



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 277/30 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0044404

(43) 공개일자 2007년04월27일

(21) 출원번호 10-2006-7027509

(22) 출원일자 2006년12월28일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년12월28일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/005882

(87) 국제공개번호 WO 2005/116001

국제출원일자 2005년05월30일

국제공개일자 2005년12월08일

(30) 우선권주장 0412198.4 2004년05월29일 영국(GB)

0414194.1 2004년06월24일 영국(GB)

0424016.4 2004년10월29일 영국(GB)

(71) 출원인 7티엠 파마 에이/에스
덴마크 디케이-2970 호에르소름 프램티드스브 3

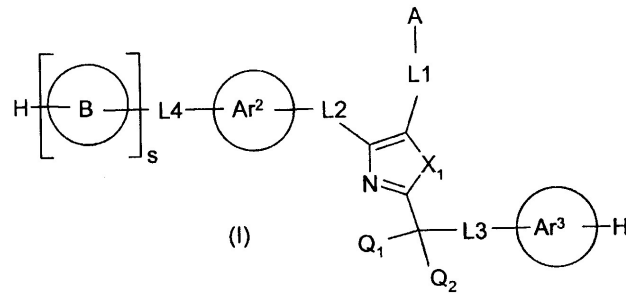
(72) 발명자 올벤 트론드
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
프리무러 토마스
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
리스트 오이스테인
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
코스테니스 예비
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
웨그버그 토마스
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
리세베우르 진-마리에
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3
그림스트루프 마리에
7티엠 파마 에이/에스, 덴마크 디케이-2970 호에르소름프램티드스브 3

(74) 대리인 이훈

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 씨알티에이치2 리간드로서 치환된 티아졸초산

(57) 요약



상기식(I)의 화합물은 천식, 비염, 알레르기성 기도증후군과 알레르기성 비기관지염과 같은 CRTH2 수용체 활성화의 조절에 반응하는 질병을 치료하는데 유용하다. 상기식에서 X_1 은 $-S-$, $-O-$, $-N=N-$, $-NR_7-$, $-CR_7=CR_8-$, $-CR_7=N-$, 여기서 R_7 과 R_8 은 각각 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; A는 카르복실기 $-COOH$, 또는 카르복실 바이오이소스테르 고리이고; 고리 Ar^2 와 Ar^3 는 각각 독립적으로 페닐 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴고리 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴고리에 벤즈-융합되거나 융합되는 5- 또는 6-원환 탄소환식 또는 이중환식고리로 이루어지는 이환식고리계를 나타내고, 이들 고리 또는 고리계는 임의로 치환되며; 고리 B는 Ar^2 와 Ar^3 에서 정의한 바와 같거나, 또는 임의로 치환되는 N-피롤리딘일, N-피페리딘일 또는 N-아제핀일 고리이고; s는 0 또는 1이고; L1, L2와 L4는 명세서에서 정의한 바와 같은 링커기이고; Q_1 와 Q_2 는 명세서에서 정의한 바와 같은 치환기를 나타낸다.

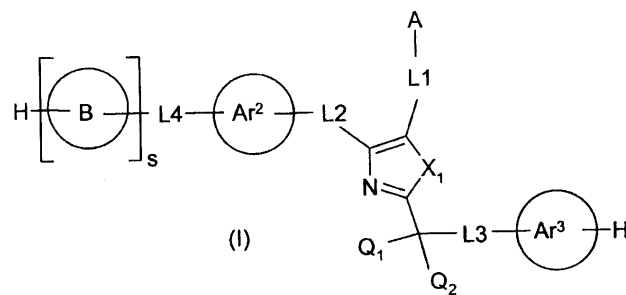
대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

다음 식(I)의 화합물 또는 이들의 염, 수화물 또는 용매화물:



상기 식에서

X_1 은 $-S-$, $-O-$, $-N=N-$, $-NR_7-$, $-CR_7=CR_8-$, $-CR_7=N-$ 이고, 여기서 R_7 과 R_8 은 각각 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타내며;

A는 카르복실기 $-COOH$ 또는 카르복실 바이오이소스테르이고;

고리 Ar^2 와 Ar^3 은 각각 독립적으로 페닐 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴 고리, 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴 고리에 벤즈-융합 또는 융합되는 5- 또는 6-원환 탄소환식 또는 이중환식 고리를 이루는 이환식 고리계를 나타내고, 이 고리 또는 고리계는 임의로 치환되며;

고리 B는 Ar^2 와 Ar^3 에서 정의한 바와 같거나 또는 임의로 치환되는 N-피롤리딘일, N-피페리딘일 또는 N-아제핀일 고리이고;

s는 0 또는 1이고;

L1은 식 $-(Alk^1)_m-$ 의 이가 기를 나타내고, L2와 L4는 각각 독립적으로 식 $-(Alk^1)_m-(Z)_n-(Alk^2)_p-$ 의 이가 기를 나타내며

m, n과 p는 각각 0 또는 1이고,

Alk^1 과 Alk^2 는 각각 상화성 -O-, -S- 또는 -NR-(여기서 R은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)을 함유하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_3 알킬렌 또는 C_2-C_3 알켄일렌기이고,

Z는 -O-, -S-, -C(=O)-, -SO₂-, -SO-, -NR-, -NRSO₂-, -C(=O)NR-, -NRCONH-, NRC(=NR)NH-, 또는 =N-NR- (여기서 R은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다); 또는 이가 5- 또는 6-원환 일환식 탄소환식 또는 이종환식기이고;

L3는 식 $-(Alk^3)_m-(Z)_n-(Alk^2)_p-$ (여기서 m, n, p, Alk^2 와 Z는 L2와 L4에서 정의한 바와 같다)의 이가 기를 나타내고,

Alk^3 는 상화성 -O-, -S- 또는 -NR-결합(여기서 R은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)을 함유하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_2 알킬렌 또는 C_1-C_2 알켄일렌기이다;

Q_1 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며;

Q_2 는

(i) (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 니트릴(-CN), 페닐, 펜옥시, 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시, -CONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BSO₂R^A 또는 -NR^ACONR^AR^B[여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, 또는 R^A와 R^B는 환식 아미노 고리를 형성하기 위하여 동일한 N 원자에 결합되고, Q가 페닐, 펜옥시 또는 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로 아릴 또는 헤테로아릴옥시일 때 페닐 또는 헤테로아릴 고리는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_3) 알킬티오, 할로, 전체 또는 부분적으로 플루오르화되는 (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시 또는 (C_1-C_3) 알킬티오, 트리플루오로메틸티오, 니트로, 니트릴(-CN), -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂R^A 또는 -NR^ACONR^AR^B(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나 또는 R^A와 R^B는 환식 아미노 고리를 형성하기 위하여 동일한 N 원자에 결합된다)] 또는

(ii) L3에서 Z가 임의로 치환되는 이가 5- 또는 6-원환 일환식 탄소환식 또는 이종환식기를 나타낼 때만 수소를 나타내며;

또는 Q_1 과 Q_2 는 이들이 결합되는 탄소원자와 함께 C_3-C_6 시클로알킬 고리 또는 4-6 고리 원자를 갖는 일환식 비-방향족 이종환식 고리를 형성한다;

여기서 L2와 L3의 전장은 10개의 탄소원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않는다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

(i) 각 L2, L3와 L4의 길이가 5개의 원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않고, (ii) L2, L3와 L4의 전장이 7개의 원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않으며, (iii) L1, L2, L3와 L4의 어느 것도 수소와 다른 2 이상의 R 치환기를 포함하지 않는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

L3는 결합이고, Q₁는 수소이고, Q₂는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 히드록시, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬티오, 할로, 전체 또는 부분적으로 플루오르화되는 (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시 또는 (C₁-C₃)알킬티오, 트리플루오로메틸티오, 니트로, 니트릴(-CN), -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A 또는 -NR^ACONR^AR^B(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C₁-C₆)알킬기이거나 또는 R^A와 R^B는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에 의하여 임의로 치환되는 5 또는 6 고리원자를 갖는 일환식 헤테로아릴 또는 페닐인 화합물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,

L3는 결합이고, Q₁는 수소이고, Q₂는 플루오로, 클로로, 브로모, (C₁-C₃)알킬, 트리플루오로메틸, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C₁-C₃알킬)SO₂-, NH₂SO₂-, (C₁-C₃알킬)NHSO₂-, (C₁-C₃알킬)₂NSO₂-, -CONR^AR^B와 -NR^BCOR^A에 의하여 임의로 치환되는 페닐(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C₁-C₆)알킬기이거나, 또는 R^A와 R^B는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)인 화합물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서,

L3가 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NHC(=O)-, -CH=CH-, -NR₁₁-, 또는 -NR₁₁CH₂-(여기서 R₁₁은 수소 또는 C₁-C₃알킬이다)인 화합물.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q₂는 수소이고, L3는 식 -(Alk³)_m-(Z)_n-(Alk²)_p-의 이가 기를 나타내고, 여기서 m은 0이고, n은 1이고, Z는 하나 또는 그 이상의 플루오로, 클로로, 브로모, (C₁-C₃)알킬, 트리플루오로메틸, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C₁-C₃알킬)SO₂-, NH₂SO₂-, (C₁-C₃알킬)NHSO₂-, C₁-C₃알킬)₂NSO₂-, -CONR^AR^B와 -NR^BCOR^A에 의하여 임의로 치환된 페닐렌기(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C₁-C₆)알킬기이거나, 또는 R^A와 R^B는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서,

하나 또는 그 이상의 플루오로, 클로로, 브로모, (C₁-C₃)알킬, 트리플루오로메틸, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C₁-C₃알킬)SO₂⁻, NH₂SO₂⁻, (C₁-C₃알킬)NHSO₂⁻, (C₁-C₃알킬)₂NSO₂⁻, -CONR^AR^B와 -NR^BCOR^A에 의하여 임의로 치환된 1,2-페닐렌기(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C₁-C₆)알킬기이거나, 또는 R^A와 R^B는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)인 화합물.

청구항 8.

제6항 또는 제7항에 있어서,

Q₁이 수소인 화합물.

청구항 9.

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

X₁이 -S-인 화합물.

청구항 10.

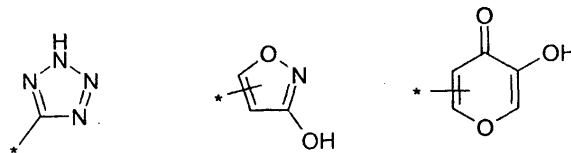
전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 카르복실기 -COOH인 화합물.

청구항 11.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 -SO₂NHR과 -P(=O)(OH)(OR)(여기서 R은 수소, 메틸 또는 에틸이다), -SO₂OH, -P(=O)(OH)(NH₂), -C(=O)NHCN과 다음 식의 기:



에서 선택한 카르복실 바이오이소스테르인 화합물.

청구항 12.

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

L1이 결합, $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $^*\text{-CH}_2\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $^*\text{-OCR}_{11}\text{R}_{12}-$, $^*\text{-SCR}_{11}\text{R}_{12}-$, $^*\text{-NR}_{11}\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{NR}_{11}-$ (여기서, R_{11} 과 R_{12} 는 각각 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고, 별표로 표시된 결합은 X^1 을 함유하는 고리에 연결된다)을 나타내는 화합물.

청구항 13.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

L1이 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 를 나타내는 화합물.

청구항 14.

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

Ar^3 가 임의로 치환되는 페닐, 티에닐, 나프틸 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜인 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서,

Ar^3 가 임의의 치환기가 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2- , NH_2SO_2- , (C_1-C_3) 알킬 NHSO_2- , (C_1-C_3) 알킬 $_2\text{NSO}_2-$, $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 와 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{COR}^{\text{A}}$ (여기서 R^{A} 와 R^{B} 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, R^{A} 와 R^{B} 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에서 선택되는 화합물.

청구항 16.

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

L2가 결합이고, Ar^2 가 임의로 치환된 페닐, 티에닐, 푸란일, 피롤일 또는 피리딜 고리인 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서,

Ar^2 에서의 임의의 치환기가 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2- , NH_2SO_2- , (C_1-C_3) 알킬 NHSO_2- , (C_1-C_3) 알킬 $_2\text{NSO}_2-$, $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 와 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{COR}^{\text{A}}$ (여기서 R^{A} 와 R^{B} 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, 또는 R^{A} 와 R^{B} 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에서 선택되는 화합물.

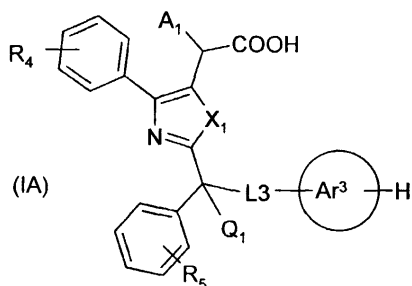
청구항 18.

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

S가 0인 화합물.

청구항 19.

다음 식(IA)의 화합물 또는 이들의 염, 수화물 또는 용매화물:



상기 식에서 A₁은 수소 또는 메틸이고, X₁, Q₁, Ar³와 L₃은 제1항에서 정의한 바와 같고, R₄와 R₅는 각각 수소 또는 하나 또는 그 이상의 임의의 치환기를 나타낸다.

청구항 20.

제19항에 있어서,

A₁이 수소인 화합물.

청구항 21.

제19항 또는 제20항에 있어서, Q₁이 수소인 화합물.

청구항 22.

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

X₁이 -S-인 화합물.

청구항 23.

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

Ar³가 임의로 치환되는 페닐인 화합물.

청구항 24.

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

L3가 결합, -O-, -S- 또는 -NR-(여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다)인 화합물.

청구항 25.

제19항에 있어서,

A₁이 수소이고, Q₁이 수소이고, X₁이 -S-이고, Ar³가 임의로 치환되는 페닐이고, L3가 결합인 화합물.

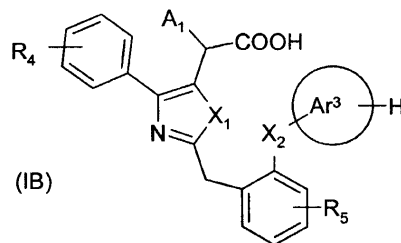
청구항 26.

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

임의의 치환기 R₄와 R₅와 Ar³에서의 임의의 치환기가 플루오로, 클로로, 브로모, (C₁-C₃)알킬, 트리플루오로메틸, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C₁-C₃알킬)SO₂⁻, NH₂SO₂⁻, (C₁-C₃알킬)NHSO₂⁻, (C₁-C₃알킬)₂NSO₂⁻, -CONR^AR^B와 -NR^BCOR^A(여기서 R^A와 R^B는 각각 수소 또는 (C₁-C₆)알킬기이거나, 또는 R^A와 R^B는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에서 선택되는 화합물.

청구항 27.

다음 식(1B)의 화합물 또는 이들의 염, 수화물 또는 용매화물:



상기 식에서 A₁은 수소 또는 메틸이고, X₂는 결합, -CH₂, -O-, -S- 또는 -NR-(여기서 R은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다)이고, X₁과 Ar³는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₄와 R₅는 각각 수소 또는 하나 또는 그 이상의 임의의 치환기를 나타낸다.

청구항 28.

제27항에 있어서,

A¹이 수소인 화합물.

청구항 29.

제27항 또는 제28항에 있어서,

X_1 이 -S-인 화합물.

청구항 30.

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

Ar^3 가 임의로 치환되는 페닐인 화합물.

청구항 31.

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

X_2 가 $-CH_2-$ 또는 결합인 화합물.

청구항 32.

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

임의의 치환기 R_4 와 R_5 와 Ar^3 의 임의의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^AR^B$ 와 $-NR^BCOR^A$ (여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, 또는 R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에서 선택되는 화합물.

청구항 33.

[2-벤즈히드릴-4-(4-클로로페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-벤즈히드릴-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-[1-(4-클로로-페닐)-2-페닐-에틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산,

[2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

{4-(4-플루오로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산,

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산,

2-[(3,4-디플루오로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-벤즈히드릴-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-벤즈히드릴-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산,

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산으로 이루어지는 군과 이들의 염, 수화물과 용매화물에서 선택되는 화합물.

청구항 34.

약학적으로 허용할 수 있는 담체와 함께 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 이루어지는 의약적 조성물.

청구항 35.

CRTH2 수용체 활성의 조절에 반응하는 질병 치료용 조성물을 제조하는데 사용하는 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 36.

유효량의 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 질병에 고통을 받고 있는 환자에게 투여하여서 하는 CRTH2 수용체 활성의 조절에 반응하는 질병의 치료방법.

청구항 37.

제35항 또는 제36항에 있어서,

상기 질병이 상승된 수준의 프로스타글란딘 D2(PGD2) 또는 하나 또는 그 이상의 이의 활성 대사물질과 연관되는 것인 용도 또는 치료방법.

청구항 38.

제37항에 있어서,

상기 질병이 염증, 자가면역질환, 호흡기병 또는 알레르기질환인 용도 또는 치료방법.

청구항 39.

제37항에 있어서,

상기 질병을 천식, 비염, 알레르기성 기도증후군, 알레르기성 비관지염, 기관지염, 만성폐쇄성 폐질환(COPD), 비폴립증, 사르코이드증, 농부의 폐, 유섬유종 폐, 낭성섬유증, 만성기침, 결막염, 아토피성피부염, 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증, 에이즈 치매 콤플렉스, 헌팅턴병, 전두일시치매, 루이바디치매, 맥관치매, 길랑-바레증후군, 만성 탈수초성 다신경근 신경병증, 다초점 운동 신경병증, 열기병증, 다발성경화증 뇌척수염, 범뇌염, 소뇌퇴화와 뇌척수염, CNS창상, 편두통, 뇌

줄증, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 베체트병, 점액낭염, 손목골증후군, 염증성장병, 크론병, 궤양성대장염, 피부근염, 엘러스-다블스증후군(EDS), 섬유근육통, 근막통증, 골관절염(OA), 골괴사, 건선성관절염, 라이터증후군(반응성관절염), 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌증후군, 연조직병, 스틸병, 건염, 다발성관절염, 결절성증, 베제너육아종증, 근염(다발성근염, 피부근염), 통풍, 죽상경화증, 홍반성낭창, 전신홍반성낭창(SLE), 타입I 당뇨병, 신염증후군, 사구체신염, 급성 및 만성 신부전증, 호산구증 다중 근막염, 하이퍼 IgE 증후군, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 허혈성 재관류, 심장손상, 이식 후 동종이식편 거부증과 이식편대 숙주병에서 선택하는 용도 또는 치료방법.

청구항 40.

제37항에 있어서, 상기 질병은 천식, 비염, 알레르기성 기도증후군과 알레르기성 비기관지염에서 선택되는 용도 또는 치료방법.

명세서

기술분야

본 발명은 CRTH2 수용체(헬퍼 세포용 2에서 발현되는 화학 유질 수용체-동종분자, Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T Helper cells type 2)의 리간드인 화합물류와 CRTH2 수용체 활성의 조절에 반응하는 질병, 주로 현저한 염증 성분을 갖는 질병의 치료에 사용하는 이들의 용도에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이러한 종류의 리간드의 새로운 멤버와 이들을 함유하는 의학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

G-단백질 결합 수용체 CRTH2의 천연 리간드에는 프로스타글라딘 D2가 있다. 이의 명칭이 나타내는 바와 같이 CRTH2는 T-헬퍼 세포 2(Th2 세포)에 발현되나 또한 이는 호산성 및 호염기성 세포에서 발현되는 것으로 알려져 있다. PGD2가 CRTH2 수용체에 결합하는 결과에 따라 세포 활성화는 염증 매개체의 방출을 포함하여 복합 생물학적 반응을 가져온다. 그러므로, PGD2의 상승된 수준은 천식, 비염과 알레르기과 같은 강한 염증 성분을 갖는 여러가지 질병과 관련된다. 그러므로, CRTH2 수용체에 PGD2 결합의 차단은 이와 같은 질병을 치료하는데 치료적 전략으로서 유용하다.

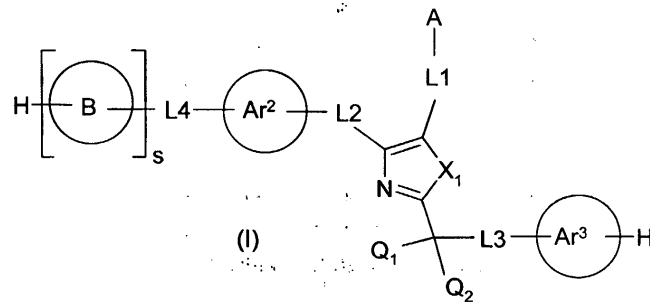
PGD2의 길항물질로서 분명하게 작용하는 CRTH2의 몇몇 소분자 리간드는 예를들어, 다음 특허 공보에 제안되어 있는 바와 같이 알려져 있다: WO 03/097042, WO 03/097598, WO 03/066046, WO 03/066047, WO 03/101961, WO 03/101981, GB 2388540, WO 04/089885와 WO 05/018529.

NSAIDs(비-스테로이드성 항-염증 약제)는 다른 항염증제를 구성한다. NSAID의 하나로는 4-(4-클로로페닐)-2-페닐 티아졸-5 초산(fentiazac)이 있다. 몇가지 다른 티아졸 화합물이 항염증제로서 연구되었다)참조, 예를들면 Nagatomi 등의 Arzneimittel-Forschung (1984), 34(5), 599-603; Bonina 등의 Farmaco, Edizione Scientifica (1987), 42(12, 905-13; Gieldanowski 등의 Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 1978, 26, 921-929; Brown 등의 J. Med. Chem, 1974, Vol 17, No.11 1177-1181 ; Attimarad 등의 Asian J. Chem. 2004, 16(1), 179-182; 일본특허공보 JP07149745와 07149746; 국제특허공보 WO 9727190, WO 2003103657).

전술한 공보에 언급되어 있는 PGD2 길항물질 화합물의 구조는 인도 메타신의 인돌 코어에 관련되는 이환식 또는 삼환식 중심 고리계를 갖고, 항염증제로 알려져 있고, 현재 CRTH2에 결합되는 것으로 알려져 있다. 본 발명은 티아졸 고리와 같은 5- 또는 6-원환 질소-함유 일환식 코어를 갖는 화합물류의 식별을 나타내고, 이의 치환기 부분은 일환식 코어에 의하여 배향되어 CRTH2와 상호작용하고 이에 결합한다. 따라서 본 발명에 관한 화합물류는 CRTH2 활성을 조절할 수 있고, 이와 같은 조절로 유익하게 되는 질병, 예를들어 천식, 알레르기와 비염의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서 다음식(I)의 화합물 또는 이들의 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



상기식에서

X_1 는 $-S-$, $-O-$, $-N=N-$, $-NR_7-$, $-CR_7=CR_8-$, $-CR_7=N-$ 이고, 여기서 R_7 과 R_8 은 각각 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타내며;

A 는 카르복실기 $-COOH$ 또는 카르복실 바이오이소스테르이고;

고리 Ar^2 와 Ar^3 은 각각 독립적으로 페닐 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴 고리, 또는 5- 또는 6-원환 일환식 헤테로아릴 고리에 벤즈-융합 또는 융합되는 5- 또는 6-원환 탄소환식 또는 이중환식 고리를 이루는 이환식 고리계를 나타내고, 이 고리 또는 고리계는 임의로 치환되며;

고리 B 는 Ar^2 와 Ar^3 에서 정의한 바와 같거나 또는 임의로 치환되는 N-피롤리딘일, N-피페리딘일 또는 N-아제핀일 고리이고;

s 는 0 또는 1이고;

$L1$ 은 식 $-(Alk^1)_m-$ 의 이가 기를 나타내고, $L2$ 와 $L4$ 는 각각 독립적으로 식 $-(Alk^1)_m-(Z)_n-(Alk^2)_p-$ 의 이가기를 나타내며

m , n 과 p 는 각각 0 또는 1이고,

Alk^1 과 Alk^2 는 각각 상화성 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR-$ (여기서 R 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)을 함유하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_3 알킬렌 또는 C_2-C_3 알켄일렌기이고,

Z 는 $-O-$; $-S-$; $-C(=O)-$; $-SO_2-$; $-SO-$; $-NR-$, $-NRSO_2-$, $-C(=O)NR-$, $-NRCONH-$, $NRC(=NR)NH-$, 또는 $=N-NR-$ (여기서 R 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다); 또는 이가 5- 또는 6-원환 일환식 탄소환식 또는 이중환식기이고;

$L3$ 는 식 $-(Alk^3)_m-(Z)_n-(Alk^2)_p-$ (여기서 m , n , p , Alk^2 와 Z 는 $L2$ 와 $L4$ 에서 정의한 바와 같다)의 이가 기를 나타내고,

Alk^3 는 상화성 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR-$ 결합(여기서 R 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)을 함유하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_2 알킬렌 또는 C_1-C_2 알켄일렌기이다;

Q_1 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며;

Q_2 는

(i) (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 니트릴 $(-CN)$, 페닐, 펜옥시, 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시, $-CONR^A R^B$, $-NR^B COR^A$, $-NR^B SO_2 R^A$ 또는 $-NR^A CONR^A R^B$ [여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, R^A 와 R^B 는 환식 아미노 고리를 형성하기 위하여 동일한 N 원자에 결합되고, Q 가 페닐,

펜옥시 또는 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로 아릴 또는 헤테로아릴옥시일 때 페닐 또는 헤테로아릴 고리는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_3) 알킬티오, 할로, 전체 또는 부분적으로 플루오르화되는 (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시 또는 (C_1-C_3) 알킬티오, 트리플루오로메틸티오, 니트로, 니트릴 $(-CN)$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-OCOR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONR^A R^B$, $-SO_2NR^A R^B$, $-NR^A R^B$, $-NR^B CO R^A$, $-NR^B COOR^A$, $-NR^B SO_2 R^A$ 또는 $-NR^A CONR^A R^B$ (여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나 또는 R^A 와 R^B 는 환식 아미노 고리를 형성하기 위하여 동일한 N에 결합된다)] 또는 (ii) L3에서 Z가 임의로 치환되는 이가 5- 또는 6-원환 일환식 탄소환식 또는 이중환식기를 나타낼 때 만 수소를 나타내며;

또는 Q_1 과 Q_2 는 이들이 결합되는 탄소원자와 함께 C_3-C_6 시클로알킬 고리 또는 4-6 고리 원자를 갖는 일환식 비-방향족 이중환식 고리를 형성한다;

여기서 L2와 L3의 전장은 10개의 탄소원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않는다.

화합물(I)을 더 상세하게 정의하면, (i) 각 L2, L3와 L4의 길이는 5개의 원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않고 (ii) L2, L3와 L4의 전장은 7개의 원자를 갖는 포화 비분지쇄의 길이를 초과하지 않으며, (iii) L1, L2, L3와 L4의 어느 것도 수소와 다른 2 이상의 R 치환기를 포함하지 않는다.

본 발명에 관련되는 화합물은 CRTH2의 리간드 결합 부위의 설명에 따른 연구결과로서 식(I)을 참고하여 정의한다. 이와 같은 연구는 AL1-로 표시되는 하나의 음전하 부분과, 대략 삼각형으로 배향되는 $H(Ar^3)L3C(Q_1)(Q_2)-$ 와 함께 X_1 을 함유하는 고리이거나 아니면 X_1 을 함유하는 고리와 $H(B)_5L4Ar^2L2$ 로 표시되는 두개의 방향족 과/또는 소수성 부분을 함유하는 일반적 약물 특이 분자단으로 수용체 결합 부위와 상호작용하는 배열을 형성하는 것으로 전체 결론을 이끌었다. 이는 치환기 AL1-, $H(B)_5L4Ar^2L2-$ 가 X_1 함유 고리의 인접한 고리 원자에 존재함을 결론지었다. 링커 L1, L2와 L3는 최적의 결합을 촉진하기 위하여 분자에 유연성을 제공한다. 링커 L2, L3와 L4에서 치환과 길이에서의 제한은 본 발명에 따른 용도에 있어 구조의 복잡성과 전체 분자 크기를 한정하기 위한 것이다. 의심할 여지없이 L2와 L3의 전장은 상세한 설명과 특허청구범위에 있어 총합 $n2+n3$ 이며, 여기서 $n2$ 는 말단원자에서 링커 L2의 말단원자까지 원자의 최단쇄에서 연결되는 원자의 수를 뜻하고, $n3$ 는 말단원자에서 링커 L2의 말단원자까지 원자의 최단쇄에서 연결되는 원자의 수를 뜻한다. 바람직하기로 본 발명에 관련되는 화합물이 600 이하의 분자량을 갖는 것이다. 화합물(I)의 어떠한 요소에서 임의의 치환기는 화합물(I)의 정의에서와 같이 허용된다. 이러한 치환기는 약동성과 용해성을 조절할 수 있음은 물론 수용체와 부가적으로 결합하는 상호작용을 일으킨다.

본 발명은 다른 구성으로 CRTH2 수용체 활성의 조절에 반응하는 질병을 치료하기 위한 조성물의 제조에 사용하는 상기에서 정의하고 설명한 화합물의 용도를 제공한다.

다른 구성으로 본 발명은 CRTH2 수용체 활성의 조절에 반응하는 질병으로 고통을 받는 환자의 치료방법을 제공하며, 이 방법은 질병을 개선하는데 효과적인 상술한 일정량의 화합물(I)을 환자에게 투여하여서 한다.

특히 본 발명과 연관되는 화합물은 상승된 수준의 프로스타글라딘 D2(PGD2) 또는 이들의 하나 또는 그 이상의 대사물질과 연관되는 질병을 치료하는데 유용하다.

이와 같은 질병의 예를들면, 천식, 비염, 알레르기성 기도증후군, 알레르기성 비관지염, 기관지염, 만성폐쇄성 폐질환(COPD), 비폴립증, 사르코이드증, 농부의 폐, 유섬유증 폐, 낭성섬유증, 만성기침, 결막염, 아토피성피부염, 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증, 에이즈 치매 콤플렉스, 헌팅턴병, 전두일시치매, 루이바디치매, 맥관치매, 길랑-바레증후군, 만성 탈수초성 다신경근 신경병증, 다초점 운동 신경병증, 열기병증, 다발성경화증 뇌척수염, 범뇌염, 소뇌퇴화와 뇌척수염, CNS창상, 편두통, 뇌졸중, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 베체트병, 점액낭염, 손목골증후군, 염증성장병, 크론병, 궤양성대장염, 피부근염, 엘리스-다놀스증후군(EDS), 섬유근육통, 근막통증, 골관절염(OA), 골괴사, 건선성관절염, 라이트 증후군(반응성관절염), 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌증후군, 연조직병, 스틸병, 건염, 다발성관절염, 결절성증, 베게너육아종증, 근염(다발성근염, 피부근염), 통풍, 죽상경화증, 홍반성낭창, 전신홍반성낭창(SLE), 타입I 당뇨병, 신염증후군, 사구체신염, 급성 및 만성 신부전증, 호산구증 다중 근막염, 하이퍼 IgE 증후군, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 허혈성 재관류, 심장손상, 이식 후 동종이식편 거부증과 이식편대 숙주병이 있다.

그러나, 본 발명과 관련되는 화합물은 주로 천식, 비염, 알레르기성 기도 증후군과 알레르기성 비기관지염의 치료에 유용하다.

여기서 사용된 " (C_a-C_b) 알킬"(여기서 a와 b는 정수이다)란 용어는 a 내지 b개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 뜻한다. 따라서, a가 1이고 b가 6일 때, 예를들어 용어에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸과 n-헥실이 포함된다.

여기서 사용된 "2가 (C_a-C_b) 알킬렌기"(여기서 a와 b는 정수이다)란 용어는 a 내지 b개의 탄소원자와 두 불포화 원자격을 갖는 포화 탄화수소쇄를 뜻한다.

여기서 사용된 용어 " (C_a-C_b) 알켄일"(여기서 a와 b는 정수이다)는 적당한 E 아니면 Z 입체화학의 최소한 하나의 이중결합을 함유하는 a 내지 b개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알켄일 부분을 뜻한다. 예를들면 이 용어는 비닐, 알릴, 1- 및 2-부텐일과 2-메틸-2-프로펜일을 포함한다.

여기서 사용된 "2가 (C_a-C_b) 알켄일렌기"는 a 내지 b개의 탄소원자, 최소한 하나의 이중결합과 두 불포화 원자격을 갖는 탄화수소쇄를 뜻한다.

여기서 사용된 용어 " C_a-C_b 알킨일"(여기서 a와 b는 정수이다)는 2 내지 6개의 탄소원자와 부가적으로 하나의 삼중결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 뜻한다. 예를들면 이 용어는 에틴일, 1- 및 2-프로핀일, 1-, 2- 및 3-부틴일, 1-, 2-, 3- 및 4-펜틴일, 1-, 2-, 3-, 4- 및 5-헥신일, 3-메틸-1-부틴일, 1-메틸-2-펜틴일이 포함된다.

여기서 사용된 "2가 (C_a-C_b) 알킨일렌기"(여기서 a와 b는 정수이다)란 2 내지 6개의 탄소원자, 최소한 하나의 삼중결합과 두 불포화 원자격을 갖는 2가 탄화수소쇄를 뜻한다.

여기서 사용된 용어 "탄소환식"은 모두가 탄소인 16개 이하의 고리원자를 갖는 일환식, 이환식 또는 삼환식기를 뜻하고 아릴과 시클로알킬이 있다.

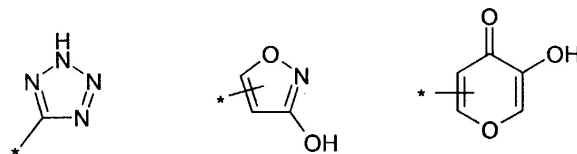
여기서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3-8개의 탄소원자를 갖는 일환식 포화탄소환식기를 뜻하고, 예를들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸과 시클로옥틸이 있다.

여기서 사용된 무제한의 용어 "아릴"은 일환식, 이환식 또는 삼환식의 탄소환식 방향족기를 뜻하고, 공유 결합에 의하여 직접 결합되는 두개의 일환식 탄소환식 방향족 고리를 갖는 기가 있고, 이와 같은 기의 예를들면, 페닐, 비페닐과 나프틸이 있다.

여기서 사용된 무제한의 용어 "헤테로아릴"은 S, N와 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 방향족기를 뜻하고, 공유 결합에 의하여 직접 결합되는 두개의 일환식 고리 또는 하나의 일환식 고리와 하나의 일환식 아릴 고리를 갖는 기이고, 이와 같은 기의 예를들면, 티에닐, 벤즈티에닐, 푸릴, 벤즈푸릴, 피롤일, 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일, 벤즈티아졸일, 이소티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 벤즈옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리아졸일, 벤즈트리아졸일, 티아디아졸일, 옥시디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트리아진일, 인돌일과 인다졸일이 있다.

여기서 사용된 무제한의 용어 "헤테로시클일" 또는 "이종환식"은 상술한 바와 같은 "헤테로아릴"이 있고, 더불어 S, N과 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 비-방향족기를 뜻하고, 서로 다른 이와 같은 기 또는 일환식 탄소환식기에 공유결합되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일환식 비-방향족기로 구성된다. 이와 같은 기의 예를들면, 피롤일, 푸란일, 티에닐, 피페리딘일, 이미다졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤리딘일, 몰포린일, 피페라진일, 인돌일, 몰포린일, 벤즈푸란일, 피란일, 이소옥사졸일, 벤즈이미다졸일, 메렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 말레이미도와 석신이미도가 있다.

"카르복실 바이오이소스테르"란 용어는 의약적 화학자(예를들어, 리차드 비. 실버맨에 의한 "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", pub. Academic Press, 1992 참조)에게 친밀한 용어이고, 카르복실기에 유사한 산-염기 특징을 갖는 기를 뜻한다. 잘 알려져 있는 카르복실 바이오이소스테르에는 $-\text{SO}_2\text{NHR}$ 또는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR})$ (예를들어, 여기서 R은 수소메틸 또는 에틸이다), $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCN}$ 와 다음식의 기가 있다:



본 명세서에서 다른 언급이 없는 한 여기에서 어떠한 부분에 적용되는 "치환"이란 용어는 4개 이하의 상화성 치환기로 치환되는 것을 의미하고, 이들 가가 치환기의 예를들면, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 머캡토, 머캡토 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로(플루오로, 브로모와 클로로), 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시와 트리플루오로메틸티오와 같은 전체적으로 또는 부분적으로 플루오르화된 (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시 또는 (C_1-C_3) 알킬티오, 니트로, 니트릴 $(-\text{CN})$, 옥소, 페닐, 펜옥시, 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로 아릴 또는 헤테로 아릴 옥시, $-\text{COOR}^A$, $-\text{COR}^A$, $-\text{OCOR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{OCONR}^A\text{R}^B$, $-\text{NR}^B\text{COR}^A$, $-\text{NR}^B\text{COOR}^A$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$ 또는 $-\text{NR}^A\text{CONR}^A\text{R}^B$ 가 있으며, 여기서 R^A 와 R^B 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이고, R^A 와 R^B 가 동일한 N 원자에 결합되는 경우 R^A 와 R^B 는 질소와 함께 환식 아미노 고리를 형성한다. 치환기가 페닐 또는 펜옥시 또는 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로 아릴 또는 헤테로 아릴 옥시일 때 이의 페닐, 헤테로 아릴 고리는 그 자체 페닐, 펜옥시, 헤테로 아릴 또는 헤테로 아릴 옥시를 제외한 상기 치화기들에 의하여 치환될 수 있다. "임의의 치환기"란 전술한 치환기 중의 하나일 수 있다.

여기서 사용된 영어 "염"은 염기부가염, 산부가염과 사차염이 있다. 산성인 본 발명의 화합물은 알칼리금속수산화물, 예를들어 수산화나트륨과 칼륨; 알칼리토류금속수산화물, 예를들어 수산화칼슘, 바륨과 마그네슘과 같은 염기와; 유기염기, 예를들어 N-메틸-D-글루카민, 콜린 트리(히드록시메틸)아미노-메탄, L-알기닌, L-리신, N-에틸피페리딘, 디벤질아민 등과 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함하는 염을 형성할 수 있다. 염기성인 이들 화합물(I)은 무기산, 예를들어 염산 또는 브롬화수소산과 같은 할로젠화수소산, 황산, 질산 또는 인산 등과; 유기산, 예를들어 초산, 타르타르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤조산, 벤젠술폰산, 글루탐산, 락트산과 만델산 등과 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함하는 염을 형성할 수 있다.

하나 또는 그 이상의 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있는 본 발명에 관련되는 화합물은 비대칭원자 또는 회전제한이 존재하기 때문에 각 키랄중심에서 R 또는 S 입체화학을 갖는 다수의 입체 이성질체로서 또는 각 키랄축에서 R 또는 S 입체화학을 갖는 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에는 이와같은 모든 거울상이성질체와 부분 입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

또한 본 발명에 관련되는 화합물(I)의 에스테르와 같은 프로드러거의 사용도 본 발명의 부분에 속한다.

본 발명에 따른 용도에 있어서, 다음과 같은 구조적 특징은 화합물(I)에서 상화성 조합에 바람직하다:

Q_1 은 수소이고, Q_2 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_3) 알킬티오, 할로, 전체 또는 부분적으로 플루오르화되는 (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시 또는 (C_1-C_3) 알킬티오, 트리플루오로메틸티오, 니트로, 니트릴 $(-\text{CN})$, $-\text{COOR}^A$, $-\text{COR}^A$, $-\text{OCOR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{NR}^B\text{COR}^A$, $-\text{NR}^B\text{COOR}^A$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$ 또는 $-\text{NR}^A\text{CONR}^A\text{R}^B$ (여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, 또는 R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다)에 의하여 임의로 치환되는 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로아릴 또는 페닐이고; 또는

Q_1 은 수소이고, Q_2 는 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에 의하여 임의로 치환되는 페닐이고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이고, 또는 R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다.

$L3$ 는 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NHC(=O)-$, $-CH=CH-$, $-NR_{11}-$, 또는 $-NR_{11}CH_2-$ 이고, 여기서 R_{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이며; 또는

$L3$ 는 식 $-(Alk^3)_m-(Z)_n-(Alk^2)_p-$ 의 이가 기를 나타내고, 여기서 m 은 0이고, n 은 1이고, Z 는 하나 또는 그 이상의 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에 의하여 임의로 치환된 페닐렌기이고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이고, 또는 R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다. 이러한 경우에 Z 는 예를들어, 하나 또는 그 이상의 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에 의하여 임의로 치환된 1,2-페닐렌기이고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, 또는 R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다.

특히 Q_1 은 수소이고, X_1 는 $-S-$ 이고, A 는 카르복실기 $-COOH$ 이다;

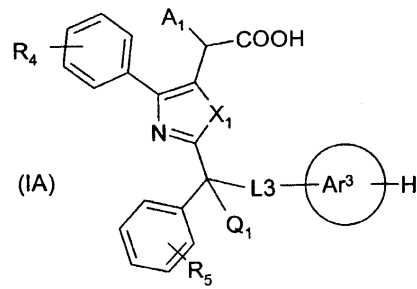
$L1$ 은 결합, $-CR_{11}R_{12}-$, $^*-CH_2CR_{11}R_{12}-$, $^*-OCR_{11}R_{12}-$, $^*-SCR_{11}R_{12}-$, $^*-NR_{11}CH_2-$ 또는 $-NR_{11}-$ (여기서 R_{11} 과 R_{12} 는 각각 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)이고, 별도로 표시된 결합은 X^1 을 함유하는 고리에 연결되는 것이다. 예를들면, $L1$ 은 $-CH_2-$ 또는 $-CH(CH_3)-$ 가 있다.

Ar^3 는 페닐, 티에닐, 나프틸 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 이들은 예를들어, 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에서 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기에 의하여 치환되며, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성하며;

$L2$ 는 결합이고 Ar^2 는 임의로 치환되는 페닐, 티에닐, 푸란일, 피롤일 또는 피리딜 고리이고, 임의의 치환기는 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에서 선택하고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성하며;

s 는 0이다.

본 발명에 관한 바람직한 하위 화합물의 하나에는 다음식(IA)의 화합물과 이들의 염, 수화물과 용매화물이 있다:



상기식에서 A_1 는 수소 또는 메틸이고, X_1 , Q_1 , Ar^3 와 L_3 은 상기에서 설명하고 정의한 바와 같고, R_4 와 R_5 는 각각 수소 또는 하나 또는 그 이상의 임의의 치환기를 나타낸다. 이 하위 화합물에서

A_1 이 수소이고,

Q_1 이 수소이고,

X_1 이 -S-이고,

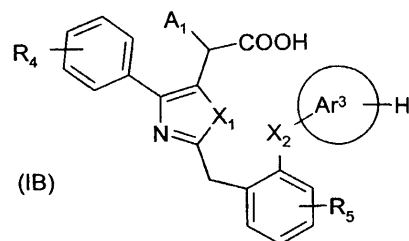
Ar^3 가 임의로 치환되는 페닐이고,

L_3 는 결합, -O-, -S-, 또는 -NR-(여기서 R은 C_1 - C_3 알킬이다)인 것이 바람직하다.

이 하위 화합물에서 특히 바람직한 것은 A_1 이 수소이고, Q_1 이 수소이고,

X_1 이 -S-이고, Ar^3 가 임의로 치환되는 페닐이고, L_3 가 결합인 화합물(IA)이다. 이 하위 화합물에서 임의의 치환기 R_4 와 R_5 와 Ar^3 의 임의의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1 - C_3)알킬, 트리플루오로메틸, (C_1 - C_3)알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1 - C_3 알킬) SO_2 -, NH_2SO_2 -, (C_1 - C_3 알킬) $NHSO_2$ -, (C_1 - C_3 알킬) $_2NSO_2$ -, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에서 선택하는 것이 바람직하고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1 - C_6)알킬기이거나, R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다.

본 발명에 관련되는 바람직한 하위 화합물의 하나에는 다음식(II)의 화합물과 이들의 염, 수화물과 용매화물이 있다:



상기식에서 A_1 은 수소 또는 메틸이고, X_2 는 결합, $-CH_2-$, -O-, -S-, 또는 -NR-(여기서 R은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬이다)이고, X_1 과 Ar^3 는 특허청구범위 제1항에서 정의한 바와 같고, R_4 와 R_5 는 각각 수소 또는 하나 또는 그 이상의 임의의 치환기를 나타낸다. 이 하위 화합물에서

A_1 이 수소이고,

X_1 이 -S-이고,

Ar^3 가 임의로 치환되는 페닐이고,

X_2 가 $-CH_2-$ 또는 결합인 것이 바람직하다.

이 하위 화합물에서 특히 바람직한 것은 A_1 이 수소이고, Q_1 이 수소이고,

이 하위 화합물에서 임의의 치환기 R_4 와 R_5 와 Ar^3 의 임의의 치환기는 각각 플루오로, 클로로, 브로모, (C_1-C_3) 알킬, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디메틸아미노, 시아노, (C_1-C_3) 알킬 SO_2^- , $NH_2SO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $NHSO_2^-$, (C_1-C_3) 알킬 $_2NSO_2^-$, $-CONR^A R^B$ 와 $-NR^B COR^A$ 에서 선택하고, 여기서 R^A 와 R^B 는 각각 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬기이거나, R^A 와 R^B 는 동일한 N 원자에 결합하여 환식 아미노 고리를 형성한다.

본 발명에 관한 특수한 화합물의 예를 들면 다음과 같다:

[2-벤즈히드릴-4-(4-클로로페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-벤즈히드릴-4-(4-플루오로페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-[1-(4-클로로-페닐)-2-페닐-에틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산

[2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

{4-(4-플루오로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산

2-[(3,4-디플루오로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-벤즈히드릴-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-벤즈히드릴-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산

과 이들의 염, 수화물과 용매화물.

또한 본 발명에는 약학적으로 허용할 수 있는 담체와 함께 식(II) 또는 (IIA)의 화합물로 이루어지는 약학적 조성물이 있다.

조성물

상술한 바와 같이 본 발명에 관련되는 화합물은 CRTH2 활성을 조절할 수 있고, 이러한 조절로 유익한 질병을 치료하는데 유용하다. 이러한 질병의 예들면 천식, 비염, 알레르기성 기도증후군과 알레르기성 비강 기관지염이다.

특수환자에 대한 특별한 투약 수준은 사용되는 특별한 화합물의 활성도, 나이, 체중, 일반건강, 성별, 섭생, 투약시간, 투약 방법, 배설속도, 약제조합과 치료하는 특수질환의 정도를 포함한 여러가지 요인에 따른다. 최적의 투약수준과 투약회수는 의약분야에서 요구하고 있는 바와 같이 임상실험에 의하여 측정될 수 있다.

본 발명에 관한 화합물은 그들의 약동학적 성질로 이루어지는 방법에 의하여 투약용으로 제조할 수 있다. 경구 투약 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 입제, 함당정제, 경구, 국부 또는 살균 비경구 용액 또는 현탁액과 같은 액제 또는 겔제 형태로 할 수 있다. 경구투여용 정제와 캡슐은 단위 투약 표시 형태로 할 수 있고, 결합제, 예를들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제, 예를들어 락토오스, 당분, 옥수수-전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 정제용 활유, 예를들어 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜 또는 실리카; 봉해제, 예를들어 감자전분 또는 황산타우릴 나트륨과 같은 허용할 수 있는 습윤제와 같은 일반적인 기초제를 함유할 수 있다. 정제는 정상의 의약계에서 잘 알려져 있는 방법에 따라 피복할 수 있다. 경구 액제는 예를들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 하거나, 사용전에 물 또는 다른 적당한 부형제와 재구성할 수 있는 건조제로 할 수 있다. 이와같은 액제는 현탁제, 예를들어 솔비톨, 시럽, 메틸셀룰로오스, 글루코오스 시럽, 젤라틴 수소화 식용유; 유화제, 예를들어 레시틴, 모노올레산솔비탄 또는 아카시아; 비-수성 부형제(이는 식용유를 포함한다), 예를들어 아몬드유, 분류된 코코넛유, 글리세린과 같은 오일상 에스테르, 프로필렌글리콜, 에틸알코올; 방부제, 예를들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시 벤조에이트 또는 소르브산과 같은 통상의 첨가제를 함유하고, 필요하면 통상의 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

약제를 피부에 국부적으로 사용하기 위해서는 크림, 로션 또는 연고로 만들 수 있다. 약제에 사용되는 크림 또는 연고 제제는 본 분야에 잘 알려져 있는 예를들어, 영국 약전과 같은 표준 의약서에 기술되어 있는 일반적 제제이다.

약제를 눈에 국부적으로 사용하기 위하여 적당한 살균 수성 또는 비-수성 부형제의 용액 또는 현탁액으로 만들 수 있다. 또한, 첨가제, 예를들어 메타아황산 나트륨 또는 에데산이나트륨과 같은 완충제; 페닐 수은 초산염 또는 질산염, 염화벤조알코늄 또는 클로르헥시딘과 같은 살박테리아제와 살균제를 포함한 방부제; 히프로멜로오스와 같은 농후제도 포함할 수 있다.

또한 약제는 흡입용으로, 예를들어 코 스프레이 또는 건조 분제 또는 에어로솔 흡입제로 제조할 수 있다.

또한 유효 성분은 살균 매체에서 비경구적으로 투여할 수 있다. 약제는 사용되는 부형제와 농도에 따라 부형제에 현탁시키거나 아니면 용해시킬 수 있다. 유리하기로는 국소마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 부형제에 용해시키는 것이다.

본 발명에 관한 화합물은 단독으로 투여하거나 주요 염증 성분을 갖는 질병 치료에 사용되는 다른 약제와 조합한 치료제의 부분으로 하여 투여할 수 있다. 천식, 비염과 알레르기성 기도 증후군의 경우에 이와 같은 약제는 코르티코스테로이드, 장기간-활동 흡입되는 베타 작용물질, 크로몰린, 네도크로밀, 디오필린, 루코트리엔 수용체, 길항물질, 항히스타민제와 항콜린효능성 약제(예를들어, 이프라트라피움)가 있고, 흔히 코 스프레이, 건조 분제 또는 에어로솔 흡입기로 투여된다.

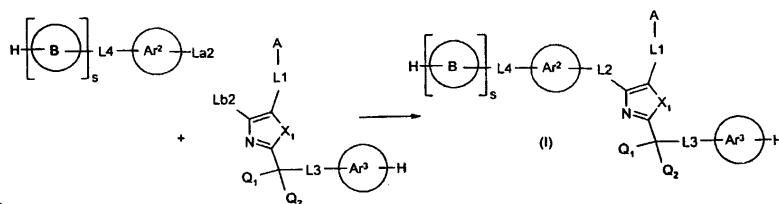
관절염과 관련 염증 질병의 경우 다른 알려져 있는 약제에는 당류 코르티코이드, NSAIDs(비스테로이드성 항-염증약제-통상의 프로스타글라닌 합성 억제제, COX-2 억제제, 살리실레이트)와 DMARDs(메토트렉사이트, 술폰살라진, 고올드, 시콜로스포린과 같은 질병-수정 항-류마티스성 약제)가 있다.

합성방법

본 발명에 관한 화합물(I)의 합성에는 여러가지 합성 전략이 있으나, 모두는 유기 합성 화학자에게 알려져 있는 공지의 화학에 의존한다. 따라서, 식 T에 따른 화합물은 표준 문헌에 기술되어 있고 본 분야의 전문가에게 잘 알려져 있는 공정에 따라 합성할 수 있다. 대표적 문헌자료로는 "Advanced organic chemistry", 4판(Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2판(Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2판(Pergamon), A.R. Katritzky, "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev"에서 볼 수 있는 논문 또는 표준 문헌 검색 온라인에 의하여 또는 "Chemical Abstracts"나 "Beilstein"과 같은 이차 자료로부터 확인되는 일차 문헌 자료가 있다.

합성 방법의 다음 설명에서 고리 "Ar¹"은 X₁을 함유하는 식(I)에 표시된 고리를 뜻한다.

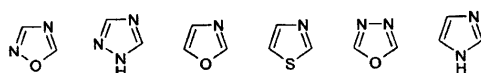
링커 L2는 두개가 적당히 기능화되고, 필요하면 하기에 요약한 바와 같은 반응성 부분으로서 La2와 Lb2를 함유하는 적당하게 보호된 단편의 결합에 의하여 형성될 수 있다. La2와 Lb2는 다중 결합 또는 환화 반응과 더불어 예를들어, 친핵성 치환으로 반응하여 하기에 표시한 L2 링커를 형성할 수 있는 어떠한 부분으로 정의된다:



예를들면, $-\text{Alk}^1-\text{Z}-(\text{Alk}^2)_p$ -인 링커 -L2-는 $\text{HBL4Ar}^2-\text{Alk}^1$ - "이탈기"와 친핵 유도체 $\text{H-Z}-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ (여기서 Z는 O, S 또는 NR이고, Alk^1 는 알킬기이다)를 반응시켜서 형성할 수 있다. 또한 반응물은 Z와 Alk^2 사이의 연결을 이루도록 La2와 Lb2의 기능화를 역으로 하여 만들 수 있다. Z가 SO 또는 SO_2 인 링커는 적당한 조건하에 대응하는 $-(\text{Alk}^1)_m-\text{S}-(\text{Alk}^2)_p$ - 유도체를 산화하여 얻을 수 있다.

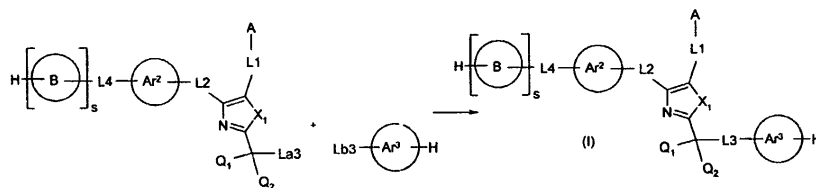
다른 대표적인 예를들면, $-\text{Alk}^1-\text{Z}-(\text{Alk}^2)_p$ - (여기서 Z는 $\text{NH}(\text{CO})$ 또는 NHSO_2 이다)인 -L2-는 $\text{HBL4Ar}^2-(\text{Alk}^1)-\text{NH}_2$ 와 아실화 유도체 "이탈기" $-\text{CO}-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ 또는 "이탈기" $-\text{SO}_2-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ 를 각각 반응시켜서 형성할 수 있다. 선택적으로 전환은 디시클로헥실카르보다이미드(DCC)와 같은 적당한 커플링 시약과 1-히드록시벤조트리아졸과 같은 촉진제를 사용하여 각각 산 $\text{HO-CO}-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ 와 $\text{HO-SO}_2-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ 로 직접 이를 수 있다. 비슷하게 $-\text{Alk}^1-\text{Z}-(\text{Alk}^2)_p$ - (여기서 Z는 $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}$ 이다)인 -L2-는 적당한 산 또는 염기 촉매를 사용하여 $\text{HBL4Ar}^2-(\text{Alk}^1)-\text{NH}_2$ 와 이소시아네이트 유도체 $\text{OCN}-(\text{Alk}^2)_p-\text{Ar}^1(\text{L1A})\text{L3Ar}^3\text{H}$ 를 반응시켜서 형성시킬 수 있다. 또한 La2와 Lb2의 기능화를 역으로 하여 $\text{NH}(\text{CO})$ 또는 NHSO_2 의 경우에 "역-결합"을 제공하도록 반응시킬 수 있다. 유사하게 Z와 Alk^2 사이에 연결을 이룰 수 있다.

또한, $-(\text{Alk}^1)_m-\text{Z}-(\text{Alk}^2)_p$ - (여기서 Z는 아래에 예를들어 예시한 5-원환 이중환식계이다)인 L2는 적당한 용매, 촉매와 온도를 사용하여 표준 환화 공정에 따라 제조할 수 있다:

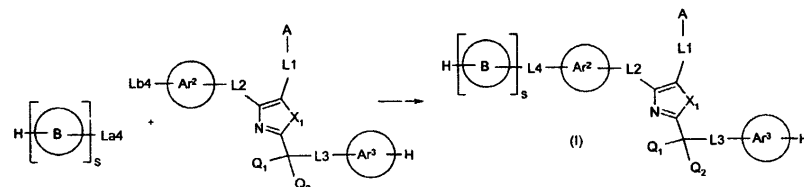


예를들면, 1,2,4,-트리아졸의 형성은 아실히드라지드인 La2와 아마이드 또는 티오아מיד인 Lb2 또는 La2와 Lb2의 역방향으로 이를 수 있다. 1,2,4-옥사디아졸은 아마이드옥심인 La2와 카르복실산 에스테르인 Lb2 또는 La2와 Lb2의 역방향에서 형성시킬 수 있다. 1,3,4-옥사디아졸은 아실히드라지드인 La2와 카르복실산 에스테르 또는 La2와 Lb2의 역방향에서 형성시킬 수 있다. 티아졸은 티오아מיד인 La2와 α -할로케톤인 Lb2 또는 La2와 Lb2의 역방향에서 형성시킬 수 있다.

유사한 방법으로 식(I)의 화합물은 하술한 바와 같이 L2에 대하여 요약한 공정에 따라 링커 L3 또는 L4를 형성시켜서 제조할 수 있다. 따라서, La와 Lb는 다중 결합 또는 환화 반응과 더불어 예를들어, 친핵 치환으로 반응시켜서 하기에 예시한 바와 같이 표시된 링커를 형성할 수 있는 어떠한 부분으로 정의된다.

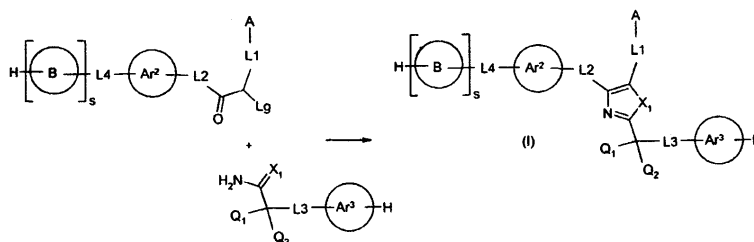


와

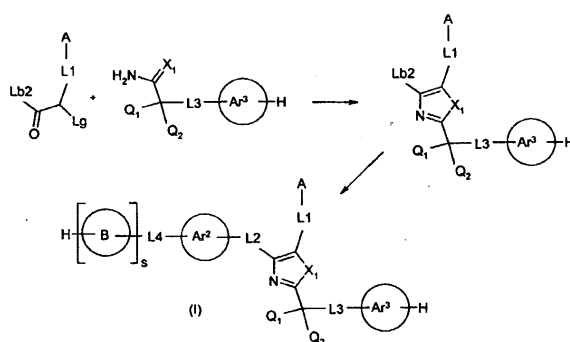


또한, Ar¹ 부분도 단계적 방식으로 L1, L2와 L3 부분을 연결하는데 사용되는 중심 골격일 수 있다. 이는 Ar¹ 코어의 방향족 치환을 통하여 L1, L2 와/또는 L3를 결합시킬 수 있으며, 다음 이는 더 기능화하여 최종식(I)의 화합물을 얻을 수 있다.

더우기, 5-원환, X₁-아졸 부분은 하기에 요약된 전체 부가물(여기서 Lg는 할로젠과 같은 이탈기이다)을 함유하거나 아니면 전술한 바와 같이 최종식(I) 구조물로 더 기능화될 수 있는 형태로 통상의 고리 환화 반응을 통하여 L1, L2와 L3 단위를 함유하는 반응물과 화합될 수 있다:



이와 같은 것을 예시하면 다음과 같다:



예를들면, 1,2,4-트리아졸은 아실히드라지드와 아마이드 또는 티오아מיד로부터; 1,2,4-옥사디아졸은 아마이드옥심과 카르복실산 에스테르로부터; 1,3,4-옥사디아졸은 아실히드라지드와 카르복실산 에스테르로부터; 티아졸은 티오아מיד와 α-할로케톤으로부터; 피라진, 피리미딘과 피리딘은 여러가지 축합과 고리화 첨가반응을 통하여 제조할 수 있다.

반응에 사용된 구성단위는 통상적으로 사용되는 것이거나 아니면 "Advanced organic chemistry", 4판(Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2판(Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2판(Pergamon), A.R. Katritzky 또는 다른 적합한 문헌자료에 기술되어 있는 바와 같이 본 분야의 전문가에게 잘 알려져 있는 표준 공정에 따른다. 여기에서 실시예들에서는 X₁이 S인 화합물(I)의 합성에 대한 특수한 전략을 기술한 것이다.

다음 실시예들은 본 발명에 관한 화합물의 제조를 예시한 것이다. 몇가지 화합물은 합성하고, 몇가지는 통상적인 자료에서 얻을 수 있다.

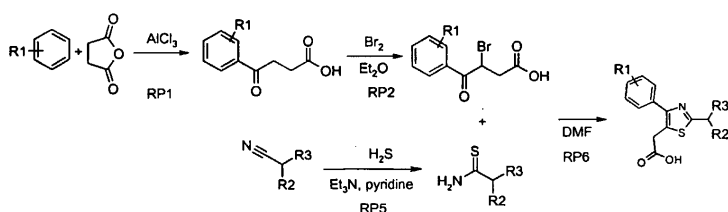
실시예

일반 주해:

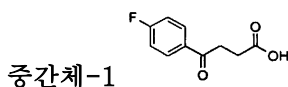
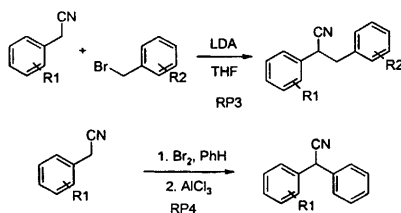
NMR 스펙트라는 Bruker Avance AMX 300 MHz 기구에서 얻는다. 몇몇 화합물에서만 선택된 특성 ^1H NMR 신호가 보고되었다. LC/MS는 Agilent 1100-시리즈 기구에서 행한다. LC/MS 방법은 다음과 같다:

An10p8: 컬럼: XTerra MS C18; 유속: 1.0mL/min; 기울기: 0-5min: 15-100% 물에서 MeCN, 5-7½min: 100% MeCN; 수정제: 5mM 포름산 암모늄; MS-이온화모드: API-ES(pos.). An10n8: 컬럼: XTerra MS C18; 유속: 1.0mL/min; 기울기: 0.5min: 15-100% 물에서의 MeCN, 5-7½min: 100% MeCN; tnwjdp: 5mM 포름산 암모늄; MS-이온화모드: API-ES(neg.).

일반 합성 경로 I

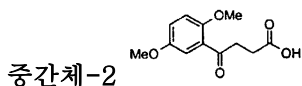


니트릴 중간체에 대한 합성 경로:

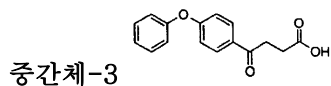


4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산 - 대표 공정 1a (RP1a): 석신산 무수물(1.0g, 10mmol)을 4-플루오로벤젠 (3.75ml, 40mmol)에 용해시키고 질소하에 -9°C 로 냉각시킨다. AlCl_3 (2.67g; 20mmol)를 가하고, 온도를 4½ 시간 동안 -9 와 0°C 사이에서 유지한다. 반응물을 실온으로 가온하고 하룻밤 교반한다. 반응 혼합물을 $^\circ\text{C}$ 에서 수성 4 M HCl(10ml)에 붓고 침전물을 여과하고 수세한다. 고체를 톨루엔으로 재결정하면 1.40g(71%)의 무색 고체를 얻는다: LC/MS (an10n8): Rt 0.26 min, m/z 195 [M - H], 413 [2M - 2H + Na]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.16 (m, 3H), 8.03 (m, 2H).

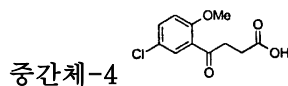
유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:



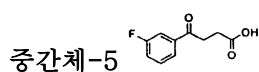
4-(2,5-디메톡시-페닐)-4-옥소-부티르산. LC/MS (an10n8): Rt 0.50 min, m/z 237 [M-H], 497 [2M-2H+ Na]; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.12-7.14 (m, 3H). ^{13}C NMR/APT ($\text{DMSO}-d_6$): δ 29.1 (CH_2), 39.2 (CH_2), 56.4 (CH_3), 57.2 (CH_3), 114.5 (CH), 115.0 (CH), 120.4 (CH), 128.5 (C), 153.8 (C), 174.7 (CO), 200.2 (CO).



4-옥소-4-(4-페녹시-페닐)-부티르산. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.57 (t, $J = 6.22$, 2H), 3.21 (t, $J = 6.22$, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 12.13 (br s, 1 H (COOH)).

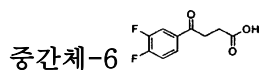


4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.9, 8.9$ Hz, 1H) and 12.11 (br s, 1H).

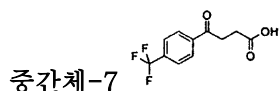


4-(3-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산 - 대표 공정 1b (RP1b): 질소 하에 화염 건조한 플라스크에서 석신산 무수물 (471mg, 4.7mmol)을 건성 THF(5mL)에 용해시킨다. 혼합물을 -78°C 까지 냉각시키고, THF(1N, 5mL, 5mmol)에서 3-플루오로페닐-브롬화 마그네슘을 서서히 가한다. 혼합물을 3시간 동안 -78°C 에서 교반한 다음 실온으로 상승시킨다. 혼합물을 1N HCl(수성)에 옮긴 후 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기층을 건조하고 증발시킨다. 잔재를 SiO_2 에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 350mg (38%)의 제목의 화합물을 얻는다: ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.30 (m, 1 H), 7.47 (td, $J = 8.1, 5.7$, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H)

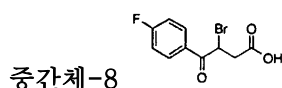
유사한 공정으로 다음 화합물을 얻는다:



4-(3,4-디플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 12.17 (br s, 1 H).



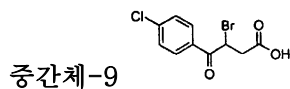
4-옥소-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부티르산. 4-요오도벤조트리플루오라이드(500 μL , 3.4mmol)를 질소 하에 화염 건조한 플라스크에서 건성 디에틸에테르(5 mL)에 용해시킨다. 마그네슘(83mg, 3.4mmol)을 가하고 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반한다. 석신산 무수물을 질소 하에 화염 건조한 플라스크에서 THF(5mL)에 용해시킨 다음 -78°C 로 냉각시킨다. 새롭게 제조한 그리나드 시약을 서서히 가한다. 혼합물을 3시간 이상 실온으로 가온한다. 혼합물을 NH_4Cl (수성)로 옮긴 다음 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기층을 건조(MgSO_4)한 다음 증발시킨다. 생성물을 SiO_2 에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 250mg(30%)의 제목의 화합물을 얻는다: ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).



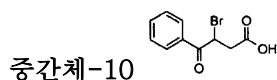
3-브로모-4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산 - 대표 공정 2 (PR2): 4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산 (1.20g, 6.12mmol)을 실온에서 에테르(10mL)에 현탁시킨다. 브롬(0.34ml, 6.73mmol)을 적가하고, 4시간 후 반응물을

농축하고 잔재를 에테르/헵탄으로 재결정하면 1.26g(75%)의 옅은 오렌지색 결정체를 얻는다. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.16 (dd, $J = 2.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 3.5, 6.9$ Hz, 1 H), 5.41 (dd, $J = 2.2, 3.5$ Hz, 1 H), 7.19 (m, 2H), 8.08 (m, 2H); ^{13}C NMR/APT (CDCl_3): δ 190.9, 175.6, 168.3, 164.9, 132.3, 132.1, 116.6, 116.3, 38.8, 38.3.

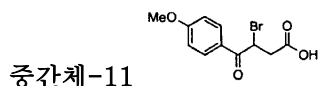
유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:



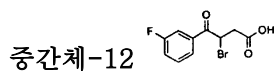
3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.18 (dd, $J = 5.7, 17.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.5, 17.5$ Hz, 1 H), 5.43 (dd, $J = 5.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).



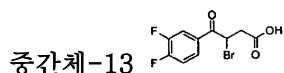
3-브로모-4-옥소-4-페닐-부티르산. LC/MS (an10p8): Rt 2.69 min, m/z 257/259 [$\text{M} + \text{H}$], 279/281 [$\text{M} + \text{Na}$]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.17 (dd, $J = 5.7, 17.6$ Hz, 1 H), 3.56 (dd, $J = 8.7, 17.6$ Hz, 1 H), 5.46 (dd, $J = 5.7, 8.7$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.64 (m, 1 H), 8.05 (m, 2 H).



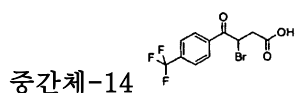
3-브로모-4-(4-메톡시-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.17 (dd, $J = 5.7, 17.7$ Hz, 1 H), 3.55 (dd, $J = 9.0, 17.7$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3H), 5.40 (dd, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).



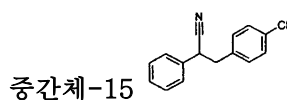
3-브로모-4-(3-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.18 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 5.39 (m, 1H), 7.34 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.83 (m, 2H) and 10.11 (br s, 1 H).



3-브로모-4-(3,4-디플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.16 (dd, $J = 17.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 17.7, 9.0$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1 H), 7.31 (m, 1H), 7.85 (m, 2H).

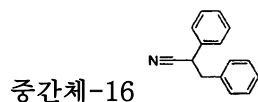


3-브로모-4-옥소-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-부티르산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.19 (dd, $J = 17.7, 5.5$ Hz, 1 H), 3.59 (dd, $J = 17.5, 9.0$ Hz, 1 H), 5.44 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz) and 8.16 (d, $J = 3.0$ Hz).

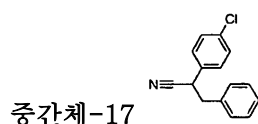


3-(4-클로로-페닐)-2-페닐-프로피오니트릴 - 대표 공정 3 (RP3): 화염 건조한 유리 그릇에서 질소 하에 반응을 행한다. 벤질 시아니드(1.2mL, 10mmol)을 -78℃에서 THF(10mL)에 용해시킨 LDA(10mmol)의 용액에 서서히 가한다(40분 이상). 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 -78℃에서 THF(10mL)에 용해한 브롬화 4-클로로벤질의 용액에 서서히 가한다(16분 이상). 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 하룻밤 방치하여 실온에 도달하게 한다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl를 가하고 수성 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 농축시키고, 잔재를 헵탄으로 재결정하면 1.26g(53%)의 밝은 갈색 분말을 얻는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.16 (m, 2H) and 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (m, 7H).

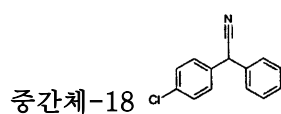
유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:



2,3-디페닐-프로피오니트릴. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.19 (m, 2H) and 4.02 (t, J = 7.9 Hz, 1 H).

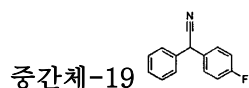


2-(4-클로로-페닐)-3-페닐-프로피오니트릴. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.16 (m, 2H) and 4.14 (t, J = 7.2 Hz, 1 H).

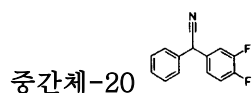


(4-클로로-페닐)-페닐-아세토니트릴 - 대표 공정 4 (RP4): 화염 건조한 유리 그릇에서 질소하에 반응을 행한다. 시안화 4-클로로벤질(1mL; 7.8mmol)을 벤젠(10 mL)에 용해시키고 환류하에 가열한다. 브롬(442μL; 8.6mmol)을 30분 이상 가한다. 혼합물을 환류하에 20분 동안 교반한 다음 약 40℃로 냉각시키고, 벤젠(10mL)에서의 염화 알루미늄(1g; 7.8mmol)의 환류 혼합물에 30분 이상 가한다. 혼합물을 환류하에 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시킨다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄) 진공에서 농축하면 갈색 오일을 얻는다. 생성물을 SiO₂에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 523mg(28%)의 황색 오일을 얻는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.14 (s, 1 H) and 7.36 (m, 9H). APT (CDCl₃): δ 42.42 (CH).

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:

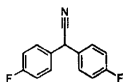


(4-플루오로-페닐)-페닐-아세토니트릴. ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.15 (s, 1 H), 7.08 (m, 2H), 7.36 (m, 7H).



(3,4-디플루오로-페닐)-페닐-아세토니트릴. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.12 (s, 1 H), 7.15 (m, 3H), 7.41 (m, 5H).

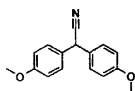
중간체-21



비스-(4-플루오로-페닐)-아세토니트릴. 4,4'-디플루오로벤즈히드롤(1g, 4.54mmol)을 TFA(10mL)에 용해시킨다. 시안화칼륨(620mg, 9.53mmol)을 가하고 혼합물을 0℃로 냉각시킨다. 황산(질은, 3mL)을 서서히 가한다. 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반한 다음 H₂O와 초산 에틸로 냉각시킨다. 유기상을 SiO₂에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면

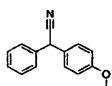
450mg(43%)의 제목의 화합물을 얻는다: ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.14 (s, 1 H), 7.09 (m, 4H) and 7.32 (m, 4H). ¹³C NMR (APT, CDCl₃): δ 41.53 (CH).

중간체-22



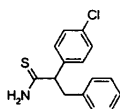
비스-(4-메톡시-페닐)-아세토니트릴. 4,4'-디메톡시벤즈히드롤(5g, 20mmol)을 건성 CH₂Cl₂(50mL)에 용해시킨 다음 0℃로 냉각시킨다. 염화 티오닐(1.5mL, 20mmol)을 서서히 가한다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고 혼합물을 진공하에 농축한다. 생성물을 건성 CH₂Cl₂(10mL)에 용해시키고 시안화칼륨(2.6g, 40mmol)과 18- 크라운-6(500mg)의 혼합물에 가하고 건성 CH₂Cl₂(20mL)에 용해시킨다. 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고 혼합물을 물에 옮기고 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 건조하고(MgSO₄) 농축한다. 잔재를 초산 에틸로 재결정하면 2.54g(50%)의 제목의 화합물을 얻는다: ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.82 (s, 6H), 5.07 (s, 1 H), 6.90 (m, 4H), 7.25 (m, 4H).

중간체-23



(4-메톡시-페닐)-페닐-아세토니트릴. 질소하에 화염 건조한 플라스크에서 (4-메톡시 페닐)아세토니트릴(5mL, 37mmol)을 건성 벤젠(10mL)에 용해시킨다. 혼합물을 환류하에 가열하고 브롬(1.9mL, 37mmol)을 2시간 이상 소량씩 가한다. 혼합물을 30분 동안 환류하에 교반한 다음 80분 이상 벤젠(30mL)에서의 AlCl₃(4.9g, 37mmol)의 환류 혼합물에 가한다. 혼합물을 1시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시킨다. 혼합물을 1 N HCl과 얼음에 옮긴 다음 디에틸에테르로 추출한다. 유기층을 건조하고(MgSO₄) 농축한다. 생성물을 SiO₂에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 1.3g (16%)의 제목의 화합물을 얻는다: ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.82 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.37 (m, 5H).

중간체-24



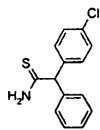
2-(4-클로로-페닐)-3-페닐-티오프로피온아미드 - 대표 공정 5 (RP5): 2-(4-클로로-페닐)-3-페닐-프로피오니트릴 (200mg, 0.8mmol)을 피리딘(5mL)과 트리에틸아민(1mL)에 용해시킨다. 혼합물을 황화수소로 포화시키고 3일 동안 실온에서 황화수소의 분위기하에 교반한다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 농축하여 250mg의 조 생성물을 얻고, 이를 다음 단계에서 직접 사용한다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.17 (dd, J = 8.1, 13.8 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 7.0, 13.8 Hz, 1 H), 4.03 (t, J = 7.5 Hz, 1 H) and 7.20 (m, 9H).

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:

중간체-25

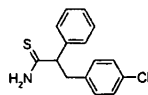


2-페닐-티오부티르아미드. LC/MS (an10p8): Rt 2.9 min, m/z 180 [M + 1]. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.93 (t, 3H); 2.01 (m, 1 H); 2.41 (m, 1 H); 3.75 (dd, 1 H); 6.75 (br s, 1 H); 7.36 (m, 5H); 7.58 (br s, 1H).



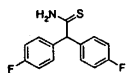
중간체-26

2-(4-클로로-페닐)-2-페닐-티오아세트아미드. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.59 (s, 1 H).



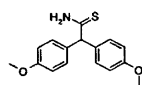
중간체-27

3-(4-클로로-페닐)-2-페닐-티오프로피온아미드. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.14 (m, 1 H), 3.77 (dd, J = 6.6, 13.9 Hz, 1 H), 4.00 (t, J = 7.73 Hz, 1 H).



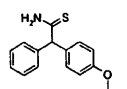
중간체-28

2,2-비스-(4-플루오로-페닐)-티오아세트아미드. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.57 (s, 1 H), 6.76 (br s, 1 H (NH)), 7.08 (m, 4H) and 7.23 (m, 4H) and 7.68 (br s, 1 H (NH)).



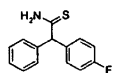
중간체-29

2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-티오아세트아미드. LC/MS (an10p8): Rt 2.96 min, m/z 288 [M + H]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.81 (s, 6H), 5.54 (s, 1 H), 6.83 (bs, 1 H (NH)), 6.90 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.73 (br s, 1 H (NH)).



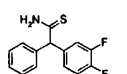
중간체-30

2-(4-메톡시-페닐)-2-페닐-티오아세트아미드. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.82 (s, 3H), 5.59 (s, 1 H), 6.83 (bs, 1 H (NH)), 6.90 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.76 (bs, 1 H (NH)).



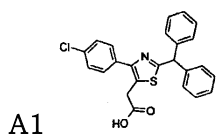
중간체-31

2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-티오아세트아미드. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.61 (s, 1 H), 6.84 (br s, 1 H (NH)), 7.06 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.86 (br s, 1 H (NH)).



중간체-32

2-(3,4-디플루오로-페닐)-2-페닐-티오아세트아미드. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.56 (s, 1 H), 6.81 (br s, 1 H (NH)), 7.04 (m, 1 H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.92 (br S, 1H (NH)).

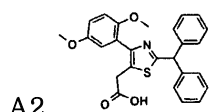


A1

[2-벤즈히드릴-4-(4-클로로-페닐)-티아졸-5-일]-초산 - 대표 공정 6 (RP6): 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부티르산(119mg, 0.4mmol)과 2,2-디페닐-티오아세트아מיד(91mg, 0.4mmol)를 DMF(1mL)에 용해시키고 마이크로파 오븐에서 10분 동안 100℃로 가열한다. 반응혼합물을 0℃에서 물에 붓는다. 침전물을 여별하고 CH₂Cl₂로 재결정하면

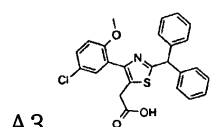
77mg(54%)의 황색 분말을 얻는다: ^4H NMR (DMSO- d_6): δ 3.91 (s, 2H), 5.96 (s, 1 H), 7.37 (m, 10H), 7.52 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.67 Hz, 2H), 12.82 (br s, 1 H (COOH)).

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다:



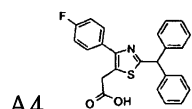
A2

[2-벤즈히드릴-4-(2,5-디메톡시-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.18 min, m/z 446 [M + 1]; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.59 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9 and 3.0 Hz), 7.04 (d, J = 8.5 Hz), 7.22- 7.45 (m, 10H).



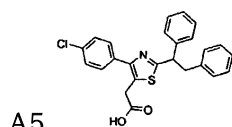
A3

[2-벤즈히드릴-4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.70 min, m/z 450 [M + 1]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.60 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.93 (s, 1 H), 7.14 (d, J = Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.36 (m, 8H), 7.44 (m, 1 H).



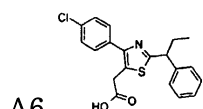
A4

[2-벤즈히드릴-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 2.93 min, m/z 404 [M + 1]; ¹H NMR (CDCl₂): δ 3.85 (s, 2H), 5.88 (s, 1 H), 7.12 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 10H), 7.58 (m, 2H).



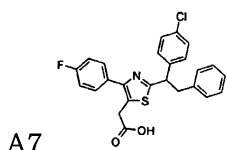
A5

[4-(4-클로로-페닐)-2-(1,2-디페닐-에틸)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 4.74 min, m/z 434 [M + 1]; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.32 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.85 (s, 2H (CH₂)), 4.75 (m, 1H (CH)).

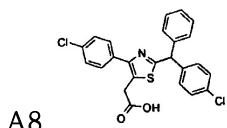


A6

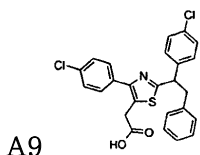
[4-(4-클로로-페닐)-2-(1-페닐-프로필)-티아졸-5-일]-초산: LC/MS (an10p8): Rt 3.1 min, m/z 372 [M+ 1].



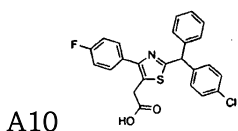
[2-[1-(4-클로로-페닐)-2-페닐-에틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.32 (m, 1H), 3.61 (m, 1 H), 3.84 (s, 2H (CH₂)), 4.80 (m, 1 H (CH)).



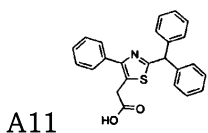
4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일]-초산. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.91 (s, 2H), 6.01 (s, 1 H), 7.37 (m, 9H), 7.50 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.29 Hz, 2H).



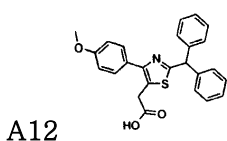
{4-(4-클로로-페닐)-2-[1-(4-클로로-페닐)-2-페닐-에틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 5.17 min, m/z 469 [M+ 1]; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.32 (m, 1 H) 3.61 (dd, J = 6.90 and 13.94, 1 H), 3.86 (s, 2H (CH₂)) and 4.81 (t, J = 7.90, 1 H (CH)).



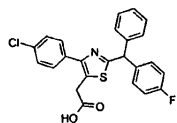
[2-[(4-클로로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 5.04 min, m/z 438 [M+ 1]; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.83 (s, 2H), 5.86 (s, 1 H), 7.11 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.55 (m, 2H).



(2-벤즈히드릴-4-페닐-티아졸-5-일)-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.95 min, m/z 386 [M+ H]; ^1H NMR (CDCl₃): δ 3.85 (s, 2H), 6.01 (s, 1 H), 7.22-7.48 (m, 12H) and 7.60 (m, 2H).

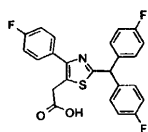


[2-벤즈히드릴-4-(4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.52 min, m/z 416 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 5.86 (s, 1 H), 6.97 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 10H) and 7.54 (m, 2H).



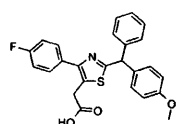
A13

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-플루오로-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 0.98 min, m/z 438 [M + H]; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.91 (s, 2H), 6.00 (s, 1 H), 7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1 H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.54 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 12.87 (br s, 1 H).



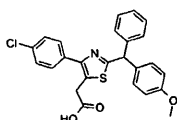
A14

[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 4.81 min, m/z 440 [M + H]; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.89 (s, 2H), 6.03 (s, 1 H), 7.19 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.62 (m, 2H).



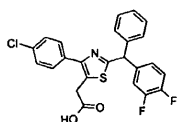
A15

{4-(4-플루오로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.45 min, m/z 434 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 5.81 (s, 1 H), 6.89 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.58 (m, 2H). ¹³C-APT (CDCl₃): δ 32.79 (CH₂), 54.62, 55.65 (CH₃/CH).



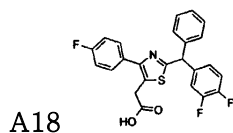
A16

{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.71 min, m/z 450 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 5.84 (s, 1 H), 6.87 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 7.55 (m, 2H). ¹³C-APT (CDCl₃): δ 32.83 (CH₂), 54.57, 55.66 (CH₃ / CH).

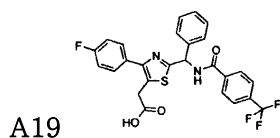


A17

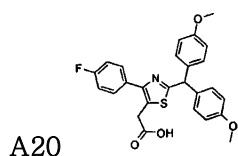
{4-(4-클로로-페닐)-2-[(3,4-디플루오로-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.98 min, m/z 456 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.89 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 7.04 (m, 1 H), 7.15 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.53 (m, 2H). ¹³C-APT (CDCl₃): δ 32.60 (CH₂), 54.54 (CH).



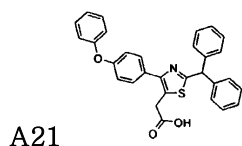
[2-[(3,4-디플루오로-페닐)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.76 min, m/z 440 [M + H]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.88 (s, 2H), 5.83 (s, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.14 (m, 4H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.58 (m, 2H). ^{13}C -APT (CDCl_3): δ 32.65 (CH_2), 54.46 (CH).



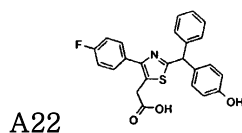
{4-(4-플루오로-페닐)-2-[페닐-(4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-메틸]-티아졸-5-일}-초산. LC/MS (an10p8): Rt 2.88 min, m/z 515 [M + H]; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.90 (s, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.87 (m, 1H (NH)) and 12.82 (s, 1 H (OH)).



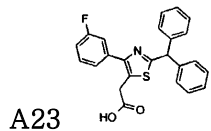
[2-[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 2.17 min, m/z 464 [M + H]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.81 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 5.77 (s, 1 H), 6.89 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.56 (m, 2H).



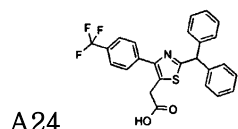
[2-벤즈히드릴-4-(4-펜옥시-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 4.04 min, m/z 478 [M + H]; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.88 (s, 2H), 5.87 (s, 1 H), 7.07 (m, 4H), 7.14 (m, 1 H), 7.25-7.41 (m, 12H), 7.58 (m, 2H).



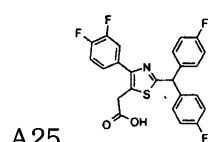
{4-(4-플루오로-페닐)-2-[(4-히드록시-페닐)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.77 (s, 2H), 5.82 (s, 1 H), 6.70 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.53 (m, 2H). .



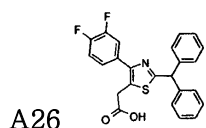
[2-벤즈히드릴-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 2.69 min, m/z 404 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.88 (s, 2H) 5.90 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.26-7.41 (m, 13H).



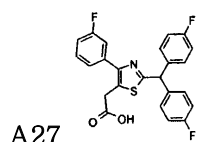
[2-벤즈히드릴-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.09 min, m/z 455 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.91 (s, 2H), 5.91 (s, 1 H), 7.34 (m, 10H), 7.72 (m, 4H).



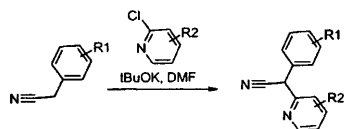
[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.18 min, m/z 458 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.88 (s, 2H), 5.81 (s, 1 H), 7.04 (m, 4H), 7.18-7.36 (m, 6H), 7.46 (m, 1H).



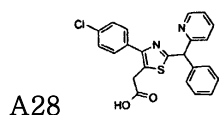
[2-벤즈히드릴-4-(3,4-디플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 2.88 min, m/z 422 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.88 (s, 2H), 5.81 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.26-7.37 (m, 9H), 7.48 (m, 1 H).



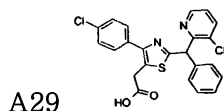
[2-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-(3-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. LC/MS (an10p8): Rt 3.08 min, m/z 440 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.92 (s, 2H), 5.82 (s, 1 H), 7.04 (m, 4H) 7.24-7.29 (m, 6H) and 7.37 (m, 2H).



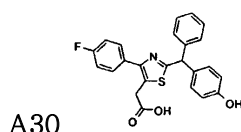
니트릴 중간체의 합성 - 대표 공정 7 (RP7): 건성 DMF(0.6ml)에 용해한 칼륨 tert-부톡사이드(2.1mmol)의 냉각된 (5℃) 용액에 건성 DMF(0.4ml)에서의 벤조니트릴(1mmol)과 2-클로로-피리딘((1.1mmol)의 혼합물을 가한다. 실온에서 O/N 교반 한 후, 수성 NH₄Cl과 EtOAc를 가한다. 유기상을 분리하고, MgSO₄에서 건조하고 진공하에 농축한다. 잔재를 실리카 겔 크로마토그래피하여 원하는 생성물을 얻고, 이를 Et₂O로 처리하면 침전된다.



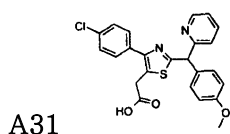
[4-(4-클로로-페닐)-2-(페닐-피리딘-2-일-메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6과 RP7에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-페닐-2-피리딘-2-일-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.00 min, m/z 422 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.86 (s, 2H), 6.2 (s, 1 H), 7.2-8.0 (m, 12H), 8.7 (d, 1 H).



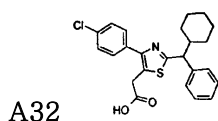
{4-(4-클로로-페닐)-2-[(3-클로로-피리딘-2-일)-페닐-메틸]-티아졸-5-일}-초산. 제목의 화합물은 RP6와 RP7에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-(3-클로로-피리딘-2-일)-2-페닐-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.54 min, m/z 454.5 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.83 (s, 2H), 6.66 (s, 1 H), 7.2-7.3 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5 (d, 4H), 7.7 (dd, 1 H), 8.6 (dd, 1 H).



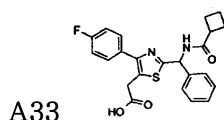
{4-(4-플루오로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일-메틸]-티아졸-5-일}-초산. 제목의 화합물은 RP6과 RP7에 따라 3-브로모-4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.20 min, m/z 434 [M + H]⁺.



{4-(4-클로로-페닐)-2-[(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일-메틸]-티아졸-5-일}-초산. 제목의 화합물은 RP6과 RP7에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.37 min, m/z 450.5 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (t, 1 H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, 1 H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (dt, 1 H), 8.1 (d, 1H).

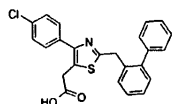


[4-(4-클로로-페닐)-2-(시클로헥실-페닐-메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-시클로헥실-2-페닐-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.20 min, m/z 425.4 [M + H]⁺.



[2-[(시클로부탄카르보닐-아미노)-페닐-메틸]-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-시클로부틸-2-페닐-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8): Rt 2.01 min, m/z 425 [M + H]; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.13 (p, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2H), 6.49 (d, J = 7.5, 1 H (NH)), 7.13 (m, 3H), 7.36 (m, 4H) and 7.54 (m, 2H).

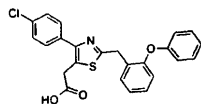
A34



[2-(4-클로로-페닐)-2-메틸-4-(4-클로로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-비페닐-2-일-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (aniOp8) Rt 4.94 min, m/z 419.4

$[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.83 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 13H).

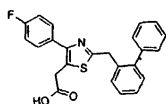
A35



[4-(4-클로로-페닐)-2-(2-펜옥시-벤질)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-(2-펜옥시-페닐)-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.80 min, m/z

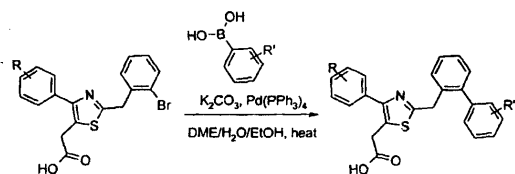
435.4 $[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.82 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4 (t, 3H), 7.5 (d, 2H).

A36



[2-(4-플루오로-페닐)-2-메틸-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-비페닐-2-일-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.60 min, m/z

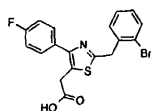
403 $[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.78 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.1 (t, 2H), 7.3-7.5 (m, 11H).



대표 공정 8 (RP8)

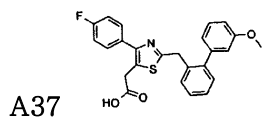
DME/H₂O/EtOH(7/3/2, 20mL)에서 혼합한 Pd(PPh₃)₄(~50mg), K₂CO₃(2mmol), [2-(2-브로모-벤질)-티아졸-5-일]-초산(1mmol)과 해당하는 페닐 붕산(1.3mmol)의 혼합물을 마이크로파로 10분 동안 150℃로 가열한다. 냉각한 후 물, 초산과 EtOAc를 가하고, 고체 물질로 여별하고 여액을 진공하에 농축한다. 잔재를 뜨거운 아세토니트릴로 처리하고 고체 입자를 여별한다. 여액을 실온까지 냉각시키면 원하는 화합물이 침전된다. 경우에 따라 조 물질을 크로마토그래피하여 정제한다.

중간체-33

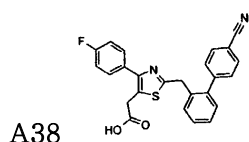


[2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-부티르산과 2-(2-브로모-페닐)-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.22 min, m/z

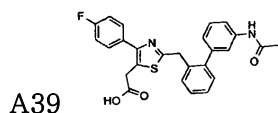
405.4 $[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.85 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H).



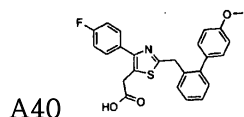
[4-(4-플루오로-페닐)-2-(3'-메톡시-비페닐-2-일메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 3-메톡시페닐붕산으로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.65 min, m/z 433 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1 (t, 1 H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.7 (m, 2H).



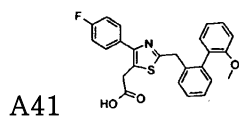
[2-(4'-시아노-비페닐-2-일메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 4-시아노페닐붕산으로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.47 min, m/z 428 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.84 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.1 (t, 2H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.7 (d, 2H).



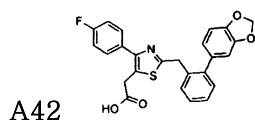
[2-(3'-아세틸아미노-비페닐-2-일메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 3-아세트아미도벤젠으로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.18 min, m/z 460 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.98 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H).



[4-(4-플루오로-페닐)-2-(4'-메톡시-비페닐-2-일메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 4-메톡시페닐붕산으로 제조한다: LC/MS (aniOp6) Rt 2.60 min, m/z 433 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.82 (s, 2H), 3.84(s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 2H).

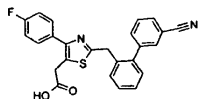


[4-(4-플루오로-페닐)-2-(2'-메톡시-비페닐-2-일메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 2-메톡시페닐붕산으로 제조한다: LC/MS (aniOp6) Rt 2.55 min, m/z 433 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 3H).



[2-(2-벤조[1,3]디옥소-5-일-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 3,4-메틸렌디옥소벤젠붕산으로 제조한다: LC/MS

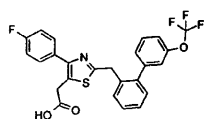
(an10p8) Rt 3.35 min, m/z 447 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.78 (s, 2H), 4.34 (s, 2H) 5.96 (s, 2H), 6.7 (m, 3H), 7.1 (t, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.3 (d, 1 H), 7.5 (t, 2H).



A43

[2-(3'-시아노-비페닐-2-일메틸)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-벤질)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 3-시아노페닐 붕산으로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.157

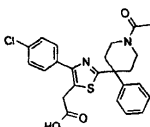
min, m/z 428 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.55 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 4H), 7.2-7.4 (m, 6H).



A44

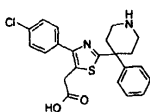
[4-(4-플루오로-페닐)-2-(3'-트리플루오로메톡시-비페닐-2-일메틸)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP8에 따라 [2-(2-브로모-페닐)-4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-5-일]-초산과 3-트리플루오로메톡시페닐 붕산으로 제조한다:

LC/MS (an10p8) Rt 3.91 min, m/z 487 [M + H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.78 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 7.1 (t, 2H), 7.3 (m, 1 H), 7.3 (t, 2H), 7.4-7.5 (m, 7H).



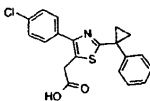
A45

[2-[(1-아세틸-피페리딘-4-일)-페닐-메틸]-4-(클로로-페닐)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 1-아세틸-4-페닐-피페리딘-4-카르보티오산 아미드 2-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-2-페닐-티오아세트아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.32 min, m/z 454.5 [M + H]⁺.



A46

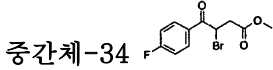
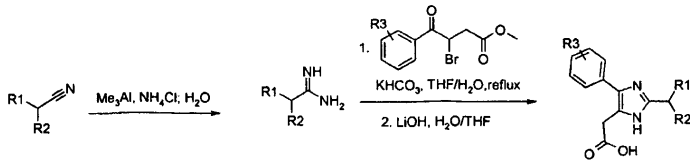
[4-(4-클로로-페닐)-2-(4-페닐-피페리딘-4-일)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 이의 HCl 염으로 단리시키고, 18시간 동안 95°C에서 4N 수성 HCl과 [2-[(1-아세틸-피페리딘-4-일)-페닐-메틸]-4-(4-클로로-페닐)-티아졸-5-일]-초산을 반응시킨 다음, 용매를 증발시켜서 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 2.07 min, m/z 412.4 [M + H]⁺.



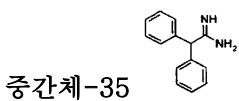
A47

[4-(4-클로로-페닐)-2-(1-페닐-시클로프로필)-티아졸-5-일]-초산. 제목의 화합물은 RP6에 따라 3-브로모-4-(4-클로로-페닐)-4-옥소-부티르산과 1-페닐-시클로프로판카르보티오산 아미드로 제조한다: LC/MS (an10p8) Rt 3.57 min, m/z 369.8 [M + H]⁺.

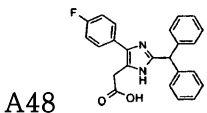
이미다졸 유사체에 대한 일반 합성 경로



3-브로모-4-(4-플루오로페닐)-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르. 3-브로모-4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부티르산 (15mmol)을 메탄올(60ml)에 용해시키고 염화 티오닐(17mmol)을 0℃에서 가한다. 2시간 동안 80℃에서 교반한 후 용매를 증발시킨다. 잔재를 디에틸에테르로 추출한다. 생성물을 다음 단계에서 직접 사용한다: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.00 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.67 (s, 3H), 5.44 (t, 1 H), 7.15 (t, 2H), 8.06 (t, 2H).



2,2-디페닐아세트아미딘. R. A. Moss, W. Ma, D. C. Merrer과 S. Xue (*Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8761-8764): LC/MS (an10p8): Rt 1.57 min, m/z 211 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



[2-벤즈히드릴-5-(4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-초산. THF/H₂O(150mL/50mL)에 현탁시킨 2,2-디페닐아세트아미딘(10mmol)과 탄산칼륨(38mmol)의 현탁액을 환류하에 가열한다. THF(50mL)에서 3-브로모-4-(4-플루오로페닐)-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르(10mmol)을 서서히 가한다. 반응혼합물을 16시간 동안 환류시킨 다음 농축한다. 잔재를 물(10mL)에 용해시키고 CH_2Cl_2 (10mL)로 추출한다. 유기상을 건조하고(MgSO_4) 농축하면 [2-벤즈히드릴-5-(4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-초산 메틸 에스테르가 생성된다: LC/MS (an10p8): Rt 3.64 min, m/z 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$. THF에서의 메틸 에스테르에 물에서의 과량의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 가한다. 반응물을 하룻밤 이상 실온에서 교반하고, pH<1까지 3% HCl을 가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기상을 건조하고(MgSO_4) 농축하여 생성물을 얻고, 이를 물/THF에서 LiOH로 가수분해한다: LC/MS (an10n8): Rt 1.43 min, m/z 387 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

생물학적 검정

재료와 방법

cDNA 구성물의 발생/기원. 사람 CRTH2 수용체(유전자 은행 접수 번호 NM_004778)의 코드 서열을 사람 해마 cDNA 라이브러리로부터 PCR에 의하여 증폭시키고 5'HindIII과 3'EcoR를 경유하여 pcDNA3.1(+) 발현 벡터(invitrogen)에 삽입한다. CRTH2-레닐라 루시페라제(CRTH2-Rluc) 융합 단백질을 발생시키기 위하여 정지 코돈없이 CRTH2 코드 서열과 Rluc를 PCR에 의하여 골격에서 증폭시키고, 융합시키고, pcDNA3.1(+) 제로 발현 벡터(invitrogen)에 서브클로닝한다. GFP²(β arr2-GFP²)로 말단에 접속된 사람 β -아레스틴2(β -arr2)N-과 레닐라 루시페라제는 BioSignal Packard 회사(캐나다, 몬트리올)에서 구입한다. 구조물의 서열 동정은 제한 엔도뉴클레아제 소화에 의하여와 ABI 프리즘(Applied Biosystems, 캐나다, 포스터시)에서 두 방향의 서열에 의하여 확인된다.

서열 ID CRTH2 (단백질 서열):

MSANATLKPLCPLEQMSRLQSHSNTSIRYIDHAAVLLHGLASLLGLVEN

GVILFWGCRMRQTWTTWVLHLALSSDLLASASLPFFTYFLAVGHSWELG
 TTFCKLHSSIFFLNMFASGFLLSAISLDRCLQWRPVWAQNHRTVAAAHK
 VCLVLWALAVLNTVPYFVFRDTISRLDGRIMCYYNVLLLNPDPDRDATCN
 SRQAALAVSKFLLAFLVPLAIASSHAAVSLRLQHRGRRRPGRFVRLVAA
 VVAAFALCWGPYHVFSLL~~E~~ARAHANPGLRPLVWRGLPFVTSLAFFNSVAN
PVLYVLTCPDMLRKLRRSLRTVLESVLVDDSELGGAGSSRRRRTSSTARS
 ASPLALCSRPEEPRGPARLLGWLLGSCAASPQTGPLNRALSSTSS

서열 ID CRTH2 (뉴클레오티드 서열):

atgtcggc
 caacgccaca ctgaagccac tctgcccac cctggagcag atgagccgc
 tccagagcca
 cagcaacacc agcatccgct acatcgacca cgcggccgtg ctgctgcacg
 ggctggcctc
 gctgctgggc ctggtggaga atggagtcac cctcttcgtg gtgggctgcc
 gcatgcgcca
 gaccgtggtc accacctggg tgctgcacct ggcgtgtcc gacctgttg
 cctctgcttc
 cctgcccttc ttacactact tcttgccgt gggccactcg tgggagctgg
 gcaccacctt
 ctgcaactg cactctcca tcttcttct caacatgtc gccagcgct
 tctgctcag
 cgccatcagc ctggaccgt gcctgcaggt ggtcggcgc gtgtgggcgc
 agaaccaccg
 caccgtggcc gcgggcgaca aagtctgcct ggtgcttgg gcactagcgg
 tgctcaacac
 ggtgccctat ttcgtgttc gggacacat ctcgcggctg gacgggcgca
 ttatgtgcta

ctacaatgtg ctgctcctga acccggggcc tgaccgcgat gccacgtgca
 actcgcgcca
 ggcgccctg gccgtcagca agttctgct ggccttcctg gtgccgctgg
 cgatcatcgc
 ctcgagccac gcggccgtga gcctgcggtt gcagaccgc ggccgccggc
 ggccaggccg
 cttcgtgcgc ctggtggcag ccgtcgtggc cgccttcgcg ctctgctggg
 ggccctacca
 cgtgttcagc ctgctggagg cgcgggcgca cgcaaaccg gggctgcggc
 cgctcgtgtg
 gcgcgggctg cccttcgtca ccagcctggc cttctcaac agcgtggcca
 acccggtgct
 ctacgtgctc acctgccccg acatgtgctg caagctgcgg cgctcgtgc
 gcacgggtgct
 ggagagcgtg ctggtggacg acagcgagct ggggtggcgcg ggaagcagcc
 gccgccgccg
 cacctctcc accgcccgt cggcctcccc ttagctctc tgcagccgc
 cggaggaacc
 gcggggcccc gcgcgtctcc tcggctggct gctgggcagc tgcgcagcgt
 ccccgagac
 gggccccctg aaccgggcgc tgagcagcac ctcgagttag

세포 배양과 트랜스펙션. COS-7 세포를 10% 우태 혈청, 100units/ml 페니실린, 1000 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium 1885)에서 성장시키고, 10% CO₂ 분위기하에 37℃로 유지한다. HEK293

세포는 10%(v/v) 가열 비활성화 우태 혈청(HIFCS), 2mM의 GlutamaxTM-1, 1% 비필수 아미노산(NEAA), 1% 피루브산 나트륨과 10 μ g/ml의 젠타마이신으로 보충된 최소 필수 배지(MEM, Minimum Essential medium)에서 유지한다. 결합 실험에 있어 클로로퀸을 첨가하는 인산 칼슘-DNA 공동 침전법(Holst 등에 의하여 기술, 2001)을 사용하여 COS7 세포를 CRTH2에 일시적으로 트랜스펙트한다. 기능적 생체 발광 공명 에너지 전달(**B**ioluminescence **R**esonance **E**nergy

Transfer, **B**RET) 검정을 실행하기 위하여 β arr2-GFP²와 CRTH2-Rluc를 안정되게 발현하는 HEK293 세포 클론을 발생시킨다(CRTH2-HEK293 세포).

결합성 검정. 트랜스펙션 24시간 후 COS-7 세포를 30,000세포/웰의 밀도를 96웰 플레이트에 접종시킨다. HBSS (GIBCO)와 10mM HEPES로 이루어지는 결합성 완충액에서 0.1nM[3H]PGD2(NEN, 172 Ci/mmol)을 사용하여 약 18-24시간 후에 전체 세포에 관한 경쟁 결합성 실험을 행한다. 경쟁 리간드를 1%(v/v)의 최종 배양 체적으로 일정하게 유지되는 DMSO로 희석한다. 전체 및 비특이 결합성을 10μM PGD2의 존재하에 및 없이 측정한다. 결합성 반응을 4℃에서 3시간 동안 일정하게 행하고 최종적으로 빙냉 결합성 완충제로 2회(각 100μl) 세척한다. TOPCOUNTER(Packard)에서 계산하는 액체 신틸레이션에 의하여 방사능을 측정한 다음 Mictroscint 20에서 하룻밤 이상 배양한다. 안정한 HEK293 세포를 30,000 세포/웰의 밀도를 접종하고 18-24시간 후 결합성 검정을 상기 COS7 세포에 기술된 바와 같이 필수적으로 실행한다.

BRET 검정. 기능적 BRET 검정을 사람 CRTH2-Blue와 GFP²-β-arr2를 안정되게 발현하는 HEK293 세포에서 행한다. BRET 검정에서 이들을 사용하기 전에 세포를 분리시키고 2×10⁶ 세포/mL의 밀도를 1000mg/L L-글루코오스(감광)를 갖는 D-PBS에 재현탁시킨다. DeepBlueCTM을 1000mg/L L-글루코오스(감광)을 갖는 D-PBS에서 50μM으로 희석한다. 100μl의 세포 현탁액을 96-웰 마이크로플레이트(백색 옵티플레이트)의 웰로 옮기고, Mithras LB 940 기구(BERTHOLD TECHNOLOGIES, Bad Wildbad, 독일)에 넣는다. 12μl/웰 효능제를 주입기(1)로 주입하고 동시에 10μl/웰 DeepBlueCTM을 주입기(2)로 주입한 다음, 주입 5초 후에 웰에서 나오는 광 배출량을 400nm와 515nm에서 순차적으로 측정하고, BRET 신호(mBRET 비율)는 수용체-Blue(400nm)에 의하여 방출되는 광을 초과하는 GFP²-β-arr2(515nm)에 의하여 방출되는 형광의 비율로 계산한다. 길항물질은 마이크로 플레이트를 Mithras LB 940에 놓기 전에 첨가하고 15분 배양한 후 효능제와 DeepBlueCTM을 첨가한다. 화합물은 DMSO에 용해시키고 최종 DMSO 농도는 검정에서 1%로 일정하게 유지한다.

사람 호에오신형 형상 변화 검정. 그라츠 대학의 윤리 위원회에 의하여 승인되고 진술한 바와 같이 진행되는 프로토콜 (Bohm 등, 2004)에 따라서 혈액을 건강한 지원자로부터 채취한다. 다형핵 백혈구(호에오신과 호중구 함유)의 제조는 시트르산화 전혈의 텍스트란 침전과 히스토파크 기울기에 의하여 제조한다. 생성된 세포는 세척하고 5×10⁶ 세포/mL로 검정완충제(0.1% BSA, 10mM HEPES와 10mM 글루코오스로 보충된 Ca²⁺/Mg²⁺를 갖는 PBS를 함유하고 pH 7.4)에 재현탁시킨다. 세포를 37℃에서 10분 동안 길항물질 또는 부형제(PBS 또는 DMSO)와 배양한 다음 37℃에서 4분 동안 여러가지 농도의 효능제(PGD2 또는 에오탁식)로 자극한다. 반응을 중지하기 위하여 시료를 얼음으로 옮기고 250μl의 고정 용액으로 고정시킨다. 시료를 즉시 FACSCalibur 유동 세포 측정기(Becton Dickinson)를 분석하고 FL-1과 FL-2 채널에서 그들의 자발 형광에 따라 호에오신을 확인한다. 형상 변화 반응은 길항물질없이 PGD2 또는 에오탁식에 대한 최대 반응의 퍼센트로 표시한다.

재료

조직 배양 배지와 시약은 Gibco invitrogen 회사(네덜란드, 브레다)에서 구입한다. PGD2는 Cayman에서 얻고 [3H] PGD2은 NEN에서 얻는다.

자료 분석

곡선 분석은 GraphPadPrism 소프트웨어 3.0(미국 샌디에고 GraphpadPrism 회사)으로 실행하고 IC₅₀ 값은 길항물질 역가의 측정으로 계산한다.

참조

Holst B, Hastrup H, Raffestseder U, Martini L, Schwartz TW. G-단백질 융합과 돌연변이 유발에 의하여 나타나는 타키닌 NK1 수용체의 두 활성 분자 표현형. J Biol Chem. 2001년 8월 8일; 276(23): 19793-3. Epub 2001년 2월 22일.

생물학적 자료:

화합물은 수용체 결합 검정과 하술한 기능적 길항물질 검정에서 시험했고, 이들의 IC₅₀ 값을 평가했다. 화합물은 세 종류의 그룹으로 나누었다:

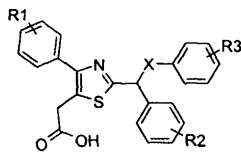
A: 0.5 μ M 이하의 IC₅₀ 값

B: 0.5 μ M와 5 μ M 사이의 IC₅₀ 값

C: 5 μ M 이상의 IC₅₀ 값

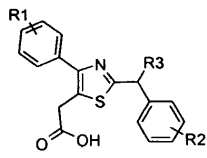
표1 내지 7은 상기에서 합성한 화합물들과 상업적 공급원에서 얻은 몇가지 부가적 화합물들에 대한 생물학적 시험 결과를 나타낸 것이다. 프로스타글란딘 D2 유도 호에오신 형상 변화를 억제하는 상기 화합물들의 능력은 도1의 예들로서 증명된다.

표 1



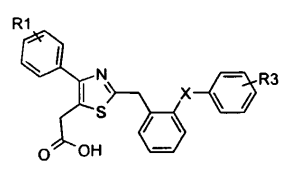
	X	R1	R2	R3	결합성 IC ₅₀	길항물질 IC ₅₀
A1	Bond	4-Cl	H	H	A	A
A4	Bond	4-F	H	H	A	A
A5	CH ₂	4-Cl	H	H	A	B
A7	CH ₂	4-F	4-Cl	H	A	A
A8	Bond	4-Cl	4-Cl	H	A	A
A9	CH ₂	4-Cl	4-Cl	H	A	B
A10	Bond	4-F	4-Cl	H	A	A
A11	Bond	H	H	H	B	A
A12	Bond	4-MeO	H	H	A	B
A13	Bond	4-Cl	4-F	H	A	A
A14	Bond	4-F	4-F	4-F	A	A
A15	Bond	4-F	4-MeO	H	A	A
A16	Bond	4-Cl	4-MeO	H	A	A
A17	Bond	4-Cl	3,4-DiF	H	A	C
A18	Bond	4-F	3,4-DiF	H	A	A
A19	NHCO	4-F	H	4-CF ₃	A	C
A20	Bond	4-F	4-MeO	4-MeO	A	A
A21	Bond	4-PhO	H	H	A	B
A22	Bond	4-F	4-OH	H	A	A
A23	Bond	3-F	H	H	A	A
A24	Bond	4-CF ₃	H	H	B	C
A25	Bond	3,4-DiF	4-F	4-F	A	A
A26	Bond	3,4-DiF	H	Ph	A	A
A27	Bond	3-F	4-F	4-F	A	A

표 2



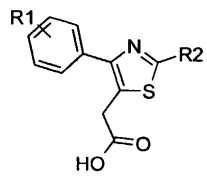
	R1	R2	R3	결합성 IC ₅₀	길항물질 IC ₅₀
A28	4-Cl	H		A	B
A29	4-Cl	H		A	
A30	4-F	4-MeO		A	
A31	4-Cl	4-MeO		A	A
A32	4-Cl	H		B	
A6	4-Cl	H	Et	A	

표 3



	X	R1	R2	결합성 IC ₅₀	길항물질 IC ₅₀
A34	Bond	4-Cl	H	A	A
A35	O	4-Cl	H	B	
A36	Bond	4-F	H	A	A
A37	Bond	4-F	3-MeO	A	A
A38	Bond	4-F	4-CN	A	A
A39	Bond	4-F	3-NHAc	B	
A40	Bond	4-F	4-MeO	A	A
A41	Bond	4-F	2-MeO	A	
A42	Bond	4-F	3,4-OCH ₂ O	A	A
A43	Bond	4-F	3-CN	A	
A44	Bond	4-F	3-OCF ₃	A	

표 4



	R1	R2	결합성 IC ₅₀	길항물질 IC ₅₀
A45	4-Cl		A	B
A46	4-Cl		B	C

도면의 간단한 설명

도1은 프로스타글란딘 D2 유도 호에오신 형상 변화를 억제하는 화합물들의 능력을 예시한 그래프.

도면

도면1

