



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년02월28일
(11) 등록번호 10-1119845
(24) 등록일자 2012년02월17일

(51) Int. Cl.
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7002712
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년08월05일
심사청구일자 2008년08월04일
(85) 번역문제출일자 2005년02월17일
(65) 공개번호 10-2005-0058339
(43) 공개일자 2005년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/008628
(87) 국제공개번호 WO 2004/022057
국제공개일자 2004년03월18일
(30) 우선권주장
102 37 723.5 2002년08월17일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
W02001030774 A1*
Molecular Interventions, Volume 2, Issue 1,
2002년 2월, pp.22-35*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 데-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트
라쎄 50
(72) 발명자
미카엘리스 마르틴
독일 60325 프랑크푸르트 사비그니슈트라쎄 22
리첼러 올라프
독일 65812 바트 소덴 후베르투스회에 6
(뒤편에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 9 항

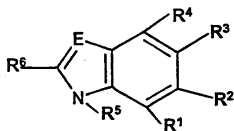
심사관 : 정현아

(54) 동통 치료용 IκB 키나제 억제제의 용도

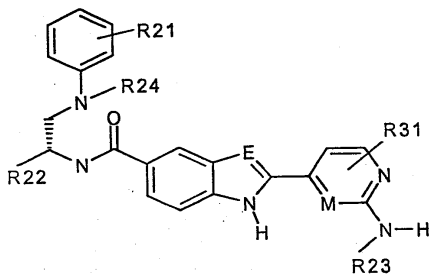
(57) 요약

본 발명은 동통 치료용 약제를 제조하는데 적합한 IκB키나제 억제제의 용도에 관한 것이다. 적합한 억제제는 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물로부터 제조된다.

화학식 I



화학식 Ia



(72) 발명자

예네 게르하르트

독일 65929 프랑크푸르트 제바흐슈트라쎄 22

루돌피 카를

독일 55116 마인츠 카푸치너 슈트라쎄 19

가이쓰링어 게르트

독일 65812 바트 소텐 드라이 린덴 슈트라쎄 31

샤이블레 한스-게오르그

독일 07743 예나 도른블루트백 18

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

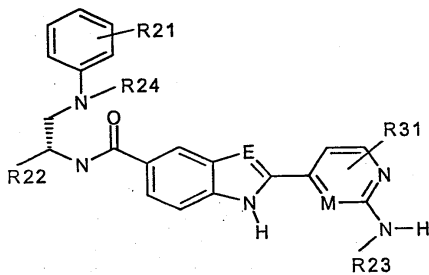
청구항 4

삭제

청구항 5

화학식 Ia의 화합물 또는 화학식 Ia의 화합물의 입체 이성체 형태 또는 화학식 Ia의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는, 동등 치료용 약제학적 조성물.

화학식 Ia



위의 화학식 Ia에서,

E는 N 원자 또는 CH이고,

M은 N 원자이고,

R21 및 R31은 수소원자이고,

R22는 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸 또는 $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ (여기서, R^{17} 및 R^{18} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,

R23은 수소원자, 메틸 또는 에틸이고,

R24는 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

E는 N 원자 또는 CH이고,

M은 N 원자이고,

R21 및 R31이 수소원자이고,

R22가 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸 또는 $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ (여기서, R^{17} 및 R^{18} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,

R23이 메틸이고,

R24가 페닐 또는 피리미디닐인, 동통 치료용 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 화합물 N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드 또는 N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드가 사용되는, 화학식 Ia의 화합물을 포함하는, 동통 치료용 약제학적 조성물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물을 포함하는, 급성 동통 또는 만성 동통의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 만성 동통이 만성 근골격 질환, 월경에 동반된 동통, 골관절염 또는 류마티스 관절염에 동반된 동통, 장 염증에 동반된 동통, 심근 염증에 동반된 동통, 다발성 경화증에 동반된 동통, 신경염에 동반된 동통, 암종 및 육종에 동반된 동통, AIDS에 동반된 동통, 화학 요법에 동반된 동통, 절단 동통, 삼차신경통, 두통 또는 신경성 동통 그룹으로부터의 만성 동통인 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 급성 동통이 손상에 따른 동통, 수술후 동통, 통풍의 급성 발작에 동반된 동통 또는 턱뼈의 외과적 수술(surgical intervention) 후의 급성 동통 그룹으로부터의 급성 동통인 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제9항에 있어서, 만성 근골격 질환이 요통인 약제학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 두통이 편두통인 약제학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 신경성 동통이 대상 포진후 신경통인 약제학적 조성물.

명세서

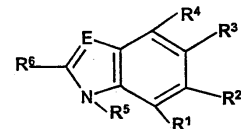
[0001] 본 발명은 동통 치료용 IκB-키나제 억제제의 용도에 관한 것이다.

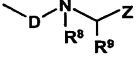
[0002] 국제 공개공보 제WO 01/00610호, 제WO 01/30774호 및 제WO 01/68648호에는 NFκB를 조절할 수 있는 화합물이 기술되어 있다. NFκB는 특히 염증촉진성(proinflammatory) 시토킨, 예를 들면, IL-1, IL-2, TNFα 또는 IL-6을 암호화하는 다수의 유전자를 활성화시킬 수 있는 헤테로이량체성 전사 인자이다. NFκB는 이의 천연 억제제 IκB와 복합체화된 형태로 세포의 세포질에 존재한다. 예를 들면, 시토킨에 의한 세포의 자극은 IκB가 포스포릴화된 다음 단백질 분해적으로 분해되도록 한다. 이러한 단백질 분해적 분해는 NFκB의 활성화를 초래한 다음, NFκB는 세포의 핵으로 이동하고, 여기서 다수의 염증촉진성 유전자를 활성화시킨다. 질환, 예를 들면, 류마티스성 관절염(염증과 관련), 골관절염, 천식, 심경색, 알츠하이머병 또는 아테롬성 동맥경화증에서, NFκB

는 정상 범위를 넘어서 활성화된다. NFκB의 억제제는 또한 세포증식억제성 치료를 증대시키기 위해 이러한 치료에서 사용되므로 암의 치료에서 중요하다. 류마티즘의 치료에서 사용되는 약제, 예를 들면, 글루코코르티코이드, 살리실레이트 또는 금 염이 각종 지점에서 NFκB 활성화 시그널 쉘을 억제하거나 유전자의 전사를 직접 방해하는 것으로 밝혀졌다. 상기 시그널 캐스케이드에서 제1 단계는 IκB의 분해이다. 포스포릴화는 특정 IκB 키나제에 의해 조절된다.

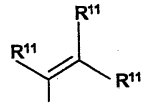
- [0003] 다수의 상이한 물질 그룹에 속하는 약제는 급성 및 만성 동통의 치료에 사용된다. 이럼에도 불구하고, 동통의 치료는 지금까지 만족스럽게 해결되지 못했다. 이는 특히 시판되는 진통제가 충분히 강력한 효과를 나타내지 않기 때문이다.
- [0004] 동통 치료용 활성 화합물을 수득하기 위한 노력에서, 이러한 목적으로 IκB-키나제 억제제를 사용할 수 있음을 발견하였다. 특히, 사용된 모델에서 종래의 비-스테로이드성 소염제보다 명백히 우수한 강도의 효과를 입증할 수 있다.
- [0005] 따라서, 본 발명은 동통 치료용 약제를 제조하기 위한 IκB-키나제 억제제의 용도에 관한 것이다.
- [0006] 용어 "동통"은 급성 동통 및 만성 동통을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0007] 다음은 만성 동통의 예이다: 만성 근골격 질환, 예를 들면, 요통, 월경에 동반된 동통, 골관절염 또는 류마티스 관절염에 동반된 동통, 장 염증에 동반된 동통, 심근 염증에 동반된 동통, 다발성 경화증에 동반된 동통, 신경염에 동반된 동통, 암종 및 육종에 동반된 동통, AIDS에 동반된 동통, 화학 요법에 동반된 동통, 절단 동통, 삼차신경통, 두통, 예를 들면, 편두통 또는 신경성 동통, 예를 들면, 대상 포진후 신경통.
- [0008] 다음은 급성 동통의 예이다: 손상에 따른 동통, 수술후 동통, 통풍의 급성 발작에 동반된 동통 또는 턱뼈의 외과적 수술(surgical intervention) 후의 급성 동통.
- [0009] IκB-키나제 억제제의 예는 국제 공개공보 제WO 01/00610호 및 제WO 01/30774호에 기술된 인돌 유도체 또는 벤즈이미다졸 유도체이다.
- [0010] 또한, 본 발명은 동통 치료용 약제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 입체 이성체 형태 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



- [0011]
- [0012] 위의 화학식 I에서,
- [0013] E는 N 원자 또는 라디칼 -C(R¹⁹)-이고,
- [0014] R¹⁹는 수소원자 또는 라디칼 R⁹이고,
- [0015] 치환체 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중의 하나는 화학식  II의 라디칼이고, 여기서,
- [0016] D는 -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-이고,
- [0017] R⁸은 수소원자 또는 -(C₁₋₄)-알킬이고,
- [0018] R⁹는 (1) 아미노산의 특성 라디칼,
- [0019] (2) 치환되지 않거나 치환된 아릴,
- [0020] (3) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴,
- [0021] (4) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클, 또는

[0022] (5) 알킬이 직쇄 또는 측쇄이고 치환되지 않거나 서로 독립적으로 (5.1) 치환되지 않거나 치환된 아틸, (5.2) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아틸, (5.3) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클, (5.4) $-O-R^{11}$, (5.5) $=O$, (5.6) 할로젠, (5.7) $-CN$, (5.8) $-CF_3$, (5.9) $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x 는 0, 1 또는 2의 정수이다), (5.10) $-C(O)-O-R^{11}$, (5.11) $-C(O)-N(R^{11})_2$, (5.12) $-C(O)-R^{11}$, (5.13) $-N(R^{11})_2$, (5.14)



$-(C_{3-6})$ -사이클로알킬, (5.15) 화학식 의 라디칼 또는 (5.16) 화학식 의 라디칼에 의해 1회, 2회 또는 3회 치환된 (C_{1-6}) -알킬이고,

[0023] R^{11} 은 (a) 수소원자,

[0024] (b) 알킬이 치환되지 않거나 (1) 치환되지 않거나 치환된 아틸, (2) 5 내지 14 환 원의 헤테로아틸, (3) 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클, (4) 할로젠, (5) 알킬이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠 또는 $-C(O)-OH$ 에 의해 1회, 2회 또는 3회 치환된 $-N-(C_{1-6})_n$ -알킬(여기서, n 은 0, 1 또는 2의 정수이다), (6) $-O-(C_{1-6})$ -알킬 또는 (7) $-C(O)-OH$ 에 의해 1회, 2회 또는 3회 치환된 $-(C_{1-6})$ -알킬,

[0025] (c) 치환되지 않거나 치환된 아틸,

[0026] (d) 5 내지 14 환 원의 헤테로아틸 또는

[0027] (e) 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클이며,

[0028] $(R^{11})_2$ 의 경우에서, R^{11} 은 서로 독립적으로 (a) 내지 (e)의 의미를 갖고,

[0029] Z는 (1) 치환되지 않거나 치환된 아틸,

[0030] (2) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아틸,

[0031] (3) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클,

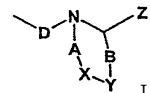
[0032] (4) 치환되지 않거나 치환된 $-(C_{1-6})$ -알킬,

[0033] (5) $-C(O)-R^{11}$,

[0034] (6) $-C(O)-O-R^{11}$ 또는

[0035] (7) $-C(O)-N(R^{11})_2$ 이거나,

[0036] R^8 및 R^9 는 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 질소원자 및 탄소원자와 함께, 화학식



IIa의 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서,

[0037] D 및 Z는 화학식 II에서 정의한 바와 같고,

[0038] A는 질소원자 또는 라디칼 $-CH_2-$ 이고,

[0039] B는 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 $-CH_2-$ 이고,

[0040] X는 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 $-CH_2-$ 이고,

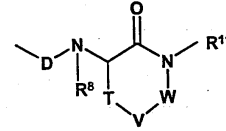
[0041] Y는 부재하거나, 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 $-CH_2-$ 이거나,

[0042] X 및 Y는 함께 페닐, 1,2-디아진, 1,3-디아진 또는 1,4-디아진 라디칼을 형성하고,

[0043] N, A, X, Y, B 및 탄소원자에 의해 형성된 환 시스템은 하나 이상의 산소원자를 함유하지 않고, A가 질소원자인

경우 X는 산소원자, 황원자 또는 질소원자가 아니고, 당해 환 시스템은 하나 이상의 황원자를 함유하지 않고, 1, 2, 3 또는 4개의 질소원자를 함유하고, 산소원자 및 황원자는 동시에 존재하지 않으며,

[0044] N, A, X, Y, B 및 탄소원자에 의해 형성된 환 시스템은 치환되지 않거나 서로 독립적으로 알킬이 치환되지 않거나 (1.1) -OH, (1.2) -(C₁₋₈)-알콕시, (1.3) 할로겐, (1.4) -NO₂, (1.5) -NH₂, (1.6) -CF₃, (1.7) 메틸렌디옥실, (1.8) -C(O), (1.9) -C(O)-CH₃, (1.10) -(C₁₋₄)-알콕시카보닐, (1.11) -CN, (1.12) -C(O)-OH, (1.13) -C(O)-NH₂, (1.14) 테트라졸릴, (1.15) 페닐, (1.16) 페녹시, (1.17) 벤질 또는 (1.18) 벤질옥시에 의해 1 또는 2회 치환된 -(C₁₋₈)-알킬에 의해 1, 2 또는 3회 치환되거나,



[0045] R⁹ 및 Z는 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께, 화학식 이클릭 환을 형성하고, 여기서,

[0046] D, R⁸ 및 R¹¹은 화학식 II에서 정의한 바와 같고,

[0047] T는 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 -CH₂-이고,

[0048] W는 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 -CH₂-이고,

[0049] V는 부재하거나, 산소원자, 황원자, 질소원자 또는 라디칼 -CH₂-이고,

[0050] T 및 V 또는 V 및 W는 함께 페닐, 1,2-디아진, 1,3-디아진 또는 1,4-디아진 라디칼을 형성하고,

[0051] N, T, V, W 및 2개의 탄소원자에 의해 형성된 환 시스템은 하나 이상의 산소원자를 함유하지 않고, 하나 이상의 황원자를 함유하지 않고, 1, 2, 3 또는 4개의 질소원자를 함유하고, 산소원자 및 황원자는 동시에 존재하지 않으며,

[0052] N, T, V, W 및 2개의 탄소원자에 의해 형성된 환 시스템은 치환되지 않거나 서로 독립적으로 상기 (1.1) 내지 (1.18) 하에 정의된 치환체에 의해 1, 2 또는 3회 치환되고,

[0053] 치환체 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중의 나머지는 각각의 경우에 서로 독립적으로 (1) 수소원자,

[0054] (2) 할로겐,

[0055] (3) -(C₁₋₆)-알킬,

[0056] (4) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴,

[0057] (5) 치환되지 않거나 치환된 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클,

[0058] (6) -NO₂,

[0059] (7) -CN,

[0060] (8) -O-(C₀₋₄)-알킬아릴,

[0061] (9) -O-(C₁₋₄)-알킬,

[0062] (10) -O-R¹¹,

[0063] (11) -N(R¹¹)₂,

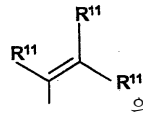
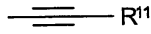
[0064] (12) -S(O)_r-R¹¹ (여기서, r은 0, 1 또는 2의 정수이다) 또는

[0065] (13) -CF₃이고,

- [0066] R⁵는 (1) 수소원자,
- [0067] (2) -OH 또는
- [0068] (3) =O이고,
- [0069] R⁶은 (1) 치환되지 않거나 치환된 아틸,
- [0070] (2) (2.1) -CN, (2.2) -NO₂, (2.3) -O-(C₁₋₄)-알킬, (2.4) -N(R¹¹)₂, (2.5) -NH-C(O)-R¹¹, (2.6) -S(O)_s-R¹¹(여기서, s는 0, 1 또는 2의 정수이다), (2.7) -C(O)-R¹¹ 또는 (2.8) -(C₁₋₄)-알킬-NH₂에 의해 1 또는 2회 치환된 페닐,
- [0071] (3) 치환되지 않거나 1, 2 또는 3회 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아틸 또는
- [0072] (4) 치환되지 않거나 1, 2 또는 3회 치환된 5 내지 12 환 원의 헤테로사이클이다.
- [0073] 또한, 본 발명은
- [0074] E가 N 원자 또는 라디칼 -C(R¹⁹)-이고,
- [0075] R¹⁹가 수소원자 또는 라디칼 R⁹이고,
- [0076] 치환체 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중의 하나가 화학식 II의 라디칼이고,
- [0077] D가 -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-이고,
- [0078] R⁸이 수소원자 또는 (C₁₋₄)-알킬이고,
- [0079] R⁹가 (1) 알라닌, 발린, 루이신, 이소류이신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히스티딘, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산 그룹의 천연 α-아미노산으로부터 유도된 아미노산의 특성 라디칼,
- [0080] (2) 자연에 존재하지 않는 아미노산, 예를 들면, 2-아미노아디프산, 2-아미노부티르산, 2-아미노이소부티르산, 2,4-디아미노부티르산, 2,3-디아미노프로피온산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산, 2-아미노피멜산, 3-(2-티에닐)알라닌, 3-(3-티에닐)알라닌, 사르코신, 피페콜산, 2-아미노헵탄산, 하이드록시리신, N-메틸이소류이신, 6-N-메틸리신, 노르류이신, N-메틸발린, 노르발린, 오르니틴, 알로-이소류이신, 4-하이드록시프롤린, 알로-하이드록시리신, 알로-트레오닌, 3-하이드록시프롤린, 3-(2-나프틸)알라닌, 3-(1-나프틸)알라닌, 호모시스테인, 호모페닐알라닌, 호모시스테인, 2-아미노-3-페닐아미노에틸프로피온산, 2-아미노-3-페닐아미노프로피온산, 호모트립토판, 시스테인, 3-(2-피리딜)알라닌, 3-(3-피리딜)알라닌, 3-(4-피리딜)알라닌, 포스포노트리신, 4-플루오로페닐알라닌, 3-플루오로페닐알라닌, 2-플루오로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 사이클로헥실알라닌, 4-아미노페닐알라닌, 시트룰린, 5-플루오로트립토판, 5-메톡시트립토판, 메티오닌 설폰, 메티오닌 설폭사이드 또는 -NH-NR¹¹-CON(R¹¹)₂(여기서, R¹¹은 아래에서 정의하는 바와 같다)로부터 유도된 아미노산의 특성 라디칼,
- [0081] (3) 아틸이 치환되지 않거나 -C(O)-(C₁₋₄)-알킬, -C(O), =O, -NH-(C₁₋₄)-알킬, -NH-((C₁₋₄)-알킬)₂, -(C₁₋₈)-알킬, -(C₁₋₈)-알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, -CF₃, 하이드록시-(C₁₋₄)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, -(C₁₋₄)-알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, -S(O)_x-R¹¹(여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), -O-(C₁₋₄)-알킬, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁₋₄)-알킬, -NH-C(O)-(C₁₋₄)-알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 안티릴, 바이페닐릴, 2-바이페닐릴, 3-바이페닐릴, 4-바이페닐릴, 플루오레닐, 나프틸, 1-나프틸, 2-나프틸 또는 페닐 그룹으로부터의 아틸,

[0082] (4) 치환되지 않거나 치환되고, 라디칼로서 아제핀, 아제티딘, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔란, 2-벤조푸란, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 2-벤조티오펜, 2-벤즈옥사졸, β-카볼린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 퀴놀린, 2-퀴녹살린, 사이클로헥타[b]-5-피롤, 디아제핀, 디하이드로피리딘, 3-하이드록시피로-2,4-디온, 이미다졸, 4-이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인다졸, 인돌, 이소퀴놀린, 이소인돌, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸리딘, 이속사졸론, 메틸이미다졸, 3-(N-메틸피롤리딘), 모르폴린, 옥사졸, 1,3,4-옥사디아졸, 옥사디아졸리딘디온, 옥사디아졸론, 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 1-옥소-1,2-디하이드로-3-이소퀴놀, 페닐피롤, 5-페닐-2-피롤, 프탈라진, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피라졸린, 피리다진, 피리미딘, 피리딘, 피리딘-N-옥사이드, 2-피롤, 3-피롤, 피롤리딘, 피롤린, 4,5,6,7-테트라하이드로-2-인돌, 테트라하이드로티에닐, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 티오펜, 트리아졸, 트리아졸론 또는 트리아졸 그룹으로부터 유도되고, 치환되지 않거나 -C(O)-(C₁₋₄)-알킬, -C(O), =O, -NH-(C₁₋₄)-알킬, -NH-((C₁₋₄)-알킬)₂, -(C₁₋₈)-알킬, -(C₁₋₈)-알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, -CF₃, 하이드록시-(C₁₋₄)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, -(C₁₋₄)-알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, -S(O)_x-R¹¹(여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), -O-(C₁₋₄)-알킬, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁₋₄)-알킬, -NH-C(O)-(C₁₋₄)-알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터 유도된 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴 또는

[0083] (5) 알킬이 직쇄 또는 측쇄이고 치환되지 않거나 서로 독립적으로 (5.1) 위에서 정의한 바와 같은 아릴, (5.2) 위에서 정의한 바와 같은 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴, (5.3) -(C₃₋₆)-사이클로알킬, (5.4) -O-R¹¹, (5.5) =O, (5.6) 할로젠, (5.7) -CN, (5.8) -CF₃, (5.9) -S(O)_x-R¹¹(여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), (5.10)

-C(O)-O-R¹¹, (5.11) -C(O)-N(R¹¹)₂, (5.12) -C(O)-R¹¹, (5.13) -N(R¹¹)₂, (5.14) 화학식 의 라디칼 또는 (5.15) 화학식 의 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 -(C₁₋₆)-알킬이고,

[0084] R¹¹이 (a) 수소원자,

[0085] (b) 알킬이 치환되지 않거나 (1) 위에서 정의한 바와 같은 아릴, (2) 위에서 정의한 바와 같은 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴, (3) 할로젠, (4) 알킬이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠 또는 -C(O)-OH에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 -N-(C₁₋₆)_n-알킬(여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이다), (5) -O-(C₁₋₆)-알킬 또는 (6) -C(O)-OH에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 -(C₁₋₆)-알킬,

[0086] (c) 위에서 정의한 바와 같은 아릴, 또는

[0087] (d) 위에서 정의한 바와 같은 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴이고,

[0088] (R¹¹)₂의 경우에서, 라디칼 R¹¹이 서로 독립적으로 (a) 내지 (d)의 의미를 갖고,

[0089] Z가 (1) 위에서 정의한 바와 같은 아릴,

[0090] (2) 위에서 정의한 바와 같은 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴,

[0091] (3) 알킬이 직쇄 또는 측쇄이고 페닐 또는 -OH에 의해 1 또는 2회 치환된 -(C₁₋₆)-알킬,

[0092] (4) -C(O)-O-R¹¹, 또는

[0093] (5) -C(O)-N(R¹¹)₂이고,

[0094] 치환체 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중의 나머지가 각각의 경우에 서로 독립적으로 (1) 수소원자,

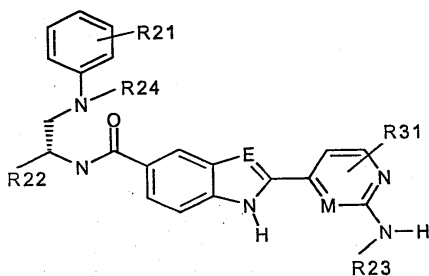
- [0095] (2) 할로겐,
- [0096] (3) $-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0097] (4) 위에서 정의한 바와 같은 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴,
- [0098] (5) $-(C_{1-6})$ -알킬,
- [0099] (6) $-NO_2$,
- [0100] (7) $-CN$,
- [0101] (8) 아릴이 위에서 정의한 바와 같은 $-O-(C_{0-4})$ -알킬-아릴,
- [0102] (9) $-O-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0103] (10) $-OR^{11}$,
- [0104] (11) $-N(R^{11})_2$.
- [0105] (12) $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), 또는
- [0106] (13) $-CF_3$ 이고,
- [0107] R^5 가 (1) 수소원자,
- [0108] (2) $-OH$, 또는
- [0109] (3) $=O$ 이고,
- [0110] R^6 이 (1) 아릴이 치환되지 않거나 $-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)$, $=O$, $-NH-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-((C_{1-4})$ -알킬) $_2$, $-(C_{1-8})$ -알킬, $-(C_{1-8})$ -알콕시, 할로겐, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, $-CF_3$, 하이드록시- (C_{1-4}) -알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), $-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 나프틸, 1-나프틸, 2-나프틸, 페닐, 바이페닐릴, 2-바이페닐릴, 3-바이페닐릴, 4-바이페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터의 아릴, 또는
- [0111] (2) 헤테로아릴이 위에서 정의한 바와 같고, 치환되지 않거나 $-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)$, $=O$, $-NH-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-((C_{1-4})$ -알킬) $_2$, $-(C_{1-8})$ -알킬, $-(C_{1-8})$ -알콕시, 할로겐, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, $-CF_3$, 하이드록시- (C_{1-4}) -알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), $-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴인 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명은 또한
- [0113] E가 N 원자 또는 라디칼 $-C(R^{19})-$ 이고,
- [0114] R^{19} 가 수소원자이고,

- [0115] 치환체 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중의 하나가 화학식 II의 라디칼이고,
- [0116] R^8 이 수소원자이고,
- [0117] R^9 가 (1) 히스티딘, 세린, 트립토판, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산 그룹으로부터의 아미노산의 특성 라디칼, 또는
- [0118] (2) 알킬이 직쇄 또는 측쇄이고 치환되지 않거나 (a) 페닐, (b) 아제핀, 아제티딘, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 디아제핀, 이미다졸, 인돌 이소티아졸, 이속사졸, 모르폴린, 1,3,4-옥사디아졸, 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, 옥사졸 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤린, 티아졸, 티오모르폴린, 티오펜 또는 트리아졸 그룹으로부터의 라디칼, (c) $-NH(R^{11})$, (d) $-C(O)-R^{12}$ (여기서, R^{12} 는 나프틸, 페닐, 모르폴리닐 또는 피리미디닐이다), (e) $-O-R^{11}$, (f) $-N(R^{12})$ -페닐(여기서, R^{12} 는 위에서 정의한 바와 같다), (g) $-S(O)_x-R^{12}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2이다), 및 (h) $-CN$, 또는 (i) $-(C_{3-6})$ -사이클로알킬에 의해 1 또는 2회 치환된 $-(C_{1-6})$ -알킬이고,
- [0119] 상기 (a), (b), (d) 및 (i)에 의해 정의된 라디칼 및 R^{12} 가 치환되지 않거나 $-OH$, $-(C_{1-4})$ -알킬, $-CF_3$, 할로젠, $-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-COOH$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH_2$ 또는 $-NH-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬에 의해 1 또는 2회 치환되고,
- [0120] Z가 (1) 헤테로아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 (1.1) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.2) $-(C_{1-4})$ -알킬, (1.3) $-O-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.4) $-N(R^{15})-R^{16}$ (여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.5) 할로젠, 또는 (1.6) 케토 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 3-하이드록시피로-2,4-디온, 이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인다졸, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이속사졸, 이속사졸리딘, 2-이속사졸리딘, 이속사졸론, 모르폴린, 1,3,4-옥사디아졸, 옥사디아졸리딘디온, 옥사디아졸론, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 옥사졸, 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 피페라진, 피라진, 피라졸, 피라졸리딘, 피라졸린, 피리다진, 피리미딘, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 트리아졸 또는 트리아졸론 그룹으로부터의 헤테로아릴 라디칼,
- [0121] (2) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다),
- [0122] (3) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), 또는
- [0123] (4) $-C(O)-N(R^{15})R^{16}$ (여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,
- [0124] R^{11} 이 (1) $-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0125] (2) R^{13} 또는
- [0126] (3) $-N(R^{13})_2$ 이고, 여기서,
- [0127] R^{13} 이 서로 독립적으로 (a) 수소원자,
- [0128] (b) $-(C_{1-6})$ -알킬,
- [0129] (c) $-(C_{1-4})$ -알킬- $O-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0130] (d) $-(C_{1-6})$ -알킬- $N(R^{15})_2$ (여기서, R^{15} 는 위에서 정의한 바와 같다) 또는
- [0131] (e) 이미다졸릴, 모르폴리닐 또는 페닐에 의해 1 또는 2회 치환된 $-(C_{0-4})$ -알킬이거나,

- [0132] R^8 및 R^9 가 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 질소원자와 탄소원자와 함께, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피리딘, 피페리딘, 피페릴렌, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 피라졸, 이미다졸, 피라졸린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴린, 이소티아졸, 티아졸, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 트리아졸론, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸(이는 F, CN, CF_3 또는 $COO-(C_{1-4})$ -알킬에 의해 치환된다), 3-하이드록시피로-2,4-디온, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 이소티아졸리딘, 티오모르폴린, 인다졸, 티아디아졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 트리아졸, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 푸린, 프테리딘, 인돌, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린 및 이소퀴놀린 그룹으로부터의 화학식 IIa의 환을 형성하거나,
- [0133] R^9 및 Z가 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피리딘, 피페리딘, 피페릴렌, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 피라졸, 이미다졸, 피라졸린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴린, 이소티아졸, 티아졸, 이소티아졸리딘, 티오모르폴린, 인다졸, 티아디아졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 트리아졸, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 푸린, 프테리딘, 인돌, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 트리아졸론, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸(이는 F, CN, CF_3 또는 $COO-(C_{1-4})$ -알킬에 의해 치환된다), 3-하이드록시피로-2,4-디온, 1,3,4-옥사디아졸 및 5-옥소-1,2,4-티아디아졸 그룹으로부터의 화학식 IIc의 환을 형성하고,
- [0134] 치환체 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중의 나머지가 각각의 경우에 서로 독립적으로 (1) 수소원자,
- [0135] (2) 할로젠,
- [0136] (3) $-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0137] (4) -CN,
- [0138] (5) $-NO_2$,
- [0139] (6) $-O-(C_{0-4})$ -알킬-페닐,
- [0140] (7) $-O-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0141] (8) $-N-(C_{0-4})$ -알킬-페닐,
- [0142] (9) $-N-(C_{1-4})$ -알킬 또는
- [0143] (10) $-CF_3$ 이고,
- [0144] R^5 가 (1) 수소원자,
- [0145] (2) -OH, 또는
- [0146] (3) =O이고,
- [0147] R^6 이 (1) (1.1) -CN, (1.2) $-NO_2$, (1.3) $-O-(C_{1-4})$ -알킬, 또는 (1.4) $-NH_2$ 에 의해 1 또는 2회 치환된 페닐, 또는
- [0148] (2) 치환되지 않거나 $-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)$, =O, $-NH-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-((C_{1-4})-알킬)_2$, $-(C_{1-8})$ -알킬, $-(C_{1-8})$ -알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, $-CF_3$, 하이드록시- (C_{1-4}) -알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), $-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ -알킬, $-NH-C(O)-(C_{1-4})$ -알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 피리딘 또는 피리미딘인 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0149] 본 발명은 또한
- [0150] E가 라디칼 $-C(R^{19})-$ 이고,
- [0151] R^{19} 가 수소원자 또는 R^9 이고,
- [0152] 치환체 R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나가 화학식 II의 라디칼이고,
- [0153] D가 $-C(O)-$ 이고,
- [0154] R^8 이 수소원자이고,
- [0155] Z가 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, $-C(O)-OH$ 또는 $-C(O)-NH_2$ 이고,
- [0156] R^9 가 (1) 알킬이 직쇄 또는 측쇄이고, 서로 독립적으로 (1.1) $-S(O)-R^{11}$ (여기서, R^{11} 은 아래에서 정의하는 바와 같다), (1.2) $-N(R^{11})_2$ (여기서, R^{11} 은 아래에서 정의하는 바와 같다), 또는 (1.3) 피롤에 의해 1 또는 2회 치환된 $-(C_{1-4})-$ 알킬, 또는
- [0157] (2) 히스티딘, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산 그룹으로부터의 아미노산의 특성 라디칼이고,
- [0158] R^{11} 이 (a) 수소원자,
- [0159] (b) 알킬이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠에 의해 1 내지 3회 치환된 $-(C_{1-6})-$ 알킬, 또는
- [0160] (c) 치환되지 않거나 서로 독립적으로 할로젠 또는 $-(C_{1-4})-$ 알킬에 의해 1 내지 3회 치환된 페닐이고,
- [0161] 치환체 R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 나머지가 각각의 경우에 수소원자이고,
- [0162] R^5 가 수소원자이고,
- [0163] R^6 이 치환되지 않거나 $-C(O)-(C_{1-4})-$ 알킬, $-C(O), =O, -NH-(C_{1-4})-$ 알킬, $-NH-((C_{1-4})-$ 알킬) $_2, -(C_{1-8})-$ 알킬, $-(C_{1-8})-$ 알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, $-CF_3$, 하이드록시- $(C_{1-4})-$ 알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, $-(C_{1-4})-$ 알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, $-S(O)_x-R^{11}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이다), $-O-(C_{1-4})-$ 알킬, $-C(O)-OH, -C(O)-O-(C_{1-4})-$ 알킬, $-NH-C(O)-(C_{1-4})-$ 알킬 또는 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 페닐, 피리딘 또는 피리미딘인 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0164] 본 발명은 또한 본 발명에 따르는 화학식 Ia의 화합물 및/또는 화학식 Ia의 화합물의 입체 이성체 형태 및/또는 화학식 Ia의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 Ia



- [0165]
- [0166] 위의 화학식 Ia에서,

- [0167] E 및 M은 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 N 원자 또는 CH이고,
- [0168] R21 및 R31은 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 (1) 수소원자,
- [0169] (2) 할로젠,
- [0170] (3) $-(C_{1-4})$ -알킬,
- [0171] (4) -CN,
- [0172] (5) $-CF_3$,
- [0173] (6) $-OR^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다),
- [0174] (7) $-N(R^{15})-R^{16}$ (여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다),
- [0175] (8) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), 또는
- [0176] (9) $-S(O)_x-R^{15}$ (여기서, x는 0, 1 또는 2의 정수이고, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,
- [0177] R22는 (1) 헤테로아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 (1.1) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.2) $-(C_{1-4})$ -알킬, (1.3) $-O-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.7) $-N(R^{15})-R^{16}$ (여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), (1.8) 할로젠, 또는 (1.9) 케토 라디칼에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 3-하이드록시피로-2,4-디온, 이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인다졸, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸리딘, 이속사졸론, 모르폴린, 옥사졸, 1,3,4-옥사디아졸, 옥사디아졸리딘디온, 옥사디아졸론, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 피페라진, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리미딘, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오모르폴린, 트리아졸 또는 트리아졸론 그룹으로부터의 헤테로아릴 라디칼,
- [0178] (2) $-C(O)-R^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다),
- [0179] (3) $-C(O)-OR^{15}$ (여기서, R^{15} 는 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다), 또는
- [0180] (4) $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ (여기서, R^{17} 및 R^{18} 은 서로 독립적으로 수소원자, $-(C_{1-4})$ -알킬-OH, $-O-(C_{1-4})$ -알킬 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,
- [0181] R23은 수소원자 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이고,
- [0182] R24는 (1) 헤테로아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 $-(C_{1-5})$ -알킬, $-(C_{1-5})$ -알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, 하이드록시- $-(C_{1-4})$ -알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐 또는 $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 트리아졸론, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸, 3-하이드록시피로-2,4-디온, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 프탈라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린 또는 β -카볼린 그룹으로부터의 헤테로아릴 라디칼 및 이러한 헤테로아릴 라디칼의 벤조 융합 사이클로펜타 유도체 또는 사이클로헥사 유도체, 또는
- [0183] (2) 아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 $-(C_{1-5})$ -알킬, $-(C_{1-5})$ -알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, 하이드록시- $-(C_{1-4})$ -알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐 또는 $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 페닐, 나프틸, 1-나프

틸, 2-나프틸, 바이페닐릴, 2-바이페닐릴, 3-바이페닐릴 및 4-바이페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐 그룹으로부터의 아릴 라디칼이다.

- [0184] 본 발명은 또한
- [0185] E 및 M이 동일하거나 상이하고 서로 독립적으로 N 원자 또는 CH이고,
- [0186] R21 및 R31이 동일하거나 상이하고 서로 독립적으로 상기 (1) 내지 (9) 하에서 정의한 바와 같고,
- [0187] R22가 (1) 헤테로아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 (1.1) 케토 라디칼, (1.2) 할로젠 또는 (1.3) $-(C_{1-2})$ -알킬에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸론, 1,3,4-옥사디아졸, 옥사디아졸리딘디온, 1,2,3,5-옥사디아졸론, 옥사졸, 5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 트리아졸 또는 트리아졸론 그룹으로부터 헤테로아릴 라디칼, 또는
- [0188] (2) $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ (여기서, R^{17} 및 R^{18} 은 서로 독립적으로 수소원자, $-(C_{1-4})$ -알킬-OH, $-O-(C_{1-4})$ -알킬, 또는 $-(C_{1-4})$ -알킬이다)이고,
- [0189] R23이 수소원자, 메틸 또는 에틸이고,
- [0190] R24가 (1) 헤테로아릴 라디칼이 치환되지 않거나 서로 독립적으로 $-(C_{1-4})$ -알킬, $-(C_{1-4})$ -알콕시, F, Cl, I, Br, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, 하이드록시- $-(C_{1-4})$ -알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐 또는 $-(C_{1-4})$ -알콕시카보닐에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 트리아졸 또는 이소티아졸로부터 유도되고, 불포화, 부분 포화 또는 완전히 포화된 환 그룹으로부터의 헤테로아릴 라디칼, 또는
- [0191] (2) 치환되지 않거나 서로 독립적으로 F, Cl, I, Br, CF_3 , -OH, $-(C_{1-4})$ -알킬 또는 $-(C_{1-4})$ -알콕시에 의해 1, 2 또는 3회 치환된 페닐인 본 발명에 따르는 화학식 Ia의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0192] 본 발명은 또한 본 발명에 따르는 화합물 N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드 또는 N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드의 용도에 관한 것이다.
- [0193] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해된다. 용어 " $-(C_{1-8})$ -알킬", " $-(C_{1-6})$ -알킬" 및 " $-(C_{1-4})$ -알킬"은 탄소쇄가 직쇄 또는 측쇄이고 탄소수가 각각 1 내지 8, 1 내지 6, 및 1 내지 4인 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 또는 옥틸을 의미하는 것으로 이해된다. 용어 " $-(C_0)$ -알킬"은 공유 결합을 의미하는 것으로 이해된다. 사이클릭 알킬 라디칼의 예는 3 내지 6원 모노사이클, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다.
- [0194] 용어 " R^8 및 R^9 "는 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 질소원자 및 탄소원자와 함께, 화학식 IIa의 헤테로사이클릭 환을 형성한다"는 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 테트라졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 이소티아졸린, 푸린, 이소티아졸리딘, 티오모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 피페라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 프탈라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 트리아졸론, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아-디아졸-2-옥사이드, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸(이는 F, -CN, $-CF_3$ 또는 $-C(O)-O-(C_{1-4})$ -알킬에 의해 치환된다), 3-하이드록시피로-2,4-디온, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 이미다졸리딘 또는 카볼린으로부터 라디칼 및 이러한 헤테로사이클의 벤조 융합 유도체를 의미하는 것으로 이해된다.
- [0195] 용어 " R^9 및 Z"는 각각의 경우에, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께, 화학식 IIc의 헤테로사이클릭 환을 형성한다"는 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피리딘, 피페리딘, 피페릴렌, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 피라졸, 이미다졸, 피라졸린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸, 이속사졸, 2-이속사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴린, 이소티아졸, 티아졸, 이소티아졸리딘, 티오모르폴린, 인다졸, 티아디아졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 트리아졸, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 푸린, 프테리딘, 인돌, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이

소퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 트리아졸론, 3-하이드록시피로-2,4-디온, 1,3,4-옥사디아졸 및 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸 그룹(이는 치환되지 않거나 F, CN, CF₃ 또는 C(O)-O-(C₁₋₄)-알킬에 의해 치환된다)으로부터 유도된 라디칼을 의미 하는 것으로 이해된다.

[0196] 용어 "피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸 및 이소티아졸로부터 유도되고 불포화, 부분 포화 또는 완전히 포화된 환 그룹으로부터의 헤테로아릴 라디칼"은 예를 들면, 피페라진, 피라졸린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 테트라하이드로피리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 테트라하이드로-1,4-티아진 및 피페리딘과 같은 화합 물을 의미하는 것으로 이해된다.

[0197] 용어 "아릴"은 환의 탄소수가 6 내지 14인 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다. -(C₆₋₁₄)-아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 예를 들면, 1-나프틸 및 2-나프틸, 바이페닐릴, 예를 들면, 2-바이페닐릴, 3-바이페닐릴 및 4-바이페닐릴, 안트릴 및 플루오레닐이다. 바이페닐릴 라디칼, 나프틸 라디칼 및 특히 페닐 라디칼 이 바람직한 아릴 라디칼이다. 아릴 라디칼, 특히 페닐 라디칼은 동일하거나 상이한 라디칼, 바람직하게는 -(C₁₋₈)-알킬, 특히 -(C₁₋₄)-알킬, -(C₁₋₈)-알콕시, 특히 -(C₁₋₄)-알콕시, 할로젠, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸, 하이드록실, 하이드록시-(C₁₋₄)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, -(C₁₋₄)-알콕시 카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시 및 테트라졸릴 계열로부터의 라디칼에 의해 1회 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다. 상응하는 방법으로, 예를 들면, 아릴알킬 또는 아릴카보닐과 같은 라디칼에도 동일하게 적용된다. 아릴알킬 라디칼은 특히 벤질 및 또한 1- 및 2-나프틸메틸, 2-, 3- 및 4-바이페닐릴메틸 및 9-플루오레닐메틸이다. 치환된 아릴알킬 라디칼은, 예를 들면, 아릴 잔기가 하나 이상의 -(C₁₋₈)-알킬 라디칼, 특히 -(C₁₋₄)-알킬 라디칼에 의해 치환된 벤질 라디칼 및 나프틸메틸 라디칼, 예를 들면, 2-, 3- 및 4-메틸벤질, 4-이소부틸벤질, 4-3급-부틸벤질, 4-옥틸벤질, 3,5-디메틸벤질, 펜타메틸벤질, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 및 8-메틸-1-나프틸메틸, 및 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 및 8-메틸-2-나프틸메틸, 아릴 잔기가 하나 이상의 -(C₁₋₈)-알콕시 라디칼, 특히 -(C₁₋₄)-알콕시 라디칼에 의해 치환된 벤질 라디칼 및 나프틸메틸 라디칼, 예를 들면, 4-메톡시벤질, 4-네오펜틸옥시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질 및 2,3,4-트리메톡시벤질, 니트로벤질 라디칼, 예를 들면, 2-, 3- 및 4-니트로벤질, 할로벤질 라디칼, 예를 들면, 2-, 3- 및 4-클로로벤질, 2-, 3- 및 4-플루오로벤질, 3,4-디클로로벤질, 펜타플루오로벤질 및 트리플루오로메틸벤질 라디칼, 예를 들면, 3- 및 4-트리플루오로메틸벤질 및 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질이다.

[0198] 일치환된 페닐 라디칼에서, 치환체는 2 위치, 3 위치 또는 4 위치에 존재할 수 있다. 이치환된 페닐은 2,3 위치, 2,4 위치, 2,5 위치, 2,6 위치, 3,4 위치 또는 3,5 위치에서 치환될 수 있다. 삼치환된 페닐에서, 치환체는 2,3,4 위치, 2,3,5 위치, 2,4,5 위치, 2,4,6 위치, 2,3,6 위치 또는 3,4,5 위치에서 존재할 수 있다.

[0199] 아릴 라디칼과 관련된 언급은 상응하는 방법으로 2가 아릴렌 라디칼, 예를 들면, 1,4-페닐렌 또는 1,3-페닐렌으로서 존재할 수 있는 페닐렌 라디칼에도 적용된다. 페닐렌-(C₁₋₆)-알킬은 특히 페닐렌메틸 (-C₆H₄-CH₂-) 및 페닐렌에틸, (C₁₋₆)-알킬렌페닐, 특히 메틸렌페닐 (-CH₂-C₆H₄-)이다. 페닐렌-(C₂₋₆)-알케닐은 특히 페닐렌에테닐 및 페닐렌프로페닐이다.

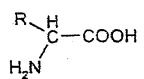
[0200] 용어 "5 내지 14 환 원의 헤테로아릴"은 환 원으로서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로 원자를 함유하는 5 내지 14 환 원의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 시스템의 라디칼을 의미한다. 헤테로 원자의 예는 N, O 및 S 이다. 수개의 헤테로 원자가 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴 라디칼은 또한 -(C₁₋₈)-알킬, 특히 -(C₁₋₄)-알킬, -(C₁₋₈)-알콕시, 특히 -(C₁₋₄)-알콕시, 할로젠, 니트로, -N(R¹⁰)₂, 트리플루오로 메틸, 하이드록실, 하이드록시-(C₁₋₄)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸 또는 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, -(C₁₋₄)-알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시 및 테트라졸릴 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1회 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다. 5 내지 14 환 원의 헤테로아릴은 바람직하게는 N, O 및 S 계열로부터의 동일하거나 상이한 1, 2, 3 또는 4개, 특히 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 함유하고, -(C₁₋₆)-알킬, -(C₁₋₆)-알콕시,

불소, 염소, 니트로, $-N(R^{10})_2$, 트리플루오로메틸, 하이드록실, 하이드록시-(C_{1-4})-알킬, (C_{1-4})-알콕시카보닐, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 및 벤질 계열로부터의 동일하거나 상이한 1, 2, 3 또는 4개의 치환체, 특히 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 라디칼이다. 특히 바람직하게는, 헤테로아틸은 N, O 및 S 계열로부터의 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하고, (C_{1-4})-알킬, 할로젠, 하이드록실, $-N(R^{10})_2$, (C_{1-4})-알콕시, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 및 벤질 계열로부터의 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있는 5 내지 10 환 원의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 라디칼, 특히 5원 또는 6원 모노사이클릭 방향족 라디칼이다.

[0201] 용어 "5 내지 12 환 원의 헤테로사이클"은 부분 포화 또는 완전히 포화된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 5원 내지 12원 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 헤테로 원자의 예는 N, O 및 S이다. 헤테로사이클은 치환되지 않거나 하나 이상의 탄소원자 또는 하나 이상의 헤테로 원자에서 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다. 이들 치환체는 헤테로아틸 라디칼과 관련하여 위에서 정의한 바와 같다. 특히 헤테로사이클릭 환은 탄소원자에서 (C_{1-8})-알킬, 예를 들면, (C_{1-4})-알킬, (C_{1-8})-알콕시, 예를 들면, (C_{1-4})-알콕시, 예를 들면, 메톡시, 페닐-(C_{1-4})-알콕시, 예를 들면, 벤질옥시, 하이드록실, 옥소, 할로젠, 니트로, 아미노 또는 트리플루오로메틸 계열로부터의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 1회 이상, 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4회 치환되고/되거나 헤테로사이클릭 환에서 환 질소원자(들)에서 (C_{1-8})-알킬, 예를 들면, (C_{1-4})-알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸, 임의로 치환된 페닐 또는 페닐-(C_{1-4})-알킬, 예를 들면, 벤질에 의해 치환된다. 질소 헤테로사이클은 또한 N-옥사이드 또는 4급 염으로서 존재할 수 있다.

[0202] 용어 "5 내지 14 환 원의 헤테로아틸" 및 "5 내지 12 환 원의 헤테로사이클"의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 테트라졸, 1,2,3,5-옥사티아디아졸-2-옥사이드, 트리아졸론, 옥사디아졸론, 이속사졸론, 옥사디아졸리딘디온, 트리아졸(이는 F, -CN, $-CF_3$ 또는 $-C(O)O-(C_{1-4})$ -알킬에 의해 치환된다), 3-하이드록시피로-2,4-디온, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 프탈라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, β -카볼린으로부터 유도된 라디칼 및 이들 헤테로사이클의 벤조 융합, 사이클로펜타 융합, 사이클로헥사 융합 또는 사이클로헵타 융합 유도체이다. 특히 바람직한 것은 라디칼 2- 또는 3-피롤릴, 페닐피롤릴, 예를 들면, 4- 또는 5-페닐-2-피롤릴, 2-푸릴, 2-티에닐, 4-이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, 예를 들면, 1-메틸-2-, -4- 또는 -5-이미다졸릴, 1,3-티아졸-2-일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-, 3- 또는 4-피리딜-N-옥사이드, 2-피라지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-, 3- 또는 5-인돌릴, 치환된 2-인돌릴, 예를 들면, 1-메틸-, 5-메틸-, 5-메톡시-, 5-벤질옥시-, 5-클로로- 또는 4,5-디메틸-2-인돌릴, 1-벤질-2- 또는 -3-인돌릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2-인돌릴, 사이클로헵타 [b]-5-피롤릴, 2-, 3- 또는 4-퀴놀릴, 1-, 3- 또는 4-이소퀴놀릴, 1-옥소-1,2-디하이드로-3-이소퀴놀릴, 2-퀴놀살리닐, 2-벤조푸란일, 2-벤조-티에닐, 2-벤조사졸릴 또는 벤조티아졸릴 또는 디하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 예를 들면, 2- 또는 3-(N-메틸피롤리디닐), 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로티에닐 및 벤조디옥솔라닐이다.

[0203] α -아미노산의 화학식은 다음과 같다:



[0204] α -아미노 산은 본 발명의 범위 내에서 아미노산의 "특성 라디칼"을 나타내는 라디칼 R에서 서로 상이하다. R⁹가 아미노산의 특성 라디칼인 경우, 바람직하게는 다음의 천연 α -아미노산의 특성 라디칼을 사용한다: 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히스티딘, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산. 특히 바람직한 것은 히스티딘, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산이다. 또한, 자연에서 존재하지 않는 아미노산, 예를 들면, 2-아미노아디프산, 2-아미노부티르산, 2-아미노이소부티르산, 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-카복실산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소-퀴놀린-3-카복실산, 2-아미노피멜산, 페닐글리신, 3-(2-티에닐)알라닌, 3-(3-티에닐)알라닌, 2-(2-티에닐)글리신, 2-아미노헵탄산, 피페콜산, 하이드록시리신, 사르코신, N-메틸이소루이신, 6-N-메틸리신, N-메틸발린, 노르발린, 노르루이신, 오르니틴, 알로이소루이신, 알로트레오닌,

알로하이드록시리신, 4-하이드록시프롤린, 3-하이드록시프롤린, 3-(2-나프틸)알라닌, 3-(1-나프틸알라닌), 호모페닐알라닌, 호모시스테인, 호모시스테인산, 호모트립토판, 시스테인, 3-(2-피리딜)알라닌, 3-(3-피리딜)알라닌, 3-(4-피리딜)알라닌, 2-아미노-3-페닐아미노프로피온산, 2-아미노-3-페닐아미노에틸-프로피온산, 포스포노트리신, 4-플루오로페닐알라닌, 3-플루오로페닐-알라닌, 4-플루오로페닐알라닌, 3-플루오로페닐알라닌, 3-플루오로페닐-알라닌, 2-플루오로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-니트로페닐-알라닌, 4-아미노페닐알라닌, 사이클로헥실알라닌, 시트룰린, 5-플루오로-트립토판, 5-메톡시트립토판, 메티오닌 설폰, 메티오닌 설폰사이드 또는 $-NH-NR^{11}-C(O)N(R^{11})_2$ (이는 또한 경우에 따라 치환된다)은 또한 라디칼 R^8 로서 사용되는 아미노산의 바람직한 특성 라디칼이다. 천연 아미노산 및 또한 자연에 존재하지 않는 아미노산은 작용성 그룹, 예를 들면, 아미노, 하이드록실, 카복실, 머캡토, 구아니딜, 이미다졸릴 또는 인돌릴을 갖는 경우, 이러한 그룹은 또한 보호될 수 있다.

[0206] 펩타이드 화학에서 통상적인 N-보호 그룹, 예를 들면, 우레탄 형태의 보호 그룹, 벤질옥시카보닐(Z), 3급-부틸옥시카보닐(Boc), 9-플루오레닐옥시카보닐(Fmoc), 알릴옥시카보닐(Alloc) 또는 산 아미드 형태의 보호 그룹, 특히 포르밀, 아세틸 또는 트리플루오로아세틸, 및 또한 알킬 형태의 보호 그룹, 예를 들면, 벤질은 본 목적에 적합한 보호 그룹으로서 바람직하게 사용된다. 이미다졸 라디칼이 R^8 에 존재하는 경우, 설폰아미드 형성에 사용되는 화학식 IV의 설폰산 유도체는 예를 들면, 이미다졸 질소를 보호하는 그룹으로서 작용하며, 이러한 그룹은 염기, 예를 들면, 수산화나트륨의 존재하에 다시 제거될 수 있다.

[0207] 화학식 I, Ia 및 Ib의 화합물은 국제 공개공보 제WO 01/00610호 및 제WO 01/30774호에 기술된 바와 같이 제조된다. 화학 반응의 출발 화합물은 공지되거나 문헌에 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다.

[0208] 사용된 모델에서 명백한 본 발명에 따라 사용되는 IκB-키나제 억제제의 약리학적 특성으로 인해, 이러한 억제제는 모든 형태의 동통, 특히 염증성 과정이 중요한 역할을 하는 동통과 관련되어 사용되는데 적합하다.

[0209] 본 발명에 따르는 약제는 경구, 흡입, 직장 또는 경피 또는 피하, 관절내, 복막내 또는 정맥내 주사를 사용하여 투여할 수 있다. 경구 또는 관절내 투여가 바람직하다.

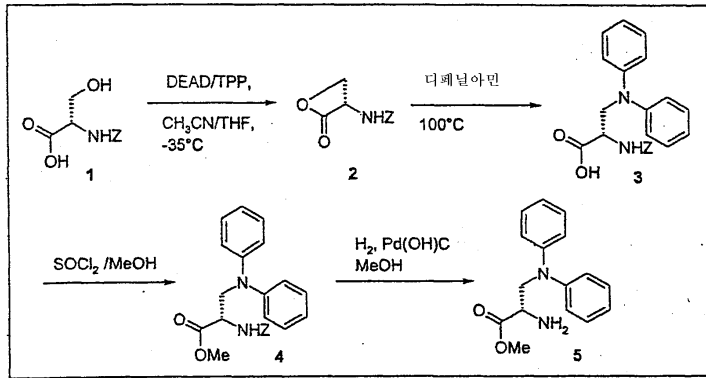
[0210] 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 부형제 및 경우에 따라 기타 적합한 활성 화합물, 첨가제 또는 보조 물질과 함께 포함하는 약제를 투여에 적합한 형태로 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0211] 적합한 고체 또는 갈레노스 제제 형태의 예는 과립제, 산제, 당-피복 정제, 정제, (마이크로)캡슐제, 좌제, 시럽, 주스, 현탁제, 유제, 점적제, 또는 주사액 및 또한 통상의 보조 물질, 예를 들면, 담체 물질, 붕해제, 결합제, 피복제, 팽윤제, 활주제 또는 윤활제, 풍미제, 감미제 및 가용화제가 사용되는 제제 중의 활성 화합물 방출이 연장된 제제이다. 언급될 수 있는 종종 사용되는 보조 물질은 탄산마그네슘, 이산화티탄, 락토즈, 만니톨 및 기타 당, 활석, 밀크 단백질, 젤라틴, 전분, 셀룰로즈 및 이의 유도체, 동물성 및 식물성 오일, 예를 들면, 대구간유, 해바라기유, 땅콩유 또는 참깨유, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매, 예를 들면, 멸균수 및 일가 또는 다가 알코올, 예를 들면, 글리세롤이다. 약제학적 제제는 바람직하게는 용량 단위로 제조되고 투여되며, 각각의 단위는 활성 성분으로서 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 특정 용량을 함유한다. 고체 용량 단위, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 당-피복 정제 또는 좌제의 경우에서, 이러한 용량은 약 1000mg 이하, 바람직하게는 약 50 내지 300mg 및 앰플 형태의 주사액의 경우에서 약 300mg 이하, 바람직하게는 약 10 내지 100mg이다. 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 활성에 따라, 활성 화합물 약 20 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 100 내지 500mg의 1일 용량은 체중 약 70kg의 성인 환자를 치료하는데 의도된다. 그러나, 보다 높거나 낮은 1일 용량이 가능할 수 있다. 1일 용량은 단일 용량 단위의 형태로 1일 1회 투여 또는 몇몇 보다 적은 용량 단위로 투여하거나 예정된 간격으로 세분된 용량의 다중 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0212] 일반적으로, 질량 분광 방법(FAB-MS, ESI-MS)을 최종 생성물을 측정하기 위해 사용한다. 온도는 °C로 주어지고, RT는 실온(22 내지 26°C)이다. 사용되는 약어는 설명되거나 통상의 규정에 상응한다. 본 발명을 실시예를 사용하여 이후 보다 상세하게 설명한다.

[0213] 제조 실시예

[0214] A.1) 아미노산 (메틸 (S)-2-아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(5))의 합성



[0215]

[0216] N-벤질옥시카보닐-L-세린-β-락톤(2)

[0217] 트리페닐포스핀 54.8g(0.209mol)을 아세토니트릴 600ml에 현탁시키고, 혼합물을 -35 내지 -45°C로 냉각시키면서 습기를 배제시켰다. 디에틸 아조디카복실레이트 36.4g(0.209mol)을 이러한 온도에서 50분 내에 적가하였다. 혼합물을 이어서 15분 동안 -35°C에서 교반하였다. 아세토니트릴 500ml 중의 N-벤질옥시카보닐-L-세린(1) 50g(0.209mol)의 용액을 이러한 혼합물에 서서히 적가하여 온도가 -35°C 이상 상승되지 않도록 하였다. 혼합물을 12시간 동안 5°C에서 교반하였다. 반응을 종결시키기 위해, 반응 용액을 감압하에 용매로부터 유리시키고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 중압 크로마토그래피로 정제하였다(DCM/AcCN: 25/1). 용매를 제거한 후, N-벤질옥시카보닐-L-세린-β-락톤(2) 20.8g을 미세한 니들로 수득하였다: 수율 45%; (참조: Org. Synth. 1991 (70) 1ff.).

[0218] 실험식 C₁₁H₁₁N₃O₄; 분자량 = 221.2; MS (M+H) 222.1; ¹H NMR (DMSO-d₆) 4.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.22 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 8.20 (d, J=9.8Hz, 1H).

[0219] (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피온산(3)

[0220] 세린 락톤(2) 5.0g(22.6mmol)을 교반하면서 디페닐아민 20g(118.2mmol)과 혼합하고, 혼합물을 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 중압 크로마토그래피로 정제하였다(DCM/메탄올: 9/1, 이어서 EA/n-헵탄: 4/1). 용매를 제거한 후 순수한 2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피온산(3) 3.65g(수율 42%)을 수득하였다.

[0221] 실험식 C₂₃H₂₂N₂O₄; 분자량 = 390.44; MS (M+H) 391.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 3.85 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 6.9 (m, 5H), 7.25 (m, 10H).

[0222] 메틸 (S)-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(4)

[0223] 티오닐 클로라이드 6.5ml(89.1mmol)를 메탄올 75ml에 -5°C에서 적가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 메탄올 75ml에 용해된 2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피온산(3) 3.6g(9.22mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 섬광 크로마토그래피(n-헵탄/에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 메틸 2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(4) 2.76g(50% 수율)을 수득하였다.

[0224] 실험식 C₂₄H₂₄N₂O₄; 분자량 = 404.47; MS (M+H) 405.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 3.58 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 7.3 (m, 9H), 7.85 (d, J=9.8Hz, 1H).

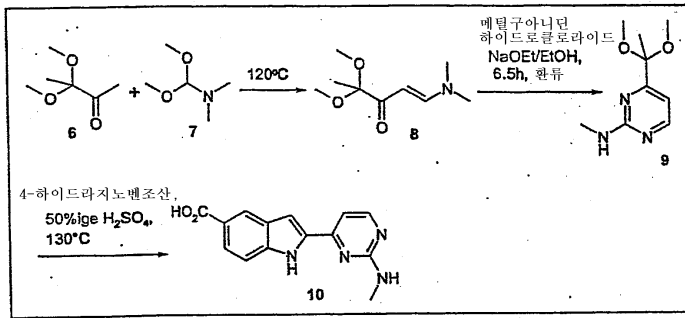
[0225] 메틸 (S)-2-아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(5)

[0226] Z 보호 그룹을 제거하기 위해, Z-보호된 유도체(4) 2.7g(6.68mmol)을 메탄올 500ml에 용해시키고, 촉매(10%

Pd(OH)₂-C) 100mg을 질소 보호 대기하에 공급하였다. 불활성 기체를 이어서 과량의 수소로 대체하고, 혼합물을 수소 대기에서 2시간 동안 진탕시켰다. 반응을 종결시키기 위해, 촉매를 여과하고, 여액을 농축시켰다. 메틸 2-아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(5) 1.65g(수율: 91%)을 수득하였다.

[0227] 실험식 C₁₆H₁₈N₂O₂; 분자량 = 270.32; MS (M+H) 271.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 3.45 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.9 (m, 6H), 7.3 (m, 4H).

[0228] A.2) 헤테로사이클릭 모 물질 (2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복실산(10))의 합성



[0229]

[0230] 1-디메틸아미노-4,4-디메톡시펜트-1-엔-3-온(8)

[0231] 3,3-디메톡시-2-부탄온 100g(0.76mol)을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 90.2g(0.76mol)과 함께 120°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 동안 형성된 메탄올을 반응 용액으로부터 증류에 의해 연속 제거하였다. 용액을 냉각시키면, 자발 결정화가 수행되고, 이러한 결정화는 적은 헵탄을 가하여 완결된다. 조 생성물(8) 128.24g(수율 90%)을 수득하고, 추가의 정제 없이 반응시켰다.

[0232] 실험식 C₉H₁₇NO₃; 분자량 = 187.24; MS (M+H) 188.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.22 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 9H), 5.39 (d, J=15Hz, 1H), 7.59 (d, J=15Hz, 1H).

[0233] [4-(1,1-디메톡시에틸)피리미딘-2-일]메틸아민(9)

[0234] 나트륨 1.22g(53mmol)을 무수 에탄올 100ml에 용해시켰다. 메틸구아니딘 하이드로클로라이드 5.8g(53mmol) 및 1-디메틸아미노-4,4-디메톡시펜트-1-엔-3-온(8) 10g(53mmol)을 교반하면서 이러한 용액에 가하고, 4시간 동안 비등 가열로 가열하였다. 반응을 종결시키기 위해, 에탄올을 증발시켰다. 이러한 방법으로 수득된 생성물(9)을 추가 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 수율 11.5g(58mmol, 정량).

[0235] 실험식 C₉H₁₅N₃O₂; 분자량 = 197.24; MS (M+H) 198.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.45 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 6.75 (d, J=3Hz, 1H), 7.0-7.1 (s(b), 1H), 8.30 (d, J=3Hz, 1H).

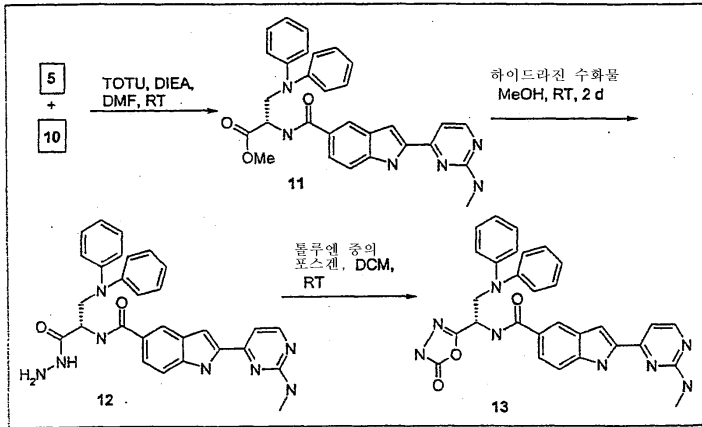
[0236] 2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복실산(10)

[0237] [4-(1,1-디메톡시에틸)피리미딘-2-일]메틸아민(9) 5g(25mmol) 및 4-하이드라지노벤조산 3.85g을 교반하면서 50% 황산 150ml에 가하고, 혼합물을 130°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 동안 형성된 메탄올을 반응 용액으로부터 증류에 의해 연속 제거하였다. 10°C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음 200ml에 붓고, pH를 농축 수산화 나트륨 용액을 사용하여 약 5.5로 조절하였다. 이와 관련하여 형성된 황산나트륨 및 반응 혼합물의 침전물을 여과하고, 여과 잔류물을 메탄올로 수회 추출하였다. 합한 메탄올 추출물을 농축시키고, 생성물을 섬광 크로마토그래피로 정제하였다(DCM/메탄올 9:1). 수율: 0.76g(11%).

[0238] 실험식 C₁₄H₁₃N₄O₂; 분자량 = 268.28; MS (M+H) 405.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.95 (s, 3H), 6.90-7.10 (s(b), 1H), 7.18 (d, J=3Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.58 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d,

J=4.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=3Hz, 1H), 11.85 (s, 1H), 12.40-12.60 (s(b), 1H).

[0239] A.3) 빌딩 블록 함께 구성 및 N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드(13))의 합성



[0240]

[0241] 3-디페닐아미노-2-([2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카보닐]-S)-아미노}프로피온산(11)

[0242] 2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복실산(10) 5.0g(18.64mmol)을 DMF 1.2ℓ에 용해시키고, TOTU 7.9g(24.08mmol) 및 에틸디소프로필아민 7.9ml(46.45mmol)를 연속 첨가하였다. 혼합물을 5°C에서 20분 동안 교반하고, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노프로피온산(5) 0.73g(3.28mmol)을 용액에 가하였다. 교반 15시간 후, 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 n-부탄올에 용해시키고, 유기 상을 탄산수소나트륨 포화 용액으로 추출하여 부산물을 분리하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조 및 농축한 후, 표제 화합물의 메틸 에스테르를 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 분리하였다(DCM:MeOH = 19:1). 수율: 4.3g(98%).

[0243] 실험식 C₃₀H₂₈N₆O₃; 분자량 = 520.22; MS (M+H) 521.3; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.95 (s(b), 3H), 3.60 (s, 3H), 4.19-4.58 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90-7.10 (m, 7H), 7.18 (d, J=3Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.50 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, J=3Hz, 1H), 8.70 (d, J=3.75Hz, 1H), 11.85 (s, 1H).

[0244] N-((S)-2-디페닐아미노-1-하이드라지노카보닐에틸)-2-(2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드(12)

[0245] 3-디페닐아미노-2-([2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카보닐]-S)-아미노}프로피온산(11) 1.0g(1.92mmol)을 메탄올 10ml에 용해시키고, 하이드라진 수화물 0.48g(9.95mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 생성물(0.3g)의 침전물을 여과에 의해 모액으로부터 분리하였다. 추가로 하이드라존(12)(0.1g)을 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 농축 모액으로부터 분리하였다(DCM:MeOH = 19:1). 수율: 0.4g(40%).

[0246] 실험식 C₂₉H₂₈N₆O₂; 분자량 = 520.6; MS (M+H) 521.4; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.95 (s(b), 3H), 4.02-4.58 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90-7.10 (m, 7H), 7.18 (d, J=3Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.50 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, J=3Hz, 1H), 8.35 (s(b), 1H), 9.30 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

[0247] N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드(13))

[0248] N-((S)-2-디페닐아미노-1-하이드라지노카보닐에틸)-2-(2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드(12) 200mg(0.384mmol)을 메틸렌 클로라이드 20ml에 현탁시키고, 톨루엔 중의 20% 포스겐 용액(0.398mmol)을 0°C에

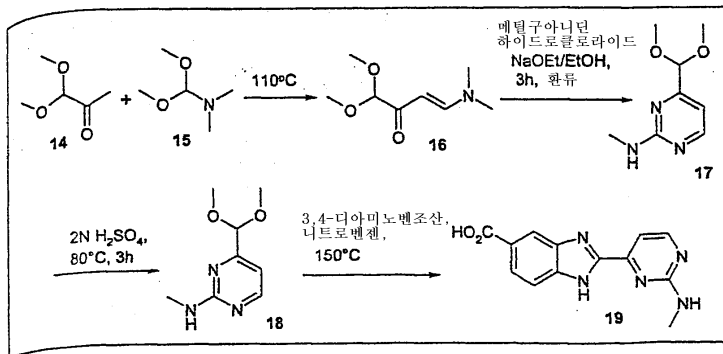
서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하고, 용매를 농축하였다. 옥사디아졸론(13)을 실리카 겔 상에서 선허 크로마토그래피에 의해 분리하였다(DCM:MeOH = 9:1). 수율: 160mg(76%).

[0249] 실험식 $C_{30}H_{26}N_8O_3$; 분자량 = 546.6; MS (M+H) 547.3; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 4.02-4.58 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.90-7.10 (m, 7H), 7.15 (d, J=3Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.52 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.92 (d, J=3Hz, 1H), 11.78 (s, 1H), 12.15-12.40 (s(b), 1H).

[0250] B) 실시예: 벤즈이미다졸 IκB-키나제 억제제

[0251] B.1) (A.1)하에 기술된 아미노산(메틸 (S)-2-아미노-3-디페닐아미노프로피오네이트(5))의 합성

[0252] B.2) 헤테로사이클릭 모 물질(2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(19))의 합성



[0253]

[0254] 4-디메틸아미노-1,1-디메톡시부트-3-엔-2-온(16)

[0255] 메틸글리옥살 디메틸아세탈 300g(307ml, 2.54mol)을 4시간 동안 110°C에서 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 303g(337ml, 2.54mol)과 함께 교반하였다. 반응 동안 형성된 메탄올을 반응 용액으로부터 증류에 의해 연속 제거하였다. 냉각시킨 후, 용액을 헵탄으로 추출하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물(16)(수율 70%) 303g을 수득하고 추가 정제 없이 반응시켰다.

[0256] 실험식 $C_8H_{15}NO_3$; 분자량 = 173.21; MS (M+H) 174.1; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.10 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 5.19 (d(b), J=12.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=15Hz, 1H).

[0257] (4-디메톡시메틸피리미딘-2-일)메틸아민(17)

[0258] 나트륨 0.33g(14.4mmol)을 무수 에탄올 50ml에 용해시켰다. 메틸구아니딘 하이드로클로라이드 1.57g(14.4mmol) 및 4-디메틸아미노-1,1-디메톡시부트-3-엔-2-온(16) 2.48g(14.4mmol)을 교반하면서 이러한 용액에 가하고, 3시간 동안 비등 가열로 가열하였다. 반응을 종결시키기 위해, 에탄올을 증발시켰다. 생성물(17)을 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 2.6g(정량).

[0259] 실험식 $C_8H_{13}N_3O_2$; 분자량 = 183.21; MS (M+H) 184.1; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.78 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.62 (d, J=3Hz, 1H), 8.30 (d, J=3Hz, 1H).

[0260] 2-메틸아미노피리미딘-4-카복스알데하이드(18)

[0261] (4-디메톡시메틸피리미딘-2-일)메틸아민(17) 10g(54mmol)을 2N 황산 54ml에 용해시키고, 용액을 3시간 동안 80°C에서 교반하면서 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후, 반응 용액을 고체 Na_2CO_3 를 사용하여 pH 약 9로 조심스럽게 조절하고, 에탄올로 3회 추출하였다. 용매를 증발시킨 후, 합한 건조 추출물은 표제 알데하이드(18)를 60%의 수율(4.47g)로 제공한다.

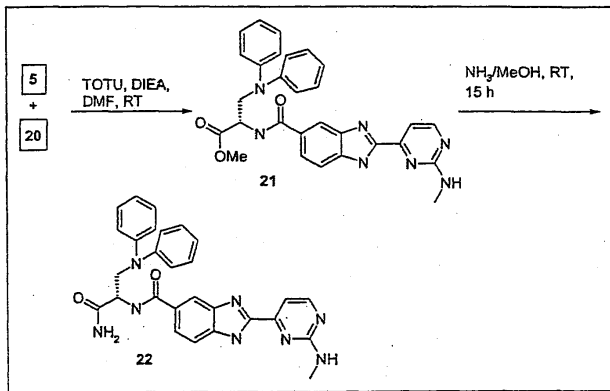
[0262] 실험식 $C_6H_7N_3O$; 분자량 = 137.12; MS (M+H) 138.2; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.60-2.80 (s(b), 3H), 6.95 (d, J=3Hz, 1H), 7.40-7.60 (s(b), 1H), 8.55 (d, J=3Hz, 1H).

[0263] 2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(19)

[0264] 메틸아미노피리미딘-4-카복스알데하이드(18) 4.3g(31.3mmol) 및 3,4-디아미노벤조산 4.8g(31.1mmol)을 150°C에서 2시간 동안 니트로벤젠 300ml 중에서 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 벤즈이미다졸의 침전물을 여과에 의해 니트로벤젠으로부터 분리하고 생성물을 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다(DCM/메탄올 4:1). 수율: 2.66g(32%).

[0265] 실험식 $C_{13}H_{11}N_5O_2$; 분자량 = 269.28; MS (M+H) 270.2; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s, 3H), 7.50 (d, J=3Hz, 1H), 7.75 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (d, J=3Hz, 1H), 8.70-9.05 (s(b), 1H).

[0266] B.3) 빌딩 블럭 함께 구성 및 N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(22)의 합성



[0267]

[0268] 3-디페닐아미노-2-([2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카보닐]-(S)-아미노)프로피온산(21)

[0269] 2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산(20) 2.6g(9.6mmol)을 DMF 300ml에 용해시키고, TOTU 3.17g(9.6mmol) 및 에틸디이소프로필아민 1.6ml(11.6mmol)을 연속 가하였다. 용액을 20분 동안 5°C에서 교반하고, (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-디페닐아미노-프로피온산(5) 2.6g(9.6mmol)을 가하였다. 16시간 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축하고, 메틸 에스테르(21)를 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 분리하였다(DCM:MeOH = 9:1). 수율: 1.61g(32%).

[0270] 실험식 $C_{29}H_{27}N_7O_3$; 분자량 = 521.58; MS (M+H) 522.3; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 3.60 (s, 3H), 4.19-4.40 (m, 2H), 4.90 (q, 1H), 6.90-7.10 (m, 6H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.40 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.60-7.80 (d(b) 1H), 8.05-8.25 (d(b), 1H), 8.45 (d, J=3Hz, 1H), 8.90 (s(b), 1H), 11.85 (s(b), 1H).

[0271] N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드(22)

[0272] 메탄올(무수) 50ml를 0°C에서 암모니아로 포화시켰다. 3-디페닐아미노-2-([2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카보닐]-(S)-아미노)프로피온산(21) 0.5g(0.959mmol)을 혼합물에 가하고, 전부를 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 과량의 암모니아를 증발시킨 후, 아미드(22)를 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 분리하였다(DCM:MeOH = 19:1). 수율: 0.43g(89%).

[0273] 실험식 $C_{29}H_{28}N_8O_2$; 분자량 = 506.57; MS (M+H) 507.2; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.95 (s(b), 3H), 4.02-4.35 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 6.80-7.10 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, 5H), 7.40 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.58 (s(b), 1H), 7.68 (s(b), 1H), 8.06-8.19 (d(b), 1H), 8.40-8.58 (m, 2H), 13.10 (s, 1H).

- [0274] 약리학적 실시예
- [0275] IκB-키나제 ELISA:
- [0276] IκB-키나제의 활성을 세린 32 내지 36의 IκB 단백질 중의 아미노산 서열을 함유하는 비오틴화된 기질 펩타이드 및 IκB 펩타이드의 포스포릴화 형태에 결합된 특정 폴리클로날 또는 모노클로날 항체(예: New England Biolabs, Beverly, MA, USA, Cat.: 9240)를 포함하는 ELISA를 사용하여 측정하였다. 이러한 복합체는 항체 결합(단백질 A-피복) 플레이트 상에서 부동화되고, 비오틴 결합 단백질 및 HRP(예: 스트렙타비딘-HRP)로 구성된 콘주게이트를 사용하여 검출하였다. 활성을 기질 포스포펩타이드를 사용하여 작성된 표준 곡선을 사용하여 정량하였다.
- [0277] 수행:
- [0278] 키나제 복합체를 수득하기 위해, HeLa S3 세포 추출물 S100 10ml를 50mM HEPES, pH 7.5 40ml로 희석하고, 황산 암모늄에 대하여 40%로 조정된 다음, 30분 동안 얼음상에서 항온처리하였다. 침전된 펠렛을 SEC 완충액(50mM HEPES, pH 7.5, 1mM DTT, 0.5mM EDTA, 10mM 2-글리세로포스페이트) 5ml에 용해시키고, 15분 동안 20,000g에서 원심분리한 다음, 0.22μm 필터를 통해 여과하였다. 샘플을 SEC 완충액으로 평형시키고 2ml/min의 유속으로 4°C에서 작동되는 Superose-6 FPLC 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) 320ml 상에 부하하였다. 670kDa 분자량 표준의 이동 시간에서 위치하는 분획을 활성화를 위해 배합하였다. 활성화를 100nM MEKK1 Δ, 250 μM MgATP, 10mM MgCl₂, 5mM 디티오테이틀(DTT), 10mM 2-글리세로포스페이트 및 2.5 μM 마이크로시스틴-LR을 사용하여 37°C에서 45분 항온처리에 의해 달성하였다. 활성화 효소를 -80°C에서 저장하였다. DMSO에 용해된 시험 물질(2μl)을 25°C에서 30분 동안 활성화 효소(1:25 희석, 반응 완충액 50mM HEPES, pH 7.5, 10mM MgCl₂, 5mM DTT, 10mM β-글리세로포스페이트, 2.5 μM 마이크로시스틴-LR 중) 43μl로 예비항온처리하였다. 기질 펩타이드(비오틴-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂)(200 μM) 5μl를 가하고, 혼합물을 1시간 동안 항온처리하고, 반응을 50mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 50mM EDTA, 항체[1:200] 150μl를 사용하여 정지시켰다. 정지된 반응 혼합물 또는 표준 포스포펩타이드 희석 시리즈(비오틴-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂) 100μl를 단백질 A 플레이트(Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA)로 옮기고, 플레이트를 2시간 동안 항온처리하면서 진탕시켰다. PBS를 사용한 3회 세척 단계 후, 0.5μg/ml 스트렙타비딘-HRP(양고추냉이 퍼옥시다제)(50mM HEPES/0.1% BSA에 희석) 100μl를 30분 동안 가하였다. PBS를 사용한 5회 세척 단계 후, TMB 기질(Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) 100μl를 가하고, 색 전개를 0.18M 황산 100μl를 가하여 정지시켰다. 흡광도를 450nm에서 측정하였다. 표준 곡선을 4-파라메터 용량 효과 관계에 상응하는 선형 회귀에 의해 생성하였다. 이러한 표준 곡선은 시험 물질에 의한 효소 활성 또는 이의 억제를 정량하는데 사용되었다.
- [0279] N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드에 대한 IC₅₀은 0.050 μM이었다.
- [0280] N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드에 대한 IC₅₀은 0.045 μM이었다.
- [0281] 동통 분석
- [0282] 화합물(13)로 명명된 화합물 N-[(S)-2-디페닐아미노-1-(5-옥소-4,5-디하이드로[1,3,4]옥사디아졸-2-일)에틸]-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-인돌-5-카복사미드의 진통 및 항-통각 활성을 다음 2개의 모델에서 입증하였다:
- [0283] 제1 모델: 랫트에서 지모산 유도 발 염증

- [0284] 파라미터: 뒷발의 열적 또는 기계적 자극 동안 발 물러섬(withdrawal) 시간 또는 발 물러섬 경계.
- [0285] 제2 모델: 랫트에서 카올린/카라게난 유도 무릎 관절 염증
- [0286] 파라미터: 무릎의 가압 자극 동안 척수 뉴론의 반응
- [0287] 모델 1
- [0288] 실험 수행: 이소플루란을 사용하는 단기 마취하에 지모산(PBS(포스페이스트 완충 염 용액) 100 μ l 중의 현탁액으로서) 1mg을 실험 동물의 뒷발의 하나의 발바닥 부분의 중앙에 피하 주사하였다. 그 후, 2개의 상이한 거동 시험을 통각과민의 전개를 정량적으로 측정하기 위해 사용하였다.
- [0289] a) 열적 자극 동안 발 물러섬 시간의 측정(하그리브스 시험).
- [0290] 실험 동물을 유리 마루가 있는 투명한 플라스틱 챔버에 두었다. 실험 동물이 더이상 움직이지 않을때, 예비 조사 단계(약 5분)에 이어, 적외선 광원을 자극될 뒷발 아래에 직접 위치시켜 스위치-온시켰다. 뒷발의 피부 온도가 거의 선형으로 증가하도록 방출되는 램프는 강도가 증가하는 적외선 광에 초점을 맞춘다. 동물의 발이 물러서자 마자, 램프는 그 자체가 스위치 오프된다. 물러서는 시간에서 발의 온도는 동물에게 불쾌한 것이며, 이는 열적 동통 경계로서 언급된다.
- [0291] b) 기계적 자극 동안 발 물러서 경계의 측정(폰 프라이 시험)
- [0292] 실험 동물을 와이어 거즈로 이루어진 마루가 있는 투명한 플라스틱 챔버에 두었다. 한정된 세기의 작은 반점이 있는 압력을 폰 프레이 헤어라고 명명된 구경 나일론 섬유를 사용하여 생성시켰다. 동물의 발이 물러서는 동안 가장 약한 압력 자극을 기계적 동통 경계로 측정한다.
- [0293] 지모산을 주사하기 대략 30분 전 및 주사후 여러 시간에서, 열적 및 기계적 동통 경계를 오른쪽 뒷발 및 왼쪽 뒷발(참조: 표 1 및 표 2)에 대하여 측정하였다. 대측성 동통 경계의 %로 표현된 동측 동통 경계의 감소를 계산하였다(참조: 표 1 및 표 2). 통각과민의 정도는 이러한 감소의 크기에 직접 비례한다.
- [0294] 대조 그룹에서, 지모산 주사는 현저한 기계적 및 열적 통각과민을 유도한다(참조: 표 1 및 표 2의 대조 데이터). 단기 이소플루란 마취 하의 또 다른 동물 그룹에서, 상기 화합물(13)을 지모산 주사 대략 15분 전 및 주사 2.5시간 및 5.5시간 후에 복막내(i.p.) 주사한다(각각의 경우에서 폴리에틸렌 그릴콜/물 혼합물(PEG/물 1:1) 중의 30mg/kg). 지모산 주사 2시간 후부터, 이들 동물에서 열적 통각과민은 대조 그룹에서보다 덜 현저하였다: 물질의 제3 투여 후, 발 물러섬 시간에서 어떠한 부가적인 차이를 더이상 관찰할 수 없다(표 1). 또한, 이러한 효과는 물질의 최종 투여 후 18시간 동안 지속된다.
- [0295] 화합물(13)은 또한 기계적 통각과민을 유의하게 감소시킨다. 효과는 지모산 주사 1시간 후에 고정되고 또한 물질의 최종 투여후 18시간 지속된다(참조: 표 2).
- [0296] 화합물(13)의 활성은 모든 시험 모델에서 매우 강하다. 이미 수행된 연구로부터의 비교 데이터는 화합물(13)이 NSAID 디클로페낙보다 열적 통각과민을 상당히 보다 강력하게 감소시킴을 보여준다.

표 1

발 물러섬 시간의 변화(%)

지모산 주사(0) 후 시간(h)	평균값	SD	평균값	SD
	화합물(13)	화합물(13)	대조	대조
기준선 -0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	-16.6	6.6	-21.4	6.3
1	-31.3	14.1	-28.8	11.6
2	-30.2	15.4	-44.8	19.1
3	-15.3	5.3	-49.2	17.9
4	-16.0	11.5	-50.6	23.0
5	-9.7	18.6	-46.6	24.8
6	5.0	2.6	-38.4	17.6
7	3.4	5.8	-29.9	22.1
24	-3.8	7.0	-46.1	18.4

[0297]

표 2

발 물러섬 경계의 변화(%)

지모산 주사(0) 후 시간(h)	평균값	SD	평균값	SD
	화합물(13)	화합물(13)	대조	대조
기준선 -0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	-37.4	6.6	-48.9	31.3
1	-43.1	20.5	-66.0	23.2
2	-36.0	17.8	-71.8	26.0
3	-35.1	13.1	-60.5	20.2
4	-46.7	11.9	-64.3	18.2
5	-40.6	14.0	-55.5	25.8
6	-33.1	23.3	-57.3	18.0
7	-44.7	21.5	-47.1	23.9
24	-9.7	26.6	-41.5	17.3

[0298]

[0299]

모델 2

[0300]

실험 수행: 나트륨 티오펜탈 마취 하의 랫트에서, 척수를 개방하고, 무릎 관절로부터 "동통 임펄스"가 진행된 척수 뉴론을 동정하였다. 동정에 이어 신경 세포의 활성이 무릎 관절에서 급성 염증의 전개 전 및 전개 동안 기록되는 장기 기록을 수행하였다. 이를 위해, 무릎 관절에서 비-유해 및 유해 자극에 대한 반응을 염증 유도 전 대조 시간 및 염증 유도 후 여러 시간에서 측정하였다.

[0301]

급성 염증을 카올린 및 카라기난의 현탁액(약 150 μ l)의 관절내 주사에 의해 유도하였다. 조절된 실험에서, 비히클을 척수 표면에 적용하여 대조 조건하에 과민감성의 전개를 나타내었다. 일반적으로, 이러한 과민감성의 전개는 2 내지 4시간 내에 수행하고, 무릎 관절의 비-유해 및 유해 자극에 대한 반응에서 현저한 증가로 나타내었다(표 3). 상기 화합물(13)이 적용된 실험에서, 물질을 염증 유도 대략 30분 전에 척수에 가하였다(10 μ M 용액 약 30 μ l). 비-유해 및 유해 자극에 대한 세포의 반응을 대조 실험에서와 같이 모니터링하였다.

[0302]

2개의 그룹에서 반응의 변화 비교는 대조와 비교하는 경우, 화합물(13)이 척수 과민감성의 전개를 거의 완전히 억제함을 보여준다(표 3). 총체적으로, 유해 무릎 관절 자극에 대한 반응에서 화합물(13)의 효과는 선행 연구로부터의 공개된 데이터와 비교하여 나타낸 바와 같이 인도메타신의 효과보다 더 강하게 나타내었다.

표 3

무릎 관절 염증 전 및 유도 동안 뉴런 반응(imp/15s)

무릎 관절에서 유해 자극				
K/C 주사 후 시간(min)	평균값	SEM	평균값	SEM
	화합물(13)	화합물(13)	대조	대조
기준선	0.8	29.9	0	0
30-60	62.3	49.3	161.6	43.7
60-120	26.9	35	458.1	125.4
120-180	8.5	58.9	544.2	140.0
180-240	19.5	59.9	616.3	174.7
무릎 관절에서 비-유해 자극				
K/C 주사 후 시간(min)	평균값	SEM	평균값	SEM
	화합물(13)	화합물(13)	대조	대조
기준선	0.92	16.90	0	0
30-60	8.66	23.76	21.4	11.9
60-120	2.71	25.94	74.6	38.3
120-180	11.16	24.22	105.7	39.0
180-240	39.78	25.09	149.7	44.3

[0303]

[0304]

화합물(22)로 명명하는 N-((S)-1-카바모일-2-디페닐아미노에틸)-2-(2-메틸아미노피리미딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카복사미드의 효과를 모델 2로 또한 시험하였다.

[0305]

대조 데이터: 표 3 참조

표 4

무릎 관절 염증 전 및 유도 동안 뉴런 반응(imp/15s)

K/C 주사후 시간(min)	무릎 관절에서 유해 자극	
	화합물(22) 실험 1	화합물(22) 실험 2
기준선	0	0
30-60	-109.1	-9.2
60-120	-101.1	
120-180	-37.8	60
180-240		96.7
K/C 주사후 시간(min)	무릎 관절에서 비-유해 자극	
	화합물(22) 실험 1	화합물(22) 실험 2
기준선	0	0
30-60	-34.1	-30.6
60-120	-37.2	
120-180	-32.1	50.3
180-240		68.7

[0306]

[0307]

데이터는 모델 2에서 화합물(22)의 우수한 효과를 입증한다.

[0308]

모델 3: 마우스에서 지모산 유도 발 염증

[0309]

파라미터: 뒷발의 열적 자극 동안 발 물러섬 시간

[0310]

실험 수행: 이소플루란을 사용하는 단기 마취하에, 지모산 50mg/ml를 함유하는 현탁액 25 μ l를 실험 동물의 오른 쪽 뒷발에 주사하였다. 통각과민을 전개할 다음과 같이 정량적으로 측정하였다:

[0311]

열적 자극 동안 발 물러섬 시간 측정(하그리브스 시험: 상기 참조)

[0312]

실험 동물을 유리 마루가 있는 투명한 플라스틱 챔버에 위치시켰다. 실험 동물이 더이상 움직이지 않을때, 예

비 조사 단계(약 5분)에 이어, 적외선 광원을 자극될 뒷발 아래에 직접 위치시켜 스위치-온시켰다. 뒷발의 피부 온도가 거의 선형으로 증가하도록 방출되는 램프는 강도가 증가하는 적외선 광에 초점을 맞춘다. 동물의 발이 물러서자마자, 램프 그 자체가 스위치-오프된다. 물러서는 시간에서 발의 온도는 동물에게 불쾌한 것이며, 이는 열적 동통 경계로서 언급된다.

[0313] 지모산 주사 직전 및 주사후 7 내지 14일 동안, 열적 동통 경계를 오른쪽 뒷발 및 왼쪽 뒷발에 대하여 1일 1회 측정하였다. 이어서, 염증 발 및 비-염증 발의 발 물러섬 시간에 대한 곡선으로부터 형성된 영역의 적분(AUC, 곡선 사이의 영역, 표 5 및 표 6 참조)을 통각과민의 척도로서 측정하였다. 이러한 값이 길수록, 통각과민이 보다 현저하고, 이러한 값이 적을수록, 물질이 제공된 동물에서 치료 성공이 보다 커진다.

[0314] 7일 연구에서, 지모산 주사 유도 대조 그룹에서 열적 통각과민이 현저하다(참조 비히클, 표 5). 다른 그룹에서, 물질은 현저한 열적 통각과민이 이미 전개된 후, 지모산 주사후 1일에 1회 투여하였다. 화합물(13)을 각각의 경우에 HEC/리포핀딘(리포핀딘 중의 1% HEC) 중의 25mg/kg 또는 75mg/kg의 비율로 7일 동안 1일 2회 경구 투여하였다. 전체 연구 기간(7일) 동안 발 물러섬 시간의 분석은 물질이 투여되는 경우, AUC가 용량 의존 방식으로 감소함을 보여준다. 8.3mg/kg 이상의 단일 투여에서, 유의한 치료 효과가 비히클 그룹과 비교하는 경우 달성되었다(표 5). 화합물(13)은 시험 모델에서 매우 강한 활성을 나타낸다. 파라세타몰의 매우 높은 용량은 마찬가지로 실험과 대등하게 취한 동물의 다른 그룹에서 1일 2회 투여하였다. 화합물(13)은 파라세타몰을 투여한 것보다 열적 통각과민을 보다 큰 정도로 감소시킨다(표 5).

표 5

지모산 주사 후 7일 동안 열적 통각과민

	AUC 평균 값 [통각과민의 척도]	산술 평균의 표준 오차(SEM)	그룹 당 동물의 수	비히클과 비교 한 통계적 차이
비히클	45.1	1.5	8	
파라세타몰 200mg/kg	24.6	4.1	8	있음
화합물(13) 2.8mg/kg	40.4	2.4	8	없음
화합물(13) 8.3mg/kg	32.3	2.2	8	있음
화합물(13) 25mg/kg	19.4	2.9	8	있음
화합물(13) 75mg/kg	17.4	2.6	8	있음

[0315]

[0316] 마우스에 대하여 수행된 다른 연구에서, 화합물(13)의 활성을 특정 COX-2 억제제 셀레콕시브와 비교하였다. 지모산 주사 및 용량에 대한 계획은 이미 기술한 연구에서와 동일하였다. 이러한 추가의 연구가 14일 동안 수행된 것만 상이하였다.

[0317] 다시 한번, 화합물(13)은 용량 의존 방식으로 열적 통각과민을 감소시킬 수 있다(표 6). 실험에서, 화합물(13) 및 셀레콕시브는 동일하게 높은 용량에서 강한 효과를 나타낸다(표 6).

표 6

지모산 주사후 14일 동안 열적 통각과민

	AUC 평균 값 [통각과민의 척도]	산술 평균의 표준 오차(SEM)	그룹 당 동물의 수	비히클과 비교 한 통계적 차이
비히클	90.0	1.5	8	
셀레콕시브 8.3mg/kg	79.9	5.9	5	없음
셀레콕시브 25mg/kg	51.5	3.7	9	없음
화합물(13) 8.3mg/kg	64.5	5.0	5	있음
화합물(13) 25mg/kg	47.6	4.4	9	있음

[0318]

[0319] 모델 4: 마우스에서 지모산 유도 발 염증

- [0320] 파라미터: 러닝 휠에서 자발적 운동 수행
- [0321] 케이지에서, 실험 동물을 러닝 휠(running wheel)에 접근시키고, 이의 회전을 전자적으로 기록한다. 밤시간 동안, C57/B6 마우스는 자발적으로 러닝 휠을 사용하고, 순응 1주 기간 후, 평균 4 100m/밤으로 운동을 한다. 지모산 주사 후, 각각의 밤에서 운동 거리는 감소된다. 운동 수행에서 이러한 감소는 염증 동통에 기인하는 함수로 유효한 한정 파라미터이다.
- [0322] 실험 수행: 1주 순응 기간 후, 거리/24시간을 기준선을 결정하기 위해 측정하였다. 지모산 50mg/ml를 함유하는 현탁액 25 μ l를 이소플루란을 사용하는 단기 마취 동안 실험 동물의 오른쪽 뒷발에 주사하였다. 거리/24시간을 다음 7일 동안 측정하였다. 분석에서, 거리 값에 대한 곡선 아래의 영역을 측정하였다(AUC, 표 7). AUC가 작을수록, 지모산 주사 후 1주일 동안 운동 수행이 보다 낮다. 화합물(13)을 각각의 경우에 HEC/리포편딘(리포런딘 중의 1% HEC) 중의 25mg/kg 또는 75mg/kg의 용량으로 7일 동안 1일 2회 투여하였다. 물질을 지모산 주사후 1일에 1회 투여하였다.
- [0323] 한 연구에서, 지모산 주사에 이은 운동 수행에 대하여 화합물(13)의 효과를 파라세타몰에 대한 것과 비교하였다. 비히클 그룹과 비교하여 유의한, 거리에서 용량 의존 증가는 둘 다 보다 높은 용량의 경우에 발견되었다(표 7). 대조적으로, 비히클 그룹과 비교하여 개선은 파라세타몰이 극히 높은 용량에서 사용되는 경우(또한 2x1일) 달성되지 않았다(표 7).

표 7

지모산 주사후 7일 동안 러닝 휠 활성

	AUC 평균 값	산술 평균의 표준 오차(SEM)	그룹 당 동물의 수	비히클과 비교한 통계적 차이
비히클	108.8	12.5	8	
파라세타몰 200mg/kg	187.2	42.7	8	없음
화합물(13) 2.8mg/kg	131.1	23.3	8	없음
화합물(13) 8.3mg/kg	142.1	29.1	8	없음
화합물(13) 25mg/kg	216.7	58.5	8	있음
화합물(13) 75mg/kg	251.7	41.9	8	있음

[0324]