 메틸 4-클로로티오펜-2-카르복실레이트, 및 메틸 티아졸-2-카르복실레이트를 사용하여 중간체 1에 대해 기재된 방법을 사용하여 중간체: 3-(6-메틸피리딘-2-일)-3-옥소프로파노니트릴, 3-옥소-3-(피리딘-3-일)프로파노니트릴, 3-(6-메톡시-3-일)-3-옥소프로파노니트릴, 4-(2-시아노아세틸)벤조니트릴, 3-(2-시아노아세틸) 벤조니트릴, 3-(4-클로로티오펜-2-일)-3-옥소프로판니트릴 및 3-옥소-3-(티아졸-2-일)프로판니트릴을 각각 거쳐 최종적으로 상응하는 티아졸을 얻음으로써 합성되었다.

[0216] 중간체<sub>2</sub>: 2-아미노-4-(6-메틸피리딘-2-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0217] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.51 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (d, 2H).

[0218] 중간체<sub>3</sub>: 2-아미노-4-(피리딘-3-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0219] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.67 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H).

[0220] HPLC-MS: Rt 2.249 m/z 203.0 (MH<sup>+</sup>).

[0221] 중간체<sub>4</sub>: 2-아미노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0222] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.91 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.71 (d, 1H).

[0223] HPLC-MS: Rt 2.949 m/z 233.0 (MH<sup>+</sup>).

[0224] 중간체<sub>5</sub>: 2-아미노-4-(4-시아노페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0225] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.99 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.33 (s, 2H).

[0226] HPLC-MS: Rt 3.077 m/z 227.0 (MH<sup>+</sup>).

[0227] 중간체<sub>6</sub>: 2-아미노-4-(3-시아노페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0228] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.76 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.34 (s, 2H).

[0229] HPLC-MS: Rt 3.169 m/z 227.0 (M<sup>+</sup>).

[0230] 중간체<sub>7</sub>: 2-아미노-4-(4-클로로티오펜-2-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0231] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.36 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

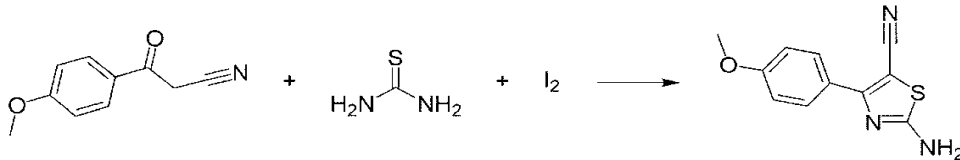
[0232] HPLC-MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M<sup>+</sup>).

[0233] 중간체<sub>8</sub>: 2'-아미노-[2,4'-비티아졸]-5'-카르보니트릴

[0234] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.39 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H)

[0235] HPLC-MS: Rt 3.639, m/z 241.9 (M<sup>+</sup>)

[0236] 중간체<sub>9</sub>: 2-아미노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-5-카르보니트릴



[0237]

[0238] 5.07 g (28.94 mmol) 의 3-(4-메톡시페닐)-3-옥소프로파노니트릴을 피리딘 (30 ml)에 용해하고 3.08 g (40.5 mmol) 의 티오우레아 및 7.35 g (28.94 mmol) 의 요오드를 첨가했다. 용액을 90℃에서 6시간 가열하였다. 이어서 용액을 실온으로 냉각하고 얼음물(500 ml)에 부었다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 수회 세정하여 5.11 g (76.35%) 의 담갈색 고체를 얻었다.

[0239] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (d, 2H).

[0240] 다음의 중간체는 상응하는 옥소니트릴을 사용하여 중간체 9에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성하였다.

[0241] 중간체<sub>10</sub>: 2-아미노-4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0242] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.18 (s, 2H).

[0243] 중간체<sub>11</sub>: 2-아미노-4-페닐티아졸-5-카르보니트릴

[0244] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.47 (t, 1H), 7.55 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.39 (d, 2H).

[0245] 중간체<sub>12</sub>: 2-아미노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-5-카르보니트릴

[0246] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.54 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (s, 2H).

[0247] 중간체<sub>13</sub>: 2-아미노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0248] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.36 (t, 2H), 7.97 (dd, 2H), 8.25 (s, 2H).

[0249] HPLC-MS: Rt 3.316 m/z 220.0 (M<sup>+</sup>).

[0250] 중간체<sub>14</sub>: 2-아미노-4-(3-플루오로페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0251] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.34 (td, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.80 - 7.74 (m,

1H), 8.28 (s, 2H).

[0252] HPLC-MS: Rt 3.373 m/z 220.0 (MH<sup>+</sup>).

[0253] 중간체 15: 2-아미노-4-(2-플루오로페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0254] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.26 (s, 2H).

[0255] HPLC-MS: Rt 2.950 m/z 219.4 (MH<sup>+</sup>).

[0256] 중간체 16: 2-아미노-4-(피리딘-4-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0257] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.83 (d, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.74 (d, 2H).

[0258] 중간체 17: 2-아미노-4-(3-메톡시페닐)티아졸-5-카르보니트릴

[0259] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.80 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.26 (s, 2H).

[0260] HPLC-MS: Rt 3.530, m/z 232.0 (MH<sup>+</sup>).

[0261] 중간체 18: 2-아미노-4-(푸란-2-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0262] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.22 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H).

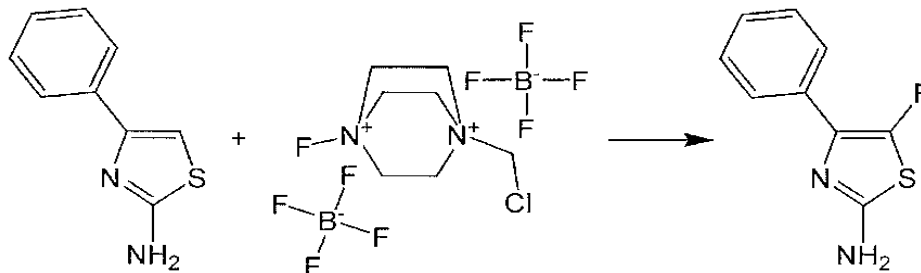
[0263] HPLC-MS: Rt 2.615, m/z 192.0 (MH<sup>+</sup>)

[0264] 중간체 19: 2-아미노-4-(티오펜-2-일)티아졸-5-카르보니트릴

[0265] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.21 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.31 (s, 2H).

[0266] HPLC-MS: Rt 3.141, m/z 208.0 (MH<sup>+</sup>)

[0267] 중간체 20: 5-플루오로-4-페닐티아졸-2-아민



[0268]

[0269] 1.1 g (3.12mmol) 의 Selectfluor® 를, 아이스 배쓰 중에서 냉각된 10 mL의 아세토니트릴 중의 4-페닐티아졸-2-아민 (0.5 g, 2.83 mmol)에 용해하고 이 온도에서 15 분 동안 교반한 후 실온으로 냉각하고 12 시간 동안 교반했다. 용매를 회전증발(rotovaporation)에 의해서 제거하고, 용액을 에틸 아세테이트/시클로헥산의 혼합물을 사용하여 실리카겔을 통해 여과했다.

[0270] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.97 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.70 (t, 2H).

[0271] HPLC-MS: Rt 3.568 m/z 195.0 (MH<sup>+</sup>).

[0272] 중간체 21: 5-클로로-4-페닐티아졸-2-아민

[0273] 0.378 g (2.83 mmol) 의 N-클로로숙신이미드를 1.5 ml DMF 중의 0.5 g (2.83 mmol)의 4-페닐티아졸-2-아민에 첨가했다. 반응 혼합물을 12 시간동안 교반한 후 식염수에 부었다. 석출물이 형성되고, 여과하고, 냉각수로

수회 세정하고 건조시킨 후 소망의 화합물을 얻었다.

[0274]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.32 (dd, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.81 (m, 2H).

[0275] HPLC-MS: Rt 3.768 m/z 211.0 ( $\text{MH}^+$ ).

[0276] 다음의 중간체를 N-클로로- 또는 N-브로모숙신이미드 및 상응하는 티아졸을 사용해 중간체 21에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성하였다.

[0277] 중간체 22: 5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-아민

[0278]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.78 (s, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.77 (d, 2H).

[0279] HPLC-MS: Rt 3.776 m/z 241.0 ( $\text{MH}^+$ ).

[0280] 중간체 23: 5-브로모-4-페닐티아졸-2-아민

[0281]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.30 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.80 (m, 2H).

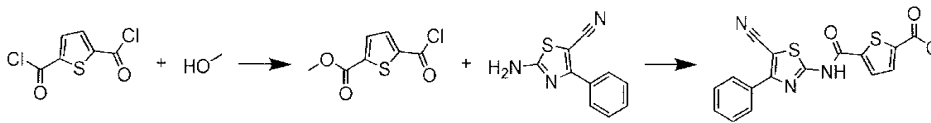
[0282] HPLC-MS: Rt 3.781 m/z 254.9 ( $\text{M}^+$ ).

[0283] 중간체 24: 5-브로모-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-아민

[0284]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.78 (s, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.76 (d, 2H).

[0285] HPLC-MS: Rt 3.78 m/z 286.1 ( $\text{MH}^+$ ).

[0286] 중간체 25: 메틸 5-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트



[0287]

[0288] 13.5 g (64.6 mmol) 의 티오펜-2,5-디카르보닐 디클로라이드를 건조 아세토니트릴 (ACN) (250 mL)에 용해하고 용액을 아이스워터 베스에서 냉각했다. 이어서 2.62 ml (64.6 mmol) 의 건조 메탄올 및 20.8 ml (149.07 mmol) 의 트리에틸아민을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 실온까지 이르게 하고 이 온도에서 1시간 동안 교반했다. 얻어진 아실클로라이드를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0289] 10 g (49.69 mmol)의 2-아미노-4-페닐티아졸-5-카르보니트릴, 10 mg의 DMAP 및 추가의 20 ml 의 ACN을 상기 기재된 아실클로라이드 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 40°C에서 2 시간동안 교반했다. 출발 물질의 소비 완료를 TLC에 의해서 확인하였다. 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 여과에 의해서 제거하고 얻어진 용액을 냉각된  $\text{NaHCO}_3$  용액 (1.5 L)에 부었다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 세정하고 60°C에서 물로 추가 2회 세정했다. 갈색 고체를 500 ml 의 ACN 중에서 재현탁하고  $\text{NaHCO}_3$ 용액(1.5 L)에 다시 부었다. 석출물을 여과하고 실온에서 물로 세정하고 세정된 것을 60°C에서 물로 추가 2회 세정하고 건조했다. 얻어진 갈색 고체를 냉각된 디에틸 에테르로 바로 세정하여 소망의 화합물을 얻었다.

[0290]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.86 (s, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 13.89 (s, 1H).

[0291] 다음의 중간체를 상응하는 에틸 또는 메틸 (클로로카르보닐)-R<sup>1</sup>-카르복실레이트 유도체 및 2-아미노 티아졸을 사용하여 중간체 25에 대해 기재된 방법을 사용하여 합성했다.

[0292] 중간체 26: 메틸 5-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트

[0293]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.86 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H),

8.28 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 13.84 (s, 1H).

- [0294] 중간체 27: 메틸 5-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0295]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.96 (s, 1H).
- [0296] 중간체 28: 메틸 5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0297]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 13.94 (s, 1H).
- [0298] 중간체 29: 메틸 5-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0299]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 13.97 (s, 1H).
- [0300] 중간체 30: 메틸 5-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0301]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 14.02 (s, 1H).
- [0302] 중간체 31: 메틸 3-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조에이트
- [0303]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.92 (s, 3H), 7.74 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 13.94 (s, 1H).
- [0304] 중간체 32: 메틸 4-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조에이트
- [0305]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.90 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (dd, 3H), 8.26 (d, 2H), 13.89 (s, 1H).
- [0306] HPLC-MS: Rt 3.263, m/z 371.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0307] 중간체 33: 메틸 4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0308]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.90 (s, 3H), 7.29 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 13.80 (s, 1H).
- [0309] HPLC-MS: Rt 3.767, m/z 371.0 ( $\text{MH}^+$ )
- [0310] 중간체 34: 메틸 3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0311]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.92 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.83 (s, 1H).
- [0312] HPLC-MS: Rt 3.867, m/z 370.0 ( $\text{MH}^+$ )
- [0313] 중간체 35: 메틸 3-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0314]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.92 (s, 3H), 6.76 (dd 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.73 (t, 1H), 13.87 (s, 1H).
- [0315] HPLC-MS: Rt 3.515, m/z 354.0 ( $\text{MH}^+$ )
- [0316] 중간체 36: 메틸 4-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0317]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.00 (s, 3H) 7.24 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.26 (d, 2H).

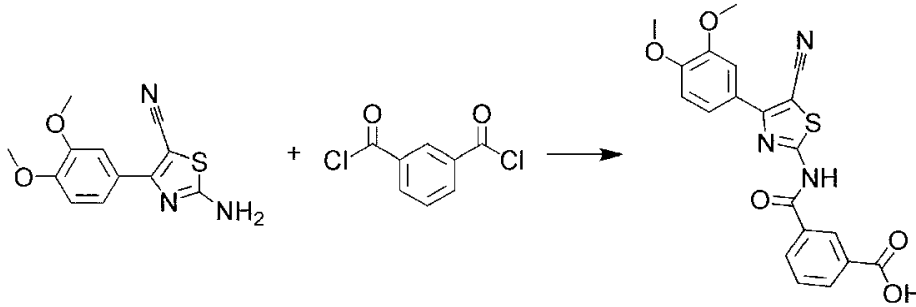
- [0318] HPLC-MS: Rt 3.435, m/z 354.0 (MH<sup>+</sup>)
- [0319] 중간체 37: 메틸 3-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0320] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.91 (s, 3H), 7.72 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.84 (s, 1H).
- [0321] 중간체 38: 메틸 4-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0322] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.89 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 13.80 (s, 1H).
- [0323] 중간체 39: 메틸 5-((5-시아노-4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0324] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).
- [0325] 중간체 40: 메틸 3-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0326] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.78 (s, 1H).
- [0327] 중간체 41: 메틸 5-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0328] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.87 (s, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 13.35 (s, 1H).
- [0329] 중간체 42: 메틸 3-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0330] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.91 (d, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.72 (dt, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).
- [0331] 중간체 43: 메틸 5-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0332] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.87 (s, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.88 (dd, 3H), 8.23 (d, 1H), 13.41 (s, 1H).
- [0333] 중간체 44: 메틸 5-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0334] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.86 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (t, 3H), 7.85 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.15 (s, 1H).
- [0335] 중간체 45: 메틸 5-(5-시아노-4-(피리딘-3-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트
- [0336] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.84 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).
- [0337] 중간체 46: 메틸 3-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0338] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.92 (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 12.91 (s, 1H).
- [0339] 중간체 47: 메틸 3-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조에이트
- [0340] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.38 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.70 (t, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).

[0341] 중간체 48: 메틸 5-(5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실레이트

[0342]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.81$  (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.85 (dd, 3H), 8.13 (d, 1H), 13.39 (s, 1H).

[0343] 실시예

[0344] 실시예 1: 3-[5-시아노-4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산



[0345]

[0346] THF (4 ml) 중 0.20 g (0.77 mmol)의 2-아미노-4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-5-카르보니트릴 (중간체 10)의 용액에 0.2 ml의 피리딘을 첨가한 후 0.19 g (0.92 mmol)의 이소프탈로일 디클로라이드를 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반했다. 이어서 2 ml의 물을 첨가하고 반응물을 추가의 1시간동안 실온에서 교반하였다. 5ml의 NaOH 용액(1 M)을 첨가했다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 교반하고 분별깔대기에서 DCM으로 3회 세정하였다. 소망의 산은 pH 3 미만으로 될 때까지 4 M HCl의 용액을 적하 첨가하여 석출시켰다. 형성된 석출물을 여과하고 냉수로 세정하고 건조했다. 0.22 g (71.4%)의 소망의 생성물을 담갈색 고체로서 얻었다.

[0347]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.84$  (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.73 (s, 1H).

[0348] 다음의 실시예를 각각의 경우에 상응하는 중간체 및 산클로라이드로부터 출발하여 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 합성했다.

[0349] 실시예 2: 4-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0350]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.82$  (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.07 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 13.71 (s, 1H).

[0351] 실시예 3: 4-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산

[0352]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.58$  (m, 3H), 8.05 (m, 3H), 8.11 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 13.76 (s, 1H).

[0353] 실시예 4: 3-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산

[0354]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.59$  (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.80 (s, 1H).

[0355] 실시예 5: 6-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)피리딘-2-카르복실산

[0356]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.59$  (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.79 (s, 1H).

[0357] 실시예 6: 3-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)벤조산

[0358]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.85$  (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.21 (d, 1H),

8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.74 (s, 1H).

[0359] 실시예 7: 2-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0360] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.82 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.96 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 13.45 (s, 1H).

[0361] 실시예 8: 5-(5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0362] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.83 (s, 3H), 7.12 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 13.61 (s, 1H).

[0363] 실시예 9: 6-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]피리딘-2-카르복실산

[0364] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.85 (s, 3H), 7.14 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.73 (s, 1H).

[0365] 실시예 10: 3-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}벤조산

[0366] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.59 (d, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.49 (s, 1H).

[0367] 실시예 11: 5-{5-시아노-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]티아졸-2-일카르바모일}티오펜-2-카르복실산

[0368] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.58 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 13.60 (s, 1H).

[0369] 실시예 12: 3-[5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0370] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.44 (t, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.09 (dd, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 13.79 (s, 1H).

[0371] 실시예 13: 5-(5-시아노-4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0372] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.44 (t, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.08 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 13.81 (s, 2H).

[0373] HPLC-MS: Rt 3.073 m/z 374.1 (MH<sup>+</sup>).

[0374] 실시예 14: 5-[5-시아노-4-(3-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일]티오펜-2-카르복실산

[0375] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.42 (s, 1H), 7.77 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 13.88 (s, 2H).

[0376] HPLC-MS: Rt 2.577 m/z 374.0 (MH<sup>+</sup>).

[0377] 실시예 15: 5-(5-시아노-4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0378] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 13.85 (s, 2H).

[0379] HPLC-MS: Rt 2.265 m/z 374.0 (MH<sup>+</sup>).

[0380] 실시예 16: 3-[5-시아노-4-(피리딘-4-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0381] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.73 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.83 (d, 2H), 13.26 (s, 1H), 13.90 (s, 1H).

[0382] 실시예 17: 3-[5-시아노-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0383]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.52 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.77 (s, 1H).

[0384] 실시예 18: 3-[5-시아노-4-(6-메틸피리딘-2-일)티아졸-2-일카르바모일]벤조산

[0385]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.56 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.73 (s, 1H).

[0386] 실시예 19: 5-(5-시아노-4-(피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0387]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.65 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.74 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H), 13.94 (s, 2H).

[0388] HPLC-MS: Rt 1.836 m/z 357.0 ( $\text{MH}^+$ ).

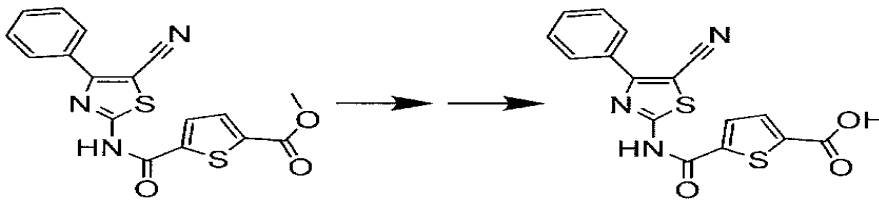
[0389] 실시예 20: 5-(5-시아노-4-(3-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0390]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.82 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.80 (s, 2H).

[0391] 실시예 21: 5-(5-시아노-4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0392]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.21 (m, 3H), 13.82 (s, 2H).

[0393] 실시예 22: 5-(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산



[0394] .

[0395] 하부에 스톱콕크 및 기계적 교반기가 장착된 50 mL 용기 내에 0.2 g의 상응하는 메틸 에스테르 (이 경우에 중간체 25)를 3 mL의 THF 중에 현탁시켰다. 이 현탁액에 5 mL의 소듐 히드록사이드(1M)를 서서히 첨가했다. 얻어진 어두운 용액을, TLC가 출발 물질의 소실을 나타낼 때까지 실온에서 교반했다. 물(15 mL) 및 클로로포름(30 mL)을 첨가하고 20 분간 2상 계를 교반했다. 이어서 이들 상을 분리하고 수상을 연속적으로 클로로포름(30 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL)으로 세정했다. 수상을 여과하여 불용성 불순물을 제거했다.

[0396] 강한 기계적 교반하에서, 얻어진 수상(약 12의 초기 pH)을 pH 3 이하에 도달할 때까지 4 M 염산으로 산성화시켰다. pH 6에서, 갈색을 띤 고체가 석출되기 시작한다. 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고 여과했다. 고체를 50 mL의 물로 세정하고 60°C에서 20 mL 물로 2회 더 세정하고 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[0397]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.59 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 13.88 (s, 1H).

[0398] 다음의 실시예는 각 경우에 상응하는 중간체 및 카르보닐클로라이드로부터 출발하여 실시예 22에 기재된 방법을 사용하여 합성했다.

[0399] 실시예 23: 5-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0400]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.93 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.26 (dd, 2H), 8.80 (d, 1H), 13.85 (s, 2H).

[0401] HPLC-MS: Rt 2.189 m/z 387.0 ( $\text{MH}^+$ ).

- [0402] 실시예 24: 5-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0403]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.94 (s, 2H).
- [0404] HPLC-MS: Rt 2.083, m/z 346.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0405] 실시예 25: 5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0406]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.28 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H) 7.91 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.87 (s, 2H).
- [0407] HPLC-MS: Rt 2.362, m/z 362.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0408] 실시예 26: 5-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0409]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.71 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 13.80 (s, 2H).
- [0410] 실시예 27: 5-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0411]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.81 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.95 (s, 2H).
- [0412] HPLC-MS: Rt 1.916, m/z 363.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0413] 실시예 28: 3-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산
- [0414]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.72 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.91 (s, 1H).
- [0415] HPLC-MS: Rt 2.129, m/z 357.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0416] 실시예 29: 4-((5'-시아노-[2,4'-비티아졸]-2'-일)카르바모일)벤조산
- [0417]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.04 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 13.41 (s, 1H), 13.88 (s, 1H).
- [0418] HPLC-MS: Rt 2.049, m/z 357.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0419] 실시예 30: 4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0420]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.29 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 13.44 (s, 1H), 13.80 (s, 1H).
- [0421] HPLC-MS: Rt 2.589, m/z 356.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0422] 실시예 31: 3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0423]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.29 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H), 13.32 (s, 2H), 13.81 (s, 1H).
- [0424] 실시예 32: 3-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0425]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.76 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 (dt 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.71 (t, 1H), 13.35 (s, 1H) 13.84 (s, 1H).
- [0426] 실시예 33: 4-((5-시아노-4-(푸란-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산

- [0427]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6.76 (ddd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.12 - 8.05 (2, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 13.64 (m, 2H).
- [0428] 실시예 34: 3-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0429]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.71 (dd, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).
- [0430] 실시예 35: 4-((4-(4-클로로티오펜-2-일)-5-시아노티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0431]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.74 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 13.40 (s, 1H), 13.80 (s, 1H).
- [0432] 실시예 36: 5-((5-시아노-4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0433]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.83 (s, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, Hz, 1H), 7.63 (d, Hz, 1H), 7.81 (d, 1H), 13.90 (s, 2H).
- [0434] 실시예 37: 3-(5-시아노-4-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0435]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.94 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 13.34 (s, 1H), 13.80 (s, 1H).
- [0436] HPLC-MS: Rt 2.419 m/z 381.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0437] 실시예 38: 5-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0438]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.43 (m, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.38 (s, 1H), 13.64 (s, 1H).
- [0439] HPLC-MS: Rt 3.088 m/z 364.9 ( $\text{M}^+$ ).
- [0440] 실시예 39: 3-(5-클로로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0441]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.43 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.27 (s, 2H).
- [0442] HPLC-MS: Rt 3.178 m/z 359.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0443] 실시예 40: 5-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0444]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.44 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 13.40 (s, 1H), 13.64 (s, 1H).
- [0445] HPLC-MS: Rt 3.118 m/z 410.9 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0446] 실시예 41: 5-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르복실산
- [0447]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.18 (s, 1H), 13.63 (s, 1H).
- [0448] HPLC-MS: Rt 3.012 m/z 349.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0449] 실시예 42: 3-(5-브로모-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)벤조산
- [0450]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H),

8.35 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.29 (s, 2H).

[0451] HPLC-MS: Rt 3.221 m/z 405.0 (MH<sup>+</sup>).

[0452] 실시예 43: 3-(5-플루오로-4-페닐티아졸-2-일카르바모일)벤조산

[0453] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.39 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.18 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.06 (s, 1H), 13.25 (s, 1H).

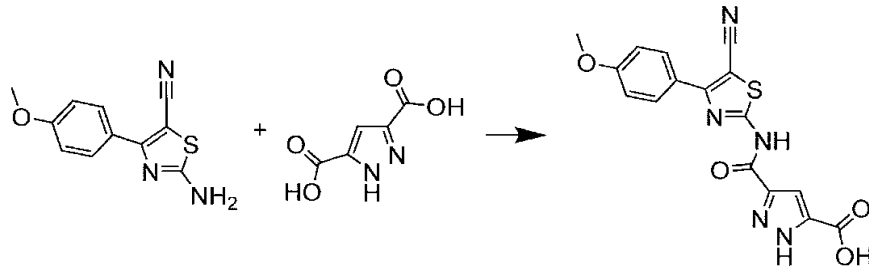
[0454] HPLC-MS: Rt 3.093 m/z 343.0 (MH<sup>+</sup>).

[0455] 실시예 44: 5-(5-클로로-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일)티오펜-2-카르복실산

[0456] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.81 (s, 3H), 7.07 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.33 (s, 1H), 13.65 (s, 1H).

[0457] HPLC-MS: Rt 3.110 m/z 395.0 (MH<sup>+</sup>).

[0458] 실시예 45: 5-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산

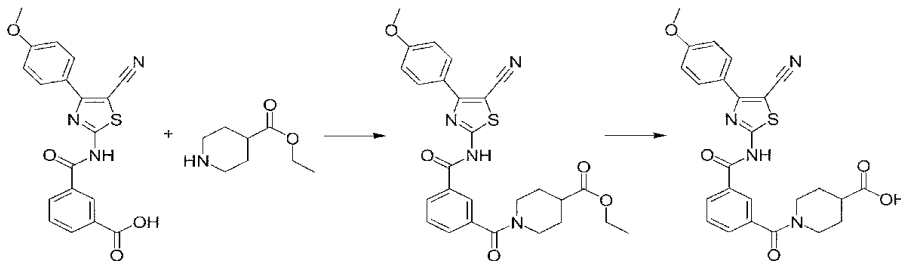


[0459]

[0460] 0.2 g (0.86 mmol)의 2-아미노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-5-카르보니트릴 (중간체 9), 0.2 g (1.12 mmol)의 1H-피라졸 3,5-디카르복실산, 0.5 g (1.3 mmol)의 HATU 및 300 μl (1.7 mmol)의 에틸디이소프로필아민을, 20 ml의 아세트니트릴 중에서 혼합하고 90°C에서 6 시간 동안 교반했다. 이 후, 용매를 감압하에서 제거하고 5 ml의 1 M 소듐륨 히드록시드의 용액을 첨가하고 유기 불순물을 여과했다. 수상을 분별깔대기 내에서 DCM으로 3회 추출하고 pH 3 미만이 될 때 까지 4 M HCl을 적가했다. 형성된 석출물을 여과하고 냉각수로 세정하고 건조했다. 0.19 g (61.2%)의 소량의 생성물이 얻어졌다.

[0461] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.84 (s, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 13.45 (s, 1H), 14.73 (s, 1H).

[0462] 실시예 46: 1-{3-[(5-시아노-4-페닐-티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산



[0463]

[0464] 4 ml 아세트니트릴 중의 0.11 g (0.29 mmol)의 3-[5-시아노-4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일카르바모일]벤조산 (실시예 6), 49 μl (0.32 mmol)의 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트, 0.13 g (0.34 mmol)의 HATU 및 60 μl (0.43 mmol)의 TEA의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 이후 냉수에 붓고, 형성된 석출물을 여과하고, 냉수로 수회 세정하고 건조했다. 이어서, 얻어진 고체를 NaOH (5 mL, 1M) 용액 중에 현탁하고 실온에서 교반한 후 에스테르가 완전히 가수분해될 때까지 박층 크로마토그래피(TLC)로 반응시켰다. 수상을 분별깔대기 내에서 DCM으로 3회 세정했다. 상을 분리하고 pH 3 미만에 도달할 때까지 수상에 4M HCl을 첨가했다. 형성된 석

출물을 여과하고 냉수로 세정하고 건조했다. 0.083 g (58.4%)의 소량의 생성물이 담갈색 고체로서 얻어진다.

- [0465]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.55 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.16 (m, 2H), 13.70 (s, 1H).
- [0466] 다음의 실시예에는 이들의 상응하는 출발 재료로부터 실시예 46에 기재된 방법을 사용하여 합성했다.
- [0467] 실시예 47: 1-{4-[(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산
- [0468]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.56 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.51 (s, 1H).
- [0469] 실시예 48: 1-{3-[(5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일]벤조일}피페리딘-4-카르복실산
- [0470]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.55 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 13.51 (s, 1H).
- [0471] 실시예 49: 1-(5-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산
- [0472]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.55 (q, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 12.33 (s, 1H), 13.79 (s, 1H).
- [0473] HPLC-MS: Rt 2.394, m/z 467.1 ( $\text{MH}^+$ )
- [0474] 실시예 50: 1-(4-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산
- [0475]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.77 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.20 (m, 2H), 12.35 (2, 1H), 13.76 (s, 1H).
- [0476] HPLC-MS: Rt 2.579, m/z 467.0 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0477] 실시예 51: 1-(5-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-카르복실산
- [0478]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.56 (q, 2H), 1.90 (d, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 12.35 (s, 1H), 13.81 (s, 1H).
- [0479] 실시예 52: 1-(3-((5-시아노-4-(티오펜-2-일)티아졸-2-일)카르바모일)벤조일)피페리딘-4-카르복실산
- [0480]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.55 (d, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 2H), 12.35 (s, 1H), 13.69 (s, 1H).