

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0092222  
C07D 471/04 (2006.01) (43) 공개일자 2006년08월22일

(21) 출원번호 10-2006-7005900  
(22) 출원일자 2006년03월24일  
번역문 제출일자 2006년03월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/052376 (87) 국제공개번호 WO 2005/030769  
국제출원일자 2004년09월30일 국제공개일자 2005년04월07일

(30) 우선권주장 03022064.4 2003년10월01일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 알타나 파마 아게  
독일 (데-78467) 콘스탄츠 빅-굴텐-스트랏세 2

(72) 발명자  
호스 토마스  
독일 78135 라돌프첼 메츠거바이드링 43  
마르틴 토마스  
독일 78462 콘스탄츠 세인트-마르틴스-백 13  
뵈어 라이너  
독일 78464 콘스탄츠 레베르크슈트라쎄 43  
슈트루브 안드레아스  
독일 78315 라돌프첼 세인트 니콜라우스슈트라쎄 4아  
엘체 만프리트  
독일 78462 콘스탄츠 쉬첸슈트라쎄 20  
레너 마르틴  
독일 78465 콘스탄츠 카피텐-로머-슈트라쎄 43  
막스 데겐하르트  
독일 78345 무스 오베레 로이테 15  
울리히 볼프-뤼디거  
독일 78464 콘스탄츠 알펜슈트라쎄 2

(74) 대리인 강승욱  
김성기

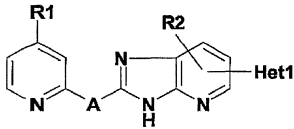
심사청구 : 없음

(54) 유도성 NO-합성효소 억제제로서의 이미다조피리딘-유도체

요약

본 발명은 신규한 효과적인 iNOS 억제제인 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서, R1, R2, Het1 및 A는 명세서에 개시된 바와 같다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 약학 조성물의 제조를 위한 제약 산업에서 사용되는 신규한 이미다조피리딘 유도체에 관한 것이다.

### 배경기술

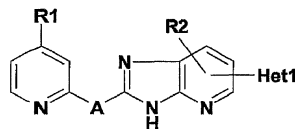
독일 특허 출원 제DE 2504252호 및 유럽 특허 출원 제EP 0125756호에는, 항레앙 활성을 갖는 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 유도체가 개시되어 있다. 국제 출원 제WO 0049015호에는 산화질소의 제조에 대한 억제 활성을 갖는 피리딘 화합물이 개시되어 있다.

### 발명의 상세한 설명

이제, 이하에서 더 상세히 개시되는 신규한 헤테로아릴 치환된 이미다조피리딘 유도체가 놀랍고도 특히 유리한 특성을 가짐을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염에 관한 것이다:

### 화학식 I



상기 화학식에서,

R1은 1-4C-알콕시이고,

A는 1-4C-알킬렌이며,

R2는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼인데,

여기서 R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시이고,

R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠이다.

거론할 가치가 있는 본 발명 화합물은

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼(여기서, R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시이고, R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠임)인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염이다.

1-4C-알킬은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 예로는 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 프로필, 이소프로필, 특히 에틸 및 메틸 라디칼이 있다.

1-4C-알킬렌은 1~4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 알킬렌 라디칼이다. 이러한 맥락에서 거론할 수 있는 예로는 메틸렌( $-CH_2-$ ), 에틸렌( $-CH_2-CH_2-$ ), 트리메틸렌( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) 및 테트라메틸렌( $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ )라디칼이다.

1-4C-알콕시는 산소 원자 외에  $C_{1-4}$  직쇄형 또는 분지형 알킬 라디칼을 갖는 라디칼이다. 이러한 맥락에서 거론할 수 있는 1~4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 라디칼은, 예컨대, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 특히, 에톡시 및 메톡시 라디칼이다.

모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노 라디칼은, 질소 원자 외에, 1 또는 2개의 상기한 1-4C-알킬 라디칼을 함유한다. 디-1-4C-알킬아미노 라디칼, 특히 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 디이소프로필아미노 라디칼이 바람직하다.

1-4C-알킬카르보닐은, 카르보닐 기 외에, 상기한 1-4C-알킬 라디칼 중 하나를 함유하는 라디칼이다. 거론할 수 있는 예는 아세틸 라디칼이다.

본 발명 의미내의 할로젠은 브롬, 또는 바람직하게는 염소 또는 플루오르이다.

N-옥사이드는 피리딘 상에서 R1으로 치환된 N-옥사이드이다.

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. 특히, Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 헤테로아릴 (헤테로방향족) 라디칼을 의미한다.

예시적인 Het1 라디칼은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환될 수 있고, 티오펜, 푸라닐, 피롤릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리딜 및 피리미디닐, 및 벤즈이미다졸릴을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

더 상세한 예시 Het1 라디칼로서는, 예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 3-메틸-티오펜-2-일, 4-메틸-티오펜-2-일, 5-메틸-티오펜-2-일, 5-에틸-티오펜-2-일, 4-메틸-푸란-2-일, 5-메틸-푸란-2-일, 5-페닐-티오펜-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 벤조사졸-5-일, 벤즈티아졸-5-일, 1-메틸-인돌-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 6-트리플루오로메틸-인돌-2-일, 7-트리플루오로메틸-인돌-2-일, 5-메톡시-인돌-2-일, 1H-피롤-2-일, 피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 4-메톡시-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-3-일, 2-메틸-피리딘-4-일, 3-메틸-피리딘-4-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-8-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 5-시아노-티오펜-2-일, 5-카르복시-티오펜-2-일, 3-카르복시-티오펜-2-일, 5-디메틸아미노-티오펜-2-일, 2-아세틸-티오펜-3-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 4-클로로-티오펜-2-일, 5-클로로-티오펜-2-일, 3-플루오로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-4-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-3-플루오로-피리딘-4-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2,3-디클로로-피리딘-4-일,

3,5-디플루오로-피리딘-4-일, 2,6-디클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-6-메틸-피리딘-3-일, 6-플루오로-2-메틸-피리딘-3-일, 6-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일, 6-클로로-5-메틸-피리딘-3-일, 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-일, 5,6-디플루오로-인돌-2-일 또는 5-클로로-인돌-2-일, 및 벤즈이미다졸-2-일 또는 5-메틸-벤즈이미다졸-2-일을 거론할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 제1 양상(양상 a)에서,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼을 의미하거나; 또는 특히

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 헤테로아릴 (헤테로방향족) 라디칼을 의미한다.

각 경우, 양상 a의 제1 하위 양상에서 Het1은 피리딘-3-일이 아니고, 및/또는 양상 a의 제2 하위 양상에서 Het1은 피리딘이 아니며, 및/또는 양상 a의 제3 하위 양상에서 Het1은 R5(여기서, R5은 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딘-3-일이 아니고, 및/또는 양상 a의 제4 하위 양상에서 Het는 R5(여기서, R5은 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딘이 아니다.

본 발명의 제2 양상(양상 b)에서,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로아릴 (헤테로방향족) 라디칼이다.

본 발명의 제3 양상(양상 c)에서,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 2개의 질소를 포함하는 단환식 6원 불포화 헤테로아릴 (헤테로방향족) 라디칼이다.

본 발명의 제4 양상(양상 d)에서,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합 이환식 9원 또는 10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이다.

본 발명의 제5 양상(양상 e)에서, Het는 R3- 및 R4-치환된 피리딘인데, 여기서 R3은 1-4C-알킬 또는 할로젠이고 R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠이거나, 또는 특히 R3은 1-4C-알킬 또는 할로젠이고 R4는 할로젠이다.

본 발명의 제6 양상(양상 f)에서,

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노, 페닐, 디메틸아미노, 포르밀, 아세틸 또는 카르복실임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 티오페닐 라디칼이거나,

또는 Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤족사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴, 또는 벤즈이미다졸릴 라디칼이다.

본 발명의 제7 양상(양상 g)에서,

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노 또는 페닐임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 티오페닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 인돌릴, 벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤족사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 또는 벤즈이미다졸릴 라디칼이다.

본 발명의 제8 양상(양상 h)에서,

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸, 염소, 시아노 또는 페닐임) 및/또는 R4(여기서, R4는 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 티오펜릴 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 인돌릴 또는 벤즈이미다졸 라디칼이다.

본 발명의 제9 양상(양상 i)에서,

특정 양상 a에 따른 Het1 라디칼은 예컨대 R3- 및 R4-치환된 피리디닐을 포함하거나; 또는 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되고 티오펜릴, 푸라닐, 피롤릴, 이소살리실릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤족사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 및 피리미디닐, 및 벤즈이미다졸릴을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 제10 양상(양상 j)에서, 특정 양상 a에 따른 더 상세한 예시적 Het1 라디칼로서는 예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 3-메틸-티오펜-2-일, 4-메틸-티오펜-2-일, 5-메틸-티오펜-2-일, 5-에틸-티오펜-2-일, 4-메틸-푸란-2-일, 5-메틸-푸란-2-일, 5-페닐-티오펜-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 벤족사졸-5-일, 벤즈티아졸-5-일, 1-메틸-인돌-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 6-트리플루오로메틸-인돌-2-일, 7-트리플루오로메틸-인돌-2-일, 5-메톡시-인돌-2-일, 1H-피롤-2-일, 피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-8-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 5-시아노-티오펜-2-일, 5-카르복시-티오펜-2-일, 3-카르복시-티오펜-2-일, 5-디메틸아미노-티오펜-2-일, 2-아세틸-티오펜-3-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 3,5-디메틸이소살리실-4-일, 4-클로로-티오펜-2-일, 5-클로로-티오펜-2-일, 2-클로로-3-플루오로-피리딘-4-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2,3-디클로로-피리딘-4-일, 3,5-디플루오로-피리딘-4-일, 2,6-디클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-6-메틸-피리딘-3-일, 6-플루오로-2-메틸-피리딘-3-일, 6-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일, 6-클로로-5-메틸-피리딘-3-일, 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-일, 5,6-디플루오로-인돌-2-일, 또는 5-클로로-인돌-2-일, 및 벤즈이미다졸-2-일 또는 5-메틸-벤즈이미다졸-2-일이 거론될 수 있다.

본 발명의 제11 양상(양상 k)에서, 특정 양상 a에 따른 더 상세한 예시적 Het1 라디칼로서는 예컨대 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 벤족사졸-5-일, 벤즈티아졸-5-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-피롤-2-일, 피라졸-4-일, 이미다졸-4-일, 피리미딘-5-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-8-일, 이소퀴놀린-4-일 또는 이소퀴놀린-5-일, 및 벤즈이미다졸-2-일 또는 5-메틸-벤즈이미다졸-2-일을 거론할 수 있다.

치환에 따른 본 발명 화합물의 적당한 염은 모든 산 부가염 또는 염기로 얻어지는 모든 염이다. 제약에 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 무기 및 유기 산 및 염기를 특히 거론할 수 있다. 한편으로는, 1가 또는 다가 산이 관여하는가와 어떤 염이 바람직한가에 따라 염 제조에서 동물비 또는 상이한 비율로 사용되는 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 시트르산, D-글루콘산, 벤조산, 2-(4-히드록시벤조일)벤조산, 부티르산, 설포살리실산, 말레산, 라우르산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 옥살산, 타르타르산, 엠본산, 스테아르산, 톨루엔설포산, 메탄설포산 또는 3-히드록시-2-나프토산과 같은 산을 사용한 수불용성, 특히 수용성 산 부가염이 적당하다.

다른 한편으로, 치환에 따라 염기를 사용한 염도 적당하다. 염기를 사용한 염의 예로서는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 티탄, 암모늄, 메글루민 또는 구아니딘염이 거론되며, 상기 염기도 역시 동물비 또는 상이한 비율로 염 제조에서 사용된다.

공업적 규모로 본 발명 화합물의 제조 동안 공정 생성물로서 얻어질 수 있는 약리학적으로 허용 가능한 염은 당업자에 공지된 방법으로 약리학적으로 허용 가능한 염으로 전환된다.

전문 지식에 따르면, 본 발명 화합물 및 이들의 염은 예컨대 결정형으로 분리될 때 다양한 양의 용매를 함유할 수 있다. 따라서, 모든 용매, 특히 본 발명 화합물의 모든 수화물 뿐만 아니라 모든 용매, 특히 본 발명 화합물의 염의 모든 수화물이 본 발명 범위에 포함된다.

당업자라면 전문 지식에 기초하여 본 발명 화합물은 융합 이미다조 고리에 대하여 상이한 호변체형, 예컨대 1-H형 또는 바람직하게는 3-H형으로 존재할 수 있음을 알 것이다. 본 발명은 순수한 형태의 또는 임의의 혼합비로 모든 가능한 호변체를 포함한다. 특히 본 발명은 순수한 1-H- 및 바람직하게는 3-H-호변체 및 이들의 임의의 혼합물을 포함한다.

본 발명에 따른 구체예(구체예 a)는

R1이 1-4C-알콕시, 특히 메톡시이고,

A가 1-4C-알킬렌, 특히 에틸렌이며,

R2가 할로젠, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 특히 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠임)에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼인 화학식 I의 화합물(단, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘 제외)과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

더 거론할 가치가 있는 구체예 a에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노, 페닐, 디메틸아미노, 포르밀, 아세틸 또는 카르복실임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 플루오르, 1-4C-알콕시 또는 카르복실임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬 또는 염소임)에 의하여 임의 치환되고 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1이 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물(단, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘 제외)과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염이다.

특히 거론할 가치가 있는 구체예 a에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노 또는 페닐임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 플루오르 또는 1-4C-알콕시임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬 또는 염소임)에 의하여 임의 치환되고 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1이 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물(단, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘 제외)과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염이다.

더 특히 거론할 가치가 있는 구체예 a에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸, 염소, 시아노 또는 페닐임) 및/또는 R4(여기서, R4는 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸, 염소, 플루오르 또는 메톡시임) 및/또는 R4(여기서, R4는 메틸 또는 염소임)에 의하여 임의 치환되고 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1이 인돌릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물(단, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘 제외)과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염이다.

강조되는 구체예 a에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 티오펜, 푸라닐, 피리딜 또는 인돌릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물(단, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘 제외)과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염이다.

본 발명에 따른 추가의 구체예(구체예 b)는

R1이 1-4C-알콕시, 특히 메톡시이고,

A가 1-4C-알킬렌, 특히 에틸렌이며,

R2가 할로젠, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 특히 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시임) 및/또는 R4(여기서, R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠임)에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼인데, 단 Het1은 피리딜이 아니고, Het1은 R5(여기서, R5는 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딜이 아닌 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 추가의 구체예(구체예 c)는

R1이 1-4C-알콕시, 특히 메톡시이고,

A가 1-4C-알킬렌, 특히 에틸렌이며,

R2가 할로젠, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 특히 수소이고,

Het1이 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로아릴 (헤테로방향족) 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합 이환식 9원 또는 10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이거나, 또는

(여기서, R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시이고, R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠임)

Het는 R3- 및 R4-치환된 피리딜(여기서, R3은 1-4C-알킬 또는 할로젠이고 R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠이거나, 또는 R3이 1-4C-알킬 또는 할로젠이고 R4는 할로젠임)인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

거론할 가치가 있는 구체예 c에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3 및/또는 R4(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노, 페닐, 디메틸아미노, 포르밀, 아세틸 또는 카르복실이고, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het이 R3- 및 R4-치환된 피리딜 라디칼(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소 또는 플루오르이고, R4는 염소임)이거나, 또는

Het1이 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조자일로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

더 거론할 가치가 있는 구체예 c에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3 및/또는 R4(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소, 시아노 또는 페닐이고, R4는 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het이 R3- 및 R4-치환된 피리딜 라디칼(여기서, R3은 1-4C-알킬, 염소 또는 플루오르이고, R4는 염소임)이거나, 또는



Het1이 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤족사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

특히 거론할 가치가 있는 구체예 c에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3 및/또는 R4(여기서, R3은 메틸, 염소, 시아노 또는 페닐이고, R4는 메틸임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되며 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤족사로일, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴 또는 이소퀴놀릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

더욱 특히 거론할 가치가 있는 구체예 c에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3 및/또는 R4(여기서, R3은 메틸, 염소, 시아노 또는 페닐이고, R4는 메틸임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되며 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 인돌릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

강조되는 구체예 c에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 티오펜, 푸라닐 또는 인돌릴 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 추가의 구체예(구체예 d)는

R1이 1-4C-알콕시, 특히 메톡시이고,

A가 1-4C-알킬렌, 특히 에틸렌이며,

R2가 할로젠, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 특히 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3에 의하여 임의 치환되고 피리딜 라디칼(여기서, R3은 1-4C-알킬임)이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하고 벤젠 고리를 함유하는 이환식 융합 9-원 불포화 헤테로아릴 라디칼, 예컨대 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

언급할 가치가 있는 구체예 d에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1이 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1이 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되고, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐 라디칼인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

더 언급할 가치가 있는 구체예 d에 따른 화합물은

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소이고,

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되며 티오펜-2-일 또는 티오펜-3-일이거나, 또는

Het1이 푸란-2-일 또는 푸란-3-일이거나, 또는

Het1이 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이거나, 또는

Het1이 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 벤즈이미다졸릴, 예컨대 벤즈이미다졸-2-일이거나, 또는

Het1이 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐, 예컨대 인돌-5-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 벤조티오펜-2-일 또는 벤조티오펜-3-일인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 추가의 구체예(구체예 e)는

R1이 1-4C-알콕시이고,

A가 1-4C-알킬렌이며,

R2가 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1이 피리딜 또는 R3(여기서, R3은 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딜이며,

2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘은 아닌 것은 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 구체예 e의 제1 하위 구체예는

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소 또는 메틸이고,

Het1이 피리딘-2-일 또는 피리딘-4-일인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 구체예 e의 제2 하위 구체예는

R1이 메톡시이고,

A가 에틸렌이며,

R2가 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1이 R3(R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 치환된 피리딘인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명에 따른 구체예 e의 제3 하위 구체예는

R1이 1-4C-알콕시이고,

A가 1-4C-알킬렌이며,

R2가 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1이 R3(R3은 할로젠 또는 1-4C-알킬임)에 의하여 치환된 피리딘인 것인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염을 포함한다.

본 발명 화합물의 특정 구체예는 R1이 메톡시인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명 화합물의 또다른 특정 구체예는 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

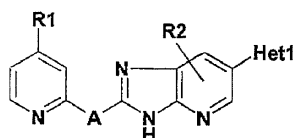
본 발명 화합물의 또다른 특정 구체예는 R2가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명 화합물의 또다른 특정 구체예는 R1이 메톡시이고 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명 화합물의 또다른 특정 구체예는 R1이 메톡시이고 A가 에틸렌이며 R2가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명 화합물의 또다른 특정 구체예는 하기 화학식 Ia의 화합물을 포함한다:

화학식 Ia



상기 화학식에서, Het1 부분은 이미다조피리딘 고리의 6-의치에 결합된다.

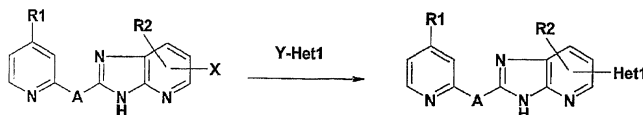
본 발명 화합물의 또다른 특정 구체에는 R1이 메톡시이고, A이 에틸렌이며, R2가 수소이고, Het1이 이미다조피리딘 고리의 6-위치에 결합되는 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명 화합물의 또다른 특별한 구체에는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 상기 식에서, R1은 메톡시이고, A는 에틸렌이며, R2는 할로젠이고, Het1은 이미다조피리딘 고리의 6-위치에 결합되고 피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 3-플루오로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-4-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-3-일, 4-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-3-일, 2-메틸-피리딘-4-일, 3-메틸-피리딘-4-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-피리딘-3-일 or 6-메톡시-피리딘-3-일인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 도시되고 하기 개시된 바와 같이 또는 하기 실시예에 예로 개시된 바와 같이 또는 이와 유사하거나 비슷하게 얻을 수 있다.

따라서, 하기 반응식 1에 도시된 바와 같이, 화학식 II(여기서, R1, R2 및 A는 상기 주어진 의미이고, X는 적절한 이탈기, 바람직하게는 브롬 또는 특히 요오드임)의 화합물을 보론산 에스테르(예컨대, 피나콜 에스테르) 또는 특히 화학식 Y-Het1(여기서, Het1은 상기와 동일한 의미이고 Y는 보론산기 또는 보론산 에스테르기임)의 보론산과 적절한 스즈키 반응 조건 하에서 반응시켜 화학식 I(여기서, R1, R2, A 및 Het1은 상기한 바와 같음)의 화합물을 얻는다. .

반응식 1



더 상세하게는, 언급한 스즈키 반응은 전이 금속 촉매, 예컨대 니켈 촉매, 또는 특히 팔라듐 촉매(예, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 특히 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) 및 임의로 염화리튬의 존재 하에, 유기 염기(예, 트리에틸아민) 또는 바람직하게는 무기 염기(예, 수산화칼륨, 수산화탈륨, 이탄산나트륨, 탄산세슘, 불화세슘 또는 탄산칼륨)를 이용하여, 단독 유기 용매, 예컨대 톨루엔, 벤젠, 디메틸포름아미드 중에서 또는 에테르(예, 디메톡시에탄 또는 특히 디옥산) 또는 알콜 용매 또는 이들의 혼합물 중에서, 또는 바람직하게는 유기 용매(특히 디옥산 중) 및 물을 포함하는 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 반응은 20 내지 160°C, 일반적으로 60 내지 130°C 범위의 온도에서, 10 분 내지 5 일 동안, 일반적으로 30 분 내지 24 시간, 또는 48 시간 내지 70 분 동안 수행한다. 유리하게는, 사용한 용매를 탈기하고, 반응은 반응 가스 하에 수행한다.

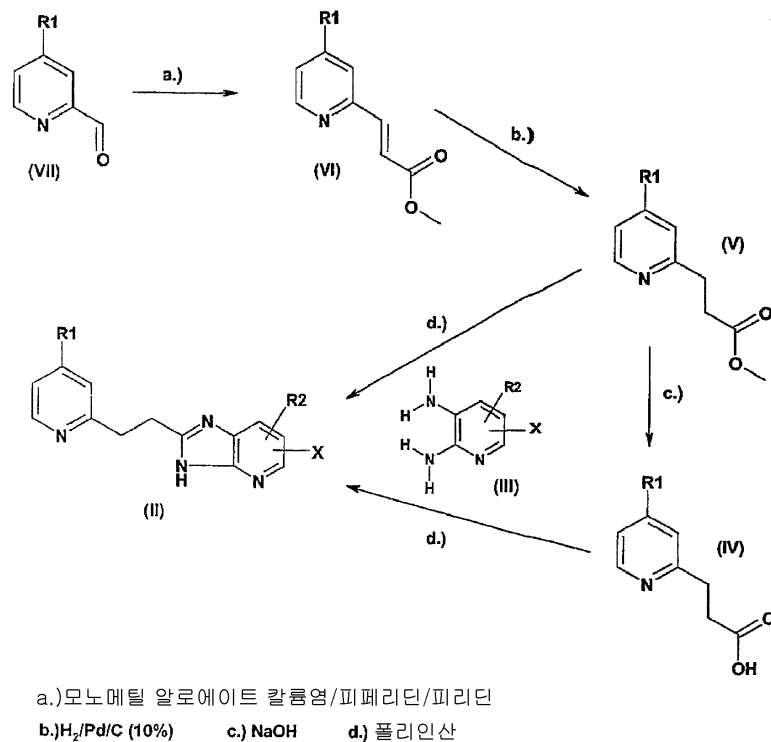
스즈키 반응은 예컨대 *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4467, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1372 또는 *Heterocycles* 1992,34, 1395에 개시되어 있다. 보론산 및 아릴 할라이드 간의 스즈키 교차커플링에 대한 일반적인 고찰은 문헌[Miyaura, N; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457]에서 찾아볼 수 있다.

화학식 Y-Het1(여기서, Y 및 Het1은 상기 의미임)의 보론산 또는 보론산 에스테르는 공지(예컨대 구입 가능)되어 있거나 또는 공지된 화합물과 유사하거나 비슷한 업계에 공지된 방법으로 얻을 수 있다.

화학식 II(여기서, R1, R2, X 및 A는 상기 개시된 바와 같음)는 하기 반응식 2에 도시되고 및/또는 하기 실시예에 개시된 바와 같이 또는 이와 유사 또는 비슷하게 얻을 수 있다.

반응식 2에, 화학식 II(여기서, R1, R2 및 X는 상기 개시된 바와 같으며 A는 에틸렌임)의 화합물의 합성을 예시적으로 개시한다.

## 반응식 2



화학식 VII의 화합물의 2-위치에서 탄소쇄는 예컨대 (말론산 유도체와의) 축합 및 이어서 수소화 반응에 의하여 연장된다. 대안적으로, 탄소쇄는 Wittig 반응 및 이어서 수소화 반응을 사용하여 연장될 수 있다.

메틸3-(4-(1-4C)-알콕시피리딘-2-일)프로피오네이트(화학식 V의 화합물) 또는 해당 산(화학식 IV의 화합물)은 2,3-디아미노피리딘 유도체(화학식 III의 화합물)로 전환되어 소정 화학식 II의 화합물을 생성시킨다.

4-메톡시-피리딘-2-카르브알데히드(화학식 VII의 화합물)의 합성은 예컨대 문헌[Ashimori et al, *Chem Pharm Bull* 38, 2446-2458 (1990)]에 개시되어 있다.

화학식 VII의 화합물은 또한 1-4C-알콕시기에 의한 니트로기의 교환에 의하여 구입 가능한 4-니트로-2-피콜린-N-옥사이드로부터 출발하여 제조할 수 있다, 생성되는 4-(1-4C)-알콕시-2-피콜린-N-옥사이드는 이후 재배열 및 산화 단계를 통하여 4-(1-4C)-알콕시-피리딘-2-카르브알데히드(화학식 VII의 화합물)로 전환된다.

3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산(화학식 IV의 화합물)의 합성은 출발 화합물 문단에 개시되어 있다.

화학식 III(여기서, R2 및 X는 상기 개시되어 있음)의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지된 방법 또는 업계 공지된 화합물과 유사 또는 비슷하게 제조할 수 있다.

임의로, 화학식 I의 화합물은 이의 염으로 전환시킬 수 있거나, 또는 임의로 화학식 I의 화합물의 염은 유리 화합물로 전환시킬 수 있다. 해당 공정은 당업자에게 공지되어 있다.

화학식 I의 화합물은 예컨대, 메탄올 중 과산화수소를 이용하여 또는 디클로로메탄 중 m-클로로퍼옥시벤조산을 이용하여, 임의로 이의 N-옥시드로 전환시킬 수 있다. 당업자는 전문가적 지식에 기초하여 N-산화를 수행하는데 특정하게 필요한 반응 조건을 잘 알고 있을 것이다.

출발 화합물 또는 중간 화합물 상에 다수의 반응 중심이 존재하는 경우, 소정의 반응 중심에서 특이적으로 반응을 진행시키기 위해, 보호기에 의해 일시적으로 1 이상의 반응 중심을 차단할 필요가 있음은 당업자에게 공지되어 있다. 다수의 입

증된 보호기의 사용에 대한 상세한 설명은 예컨대 문헌[T. Greene and P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"(John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3<sup>rd</sup> Ed. 또는 P. Kocienski, "Protecting Groups(Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group"(Thieme Medical Publishers, 2000)]에서 찾을 수 있다.

본 발명에 따른 물질은 예컨대 진공 하의 용매의 증류 제거 및 적절한 용매로부터 얻은 잔류물의 결정화, 또는 적절한 지지체 물질 상에서의 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상적인 정제 방법 중 하나를 이용한 처리와 같이 그 자체로 공지된 방식으로 분리 및 정제한다.

염은 소정의 산을 함유하거나 또는 소정이 산이 나중에 첨가되는 적절한 용매(예컨대 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 염소화 탄화수소, 예컨대 염화메틸렌 또는 클로로포름, 또는 저분자량 지방족 알콜, 예컨대 에탄올, 이소프로판올)에 유리 화합물을 용해시켜 얻는다. 염은 여과, 재침전, 부가염을 위한 비용매로의 침전 또는 용매 증발에 의해 얻는다. 얻어진 염은 염기화에 의해, 염으로 전환될 수 있는 유리 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 방식으로, 약리적으로 허용 불가능한 염은 약리적 허용염으로 전환시킬 수 있다.

적절하게는, 본 발명에서 언급한 전환은 예컨대 하기 실시예에서 예로서 기재한 방식으로, 당업자에게 그 자체로 익숙한 방법과 유사하게 하여 수행할 수 있다.

당업자는 전문가적 지식에 기초하여, 그리고 본 발명의 설명 부분에 예시되고 기재된 합성 경로에 기초하여, 본 발명에 따른 화합물의 다른 가능한 합성 경로를 어떻게 찾는지를 알고 있다. 다른 가능한 모든 합성 경로도 본 발명의 일부이다.

본 발명을 상세히 설명하였지만, 본 발명의 범위는 기재한 특성 또는 구체예에 한정되지 않는다. 당업자는 청구 범위에 정의된 바의 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않는 한, 당업계 공지의 지식에 기초하고/하거나 특히 본 발명의 개시(명백한 개시, 암시적인 개시 또는 고유한 개시)에 기초하여, 기재한 발명에 대한 변경, 유추, 변형, 유도, 유사 및 적응이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

하기 실시예에는 본 발명을 더욱 상세히 예시하지만, 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 물론, 제조 방법을 명시적으로 기재하지 않은 본 발명에 따른 추가의 화합물은 통상적인 제조 방법 및 공정 기법을 이용하여, 당업자에게 공지된 방식으로 또는 이와 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

실시예에서 언급되는 화합물 뿐 아니라 이의 염 또는 염-유리 형태는 본 발명의 바람직한 화합물이다.

실시예에 있어서, m.p는 용융점을, h는 시간을, d는 일, min는 분, TLC는 박막 크로마토그래피를, R<sub>f</sub>는 체류 인자를, MS는 질량 스펙트럼을, M은 분자 이온을 나타내며, 기타 약자는 당업자에게 그 자체로 통상적인 의미를 갖는다.

## 실시예

### 최종 생성물

#### 1. 6-푸란-2-일-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

0.76 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.45 g의 2-푸라닐보론산을 30 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 26 ml의 탈기수 중 0.55 g의 탄산칼륨 및 0.17 g의 염화리튬의 용액 및 0.23 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 24 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가하고 pH를 7로 조절한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 고온의 톨루엔에 용해시킨다. 냉각 및 소부피의 디에틸에테르 첨가 후, 형성된 침전물을 분리하고 진공에서 건조시킨다. 이로써 0.445 g의 표제 화합물(융점 147~148°C)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 321.3 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

#### 2. 6-푸란-3-일-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

0.57 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.25 g의 2-푸라닐보론산을 12 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 8 ml의 탈기수 중 0.415 g의 탄산칼륨 및 0.13 g의 염화리튬의

용액 및 0.17 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 20 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가하고 pH를 7로 조절한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 고온의 톨루엔으로부터 결정화시킨다. 이로써 0.35 g의 표제 화합물(융점 193~194℃)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 321.3 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

### 3. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-4-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

0.38 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.31 g의 2-(4-피리딜)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 5 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 5 ml의 탈기수 중 0.276 g의 탄산칼륨 및 0.085 g의 염화리튬의 용액 및 0.115 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 24 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼(디클로로메탄/메탄올 25-15:1 + 1% NH<sub>4</sub>OH) 상에서 크로마토그래피 분리한다. 크로마토그래피 순수 분획을 농축하고 아세토니트릴로부터 결정화하여 0.16 g의 표제 화합물(융점 237~238℃)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 332.2 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

### 4. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(티오펜-2-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

0.38 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.192 g의 2-티오펜보론산을 16 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 13 ml의 탈기수 중 0.276 g의 탄산칼륨 및 0.85 g의 염화리튬의 용액 및 0.115 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 18 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가하고 pH를 7로 조절한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트/아세토니트릴(2:1)로부터 그리고 최종적으로는 1-프로판올로부터 결정화시킨다. 이로써 0.185 g의 표제 화합물(융점 132~133℃)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 337.3 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

### 5. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(티오펜-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

0.38 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.192 g의 3-티오펜보론산을 16 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 13 ml의 탈기수 중 0.276 g의 탄산칼륨 및 0.85 g의 염화리튬의 용액 및 0.115 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 18 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가하고 pH를 7로 조절한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 1-프로판올로부터 결정화시킨다. 이로써 0.205 g의 표제 화합물(융점 154~155℃)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 337.3 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

### 6. 6-(1H-인돌-5-일)-2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

0.76 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1) 및 0.483 g의 5-인돌보론산을 13 ml의 탈기한 디옥산에 용해시킨다. 이후, 13 ml의 탈기수 중 0.55 g의 탄산칼륨 및 0.17 g의 염화리튬의 용액 및 0.23 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가한다. N<sub>2</sub>하에 24 시간 동안 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고 물을 첨가한 후, 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼(디클로로메탄/메탄올 25-15:1) 상에서 크로마토그래피 분리한다. 크로마토그래피 순수 분획을 농축하고 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 0.55 g의 표제 화합물(융점 241~242℃)을 얻는다. 질량 스펙트럼은 370.3 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 보인다.

적절한 출발 화합물, 예컨대 하기하는 화합물 A1, 및 당업자에 공지된 방법으로 또는 본원에 개시된 바와 유사 또는 비슷하게 제조할 수 있는 적절한 보론산 또는 보론산 에스테르 유도체로부터 출발하여, 상기 실시예의 예를 통해 개시된 바와 같은 절차에 따라 또는 이와 유사 또는 비슷하게 하기 화합물들을 얻을 수 있다.

### 7. 6-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O; MW: 계산: 370.42

MS: 측정: 371.3(MH<sup>+</sup>)

**8. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O; MW: 계산: 384.44

MS: 측정: 385.3(MH<sup>+</sup>)

**9. 6-벤조[b]티오펜-3-일-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O S; MW: 계산: 386.48

MS: 측정: 387.3 (MH<sup>+</sup>)

**10. 6-벤조푸란-2-일-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; MW: 계산: 370.41

MS: 측정: 371.3(MH<sup>+</sup>)

**11. 6-벤조[b]티오펜-2-일-2-2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O S; MW: 계산: 386.48

MS: 측정: 387.3(MH<sup>+</sup>)

**12. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O S; MW: 계산: 350.45

MS: 측정: 351.2(MH<sup>+</sup>)

**13. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-(5-페닐-티오펜-2-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

EF: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O S; MW: 계산: 412.52

MS: 측정: 413.3(MH<sup>+</sup>)

**출발 물질**

**A1. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-요오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

교반하면서, 8.06 g의 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산(출발 물질 B1), 9.5 g의 2,3-디아미노-5-요오도피리딘 (Cugola et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 2749-2754 (1996)) 및 150 g의 폴리인산(PPA)의 혼합물을 22 시간 동안 140°C로 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 약 1000 ml의 빙수에 부은 다음 6N의 수산화나트륨 수용액을 사용하여 중화한다 (pH 7-8). 혼합물을 에틸 아세테이트로 4회 추출하고, 합한 유기 상을 건조 증발시킨다. 잔류물을 먼저 에틸 아세테이트로부터, 이어서 메탄올로부터 결정화하여 9.4 g의 표제 화합물을 얻은 베이지색 분말(융점 207-208°C)로서 얻는다. 질량 스펙트럼은 381.2 Da에서 분자 피크 MH<sup>+</sup>를 나타낸다.



**B1. 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산**

41.95 g의 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피오네이트(출발 물질 C1)를 700 ml의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 217 ml의 1N 수산화나트륨 용액을 첨가한다. 출발 물질이 더이상 검출되지 않을 때까지(TLC) 혼합물을 RT에서 교반한다. 217 ml의 1N 염산을 사용하여 혼합물을 중화하고, 건조 증발시키고, 고도의 진공하에서 건조시킨다. 무색의 잔류물을 분쇄하고 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 4회 추출한다. 합한 추출물을 건조 증발시킨다. 이로써 33.2 g의 표제 화합물을 무색의 분말(융점 131-132°C)로서 얻는다. 질량 스펙트럼은 182 Da에서 분자 피크  $MH^+$ 를 나타낸다.

**C1. 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피오네이트**

출발 물질이 사라질 때까지(TLC) 600 ml의 메탄올 중 43.1 g의 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트(출발 물질 D1)를 3.0 g의 Pd/C(10% 강도) 상에서 수소화한다. 촉매를 여과한 다음, 혼합물을 농축시키고, 고도의 진공하에서 건조시킨다. 이로써 41.95 g의 표제 화합물을 담황색 오일로서 얻는다. 질량 스펙트럼은 196 Da에서 분자 피크  $MH^+$ 를 나타낸다.

**D1. 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트**

700 ml의 피리딘 중 45 g의 4-메톡시피리딘-2-카르브알데히드(Ashimori et al., Chem. Pharm. Bull. 38, 2446-2458 (1990)), 75.80 g의 피리딘 히드로클로라이드, 102.45 g의 모노메틸 말로네이트 칼륨염 및 4.1 ml의 피페리딘의 혼합물을 교반하면서 120°C까지 서서히 가열한다. 기체 방출이 개시되었을 때, 가열원을 일시적으로 제거하여 반응이 지나치게 격렬해지는 것을 막는다. 반응이 진정되었을 때, 혼합물을 추가로 2.5 시간 동안 120°C에서 교반한 다음, 감압하에 피리딘을 증류 제거한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/물 사이로 분할하고 유기 상을 물로 세척하고 건조시킨다. 농축 후 얻어지는 잔류물을, 에틸 아세테이트/석유 에테르 2:1을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 분석한다. 이로써, 처음에 43.2 g의 표제 화합물이 황색 오일로 얻어지며, 이것은 정지시 결정화된 다음 80~82°C의 융점을 나타낸다. 질량 스펙트럼은 194 Da에서 분자 피크  $MH^+$ 를 나타낸다.

**상업상 이용성**

본 발명에 따른 화합물은 상업적으로 유용하게 하는 가치있는 약리적 특성들을 갖는다. 본 발명에 따른 화합물은 효소 유도성 산화질소 합성효소의 선택적 억제제이다. 산화질소 합성효소(NO-합성효소, NOS)는 아미노산 아르기닌으로부터 시트룰린 및 NO를 생성시키는 효소이다. 아르기닌 결핍 또는 테트라히드로바이오 단백질 결핍과 같은 특정 병리생리학적인 상황에 있어서, NO 대신 또는 NO와 함께 NO-합성효소로부터  $O_2$ 가 생성되는 것은 보고되어 있다. NO는 포유동물 및 인간을 비롯한 대부분의 생 유기체에서 신호전달 분자로서 오랫동안 공지되어 있다. NO의 가장 중요한 작용은 이의 민무늬근 이완 활성인데, 이는 가용성 구아닐레이트 시클라아제의 활성화에 의해 분자 수준 상에서 일어난다. 최근 몇 년 동안, 다수의 다른 효소가 NO 또는 NO의 반응 산물에 의해 조절되는 것으로 밝혀졌다. 2가지 부류로 나뉘어지고, 생리 작용 및 분자 특성에서 상이한 3개의 아이소형(isoform)의 NO-합성효소가 존재한다. 구성적 NO-합성효소로 알려진 제1 부류는 내피 NO-합성효소 및 신경 NO-합성효소로 구성된다. 양쪽 동종효소 모두 다양한 세포 유형으로 구성 발현되지만, 혈관벽(따라서, 내피 NO-합성효소, eNOS 또는 NOS-III로 지칭됨)의 내피 세포 또는 신경 세포(따라서, 신경 NO-합성효소, nNOS 또는 NOS-I로 지칭됨)에서 가장 많이 나타난다. 이들 두개의 효소의 활성화는 세포내 유리  $Ca^{2+}$  농도의 일과성 증가에 의해 생성되는  $Ca^{2+}$ /칼모둘린에 따라 달라진다. 구성적 아이소형의 활성화는 세포 또는 조직의 NO 농도를 나노몰 단위로 만드는 산화질소의 일과성 파열을 초래한다. 내피 아이소형은 혈압의 생리 조절에 관여한다. 신경 아이소형으로부터 생성된 NO는 신경전달물질 작용을 하는 것으로 여겨지며, 신경 아이소형은 다른 조절 과정 중에서도 기억 작용(장기 상승작용)에 관여한다.

구성적 아이소형과 대조적으로, 제2 부류의 유일한 구성원인 유도성 NO-합성효소(iNOS, NOS-II)의 활성화는 iNOS-촉진자의 전사 활동에 의해 수행된다. 염증강화(proinflammatory) 자극은 세포내  $Ca^{2+}$ -농도의 증가 없이 촉매 활성을 갖는 유도성 NO-합성효소에 대한 유전자의 전사를 초래한다. 유도성 NO-합성효소의 긴 반감기 및 조절되지 않은 효소 활성화로 인해, 높은 마이크로몰 농도의 NO가 더 긴 기간 동안 생성된다. 이러한 높은 NO-농도는 단독으로 또는  $O_2^-$ 와 같은 다른 반응성 라디칼과 협력하여 세포독성을 갖는다. 따라서, 미생물 감염의 경우, iNOS는 조기 비특정 면역 반응 동안 대식 세포 및 다른 면역 세포에 의한 세포 사멸에 관여한다.

다른 것 중에서 유도성 NO-합성효소의 고발현 및 이에 수반되는 높은 NO 또는  $O_2^-$  농도에 특징이 있는 다수의 병리생리학적인 상황이 존재한다. 이러한 높은 NO 농도는 단독으로 또는 다른 라디칼 종과 조합하여 조직 및 기관의 손상을 일으키고, 이러한 병리생리학에 인과적으로 관여함이 밝혀졌다. 염증은 유도성 NO-합성효소를 비롯한 염증강화 효소의 발현에 그 특징이 있기 때문에, 급성 및 만성 염증 과정은 유도성 NO-합성효소의 선택적 억제제의 치료 용도에 유망한 질환이다. 유도성 NO-합성효소로부터 높은 NO-생산성을 갖는 다른 병리생리학으로는 다양한 형태의 쇼크(패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크 및 시토카인-유도성 쇼크)를 들 수 있다. 비선택적인 NO-합성효소 억제제는 구성적 NO-합성효소 아이소형도 동시에 억제하므로 심혈관 및 신경에 부작용을 일으킬 수 있다.

패혈성 쇼크의 생체내 동물 모델에서 NO-스캐빈저에 의한 순환 혈장 NO-수준의 감소 또는 유도성 NO-합성효소의 억제로 전신 혈압이 복원되고, 기관 손상을 감소되며, 생존이 증가되는 것으로 밝혀졌다[문헌(deAngelo Exp. Opin. Pharmacother. 19-29, 1999; Redl et al. Shock 8, Suppl. 51, 1997; Strand et al. Crit. Care Med. 26, 1490-1499, 1998)]. 패혈성 쇼크 중 NO 생성의 증가는 심억제 및 심근 기능장애에 기여하는 것으로 밝혀졌다[문헌(Sun et al. J. Mol. Cell Cardio. 30, 989-997, 1998)]. 또한, NO-합성효소 억제제의 존재 하에 좌측 전방 관상 동맥의 폐색 후 경색 정도가 감소함을 입증하는 보고도 있다[문헌(Wang et al. Am. J. Hypertens. 12, 74-182, 1999)]. 인간의 심근병증 및 심근염에서 상당한 유도성 NO-합성효소 활성이 확인되는데, 이는 이러한 병리생리학에 있어 NO가 적어도 부분적으로 확장 및 수축성 부전의 원인이 된다는 가설을 뒷받침한다[문헌(de Belder et al. Br. Heart. J. 4, 426-430, 1995)].

급성 또는 만성 염증의 동물 모델에 있어서, 아이소형-선택적 또는 비선택적 억제제 또는 유전자 노크 아웃(genetic knock out)에 의한 유도성 NO-합성효소의 차단은 치료 결과를 개선시킨다. 실험적 관절염[문헌(Connor et al. Eur. J. Pharmacol. 273, 15-24, 1995)] 및 골관절염[문헌(Pelletier et al. Arthritis & Rheum. 41, 1275-1286, 1998)], 위장관의 실험적 염증[문헌(Zingarelli et al. Gut 45, 199-209, 1999)], 실험적 사구체신염[문헌(Narita et al. Lab. Invest. 72, 17-24, 1995)], 실험적 당뇨병[문헌(Corbett et al. PNAS 90, 8992-8995, 1993)], LPS-유도성 실험적 폐 손상은 유도성 NO-합성효소의 억제에 의해 또는 iNOS-노크 아웃 마우스에서 감소된다[문헌(Kristof et al. Am. J. Crit. Care. Med. 158, 1883-1889, 1998)]. 유도성 NO-합성효소 유도된 NO 또는  $O_2^-$ 의 병리생리학적 역할은 천식, 기관지염 및 COPD와 같은 만성 염증성 질환에서도 논의되고 있다.

또한, MPTP-유도성 파킨슨병, 아밀로이드 펩티드 유도성 알츠하이머병[문헌(Ishii et al., FASEB J. 14, 1485-1489, 2000), 말로네이트 유도성 헌팅턴병[문헌(Connop et al. Neuropharmacol. 35, 459-465, 1996)], 실험적 뇌막염[문헌(Korytko & Boje Neuropharmacol. 35, 231-237, 1996)] 및 실험적 뇌염[문헌(Parkinson et al. J. Mol. Med. 75, 174-186, 1997)]과 같은 CNS의 신경퇴화 질환의 모델에서, NO 및 유도성 NO-합성효소의 원인적인 참가가 밝혀졌다.

증가된 iNOS 발현이 AIDS 희생자의 뇌에서 확인되었으므로, AIDS 관련 치매에서 iNOS의 역할을 추측하는 것은 타당하다[문헌(Bagasra et al. J. Neurovirol. 3 153-167, 1997)].

다른 연구들은 다발성 경화증의 특성인 소교세포 의존성 원발성 탈수초화의 잠재적 매개체로서 산화질소를 포함시켰다[문헌(Parkinson et al. J. Mol. Med. 75, 174-186, 1997)].

유도성 NO-합성효소의 수반 발현을 나타내는 염증 반응은 또한 대뇌 허혈 및 재관류 중에 발생한다[문헌(Iadecola et al. Stroke 27, 1373-1380, 1996)]. 침윤성 중성구로부터  $O_2^-$ 와 함께 생성되는 NO는 세포 및 기관 손상의 원인이 되는 것으로 여겨진다.

또한, 외상 뇌 손상 모델에서[문헌(Mesenge et al. J. Neurotrauma 13, 209-214, 1996; Wada et al. Neurosurgery 43, 1427-1436, 1998), NO-합성효소 억제제는 보호 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 유도성 NO-합성효소의 조절 역할이 다양한 종양 세포주에서 보고되었다[문헌(Tozer & Everett Clin Oncol. 9, 357-264, 1997)].

이들의 유도성 NO-합성효소-억제 특성으로 인해, 본 발명의 화합물은 유도성 NO-합성효소의 활성 증가로 인한 과잉의 NO 또는  $O_2^-$ 가 관여하는, 인간 및 가축의 의학 및 치료에 사용할 수 있다. 이들은 하기 질환의 치료 및 예방에 제한 없이 사용할 수 있다:

급성 염증성 질환: 패혈성 쇼크, 패혈증, SIRS, 출혈 쇼크, 시토카인 요법(IL-2, TNF)에 의해 유도된 쇼크 상태, 기관 이식 및 이식 거부, 두부 외상, 급성 폐 손상, ARDS, 일광 화상과 같은 염증성 피부 병태, 포도막염, 녹내장 및 결막염과 같은 염증성 눈 병태.

말초 기관 및 CNS의 만성 염증성 질환: 위장 염증성 질환, 예컨대 크론병, 염증성 창자병, 궤양 대장염, 폐 염증성 질환, 예컨대 천식 및 COPD, 관절 이상, 예컨대 류마티스 관절염, 골관절염 및 통풍 관절염, 심장 이상, 예컨대 심근병증 및 심근염, 죽상 판, 신경성 염증, 피부병, 예컨대 건선, 피부염 및 습진, 당뇨병, 사구체신염; 치매, 예컨대 알츠하이머 유형의 치매, 혈관 치매, 일반 의학 병태로 인한 치매, 예컨대 AIDS, 파킨슨병, 헌팅톤 유도성 치매, ALS, 다발성 경화증; 괴사 혈관염(necrotizing vasculitide), 예컨대 결절다발 동맥염, 혈청병, 베게너 육아종증, 가와사키 증후군; 두통, 예컨대 편두통, 만성 긴장 두통, 군발 두통 및 혈관 두통, 외상후 스트레스성 질환; 통증성 질환, 예컨대 신경성 통증; 심근 및 대뇌 허혈/재관류 손상.

본 발명의 화합물은 또한 산화질소 합성효소를 발현하는 암의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명은 또한 상기한 질병 중 하나를 앓고 있는 인간을 비롯한 포유동물의 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법은 본 발명에 따른 1 이상의 화합물의 치료적으로 활성이 있고, 약리적으로 유효하며, 허용가능한 양을 질병을 앓는 포유동물에게 투여하는 것에 특징이 있다.

본 발명은 또한 질병, 특히 상기한 질병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의, 상기한 질병의 치료 및/또는 예방에 사용하는 약학 조성물의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의, iNOS 억제 활성을 갖는 약학 조성물의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 1 이상의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는, 상기한 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 iNOS 억제 활성을 갖는 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

약학 조성물은 당업자에 그 자체로 공지이고 익숙한 공정에 의해 제조된다. 약학 조성물로서, 본 발명에 따른 화합물(=활성 화합물)은 예컨대 정제, 피복 정제, 캡슐, 캐플릿, 좌약, 패치(예, TTS), 유탁액, 현탁액, 젤 또는 용액과 같은 형태로, 바람직하게는 적절한 약학적 보조제 및/또는 부형제와의 조합으로 하여 이용되고, 활성 화합물 함량은 유리하게는 0.1 내지 95%로 하고, 보조제 및/또는 부형제를 적절히 선택함으로써 활성 화합물 및/또는 소정의 작용 발현에 정확히 맞는 약학적 투여 형태(예, 지연 방출 형태 또는 장용 형태)가 실현될 수 있다.

당업자는 전문가적 지식에 의해 소정의 약학적 체제에 적절한 보조제 또는 부형제를 잘 알고 있다. 용매 이외에도, 젤 형성제, 연고기제 및 예컨대 항산화제, 분산제, 유탁제, 보존제, 용해제, 착색제, 복합체 형성제 또는 투과 촉진제와 같은 기타의 활성 화합물 부형제가 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 약학 조성물의 투여는 당업계에서 사용가능한 일반적으로 허용되는 임의의 형태로 수행할 수 있다. 적절한 투여 형태의 예시적 예는 정맥내, 경구, 코, 비경구, 국소, 경피 및 직장 투여를 포함한다. 경구 및 정맥내 투여가 바람직하다.

호흡 경로 질환의 치료를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연무제(바람직하게는 직경 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ , 유리하게는 2 내지 6  $\mu\text{m}$ 의 고상, 액상 또는 혼합 조성물의 연무제 입자) 형태로 흡입에 의해 투여되는 것이 바람직하다.

연무제 생성은 예컨대, 압력-유도성 제트 분무기 또는 초음파 분무기, 그러나 유리하게는 추진제-유도성 계량 연무제에 의해 또는 흡입 캡슐로부터 미세 활성 화합물을 추진제 없이 투여하여 수행할 수 있다.

사용된 흡입기 체계에 따라, 투여 형태는 활성 화합물 이외에 예컨대 추진제(예, 계량 연무제의 경우 프리젠), 표면활성 물질, 유화제, 안정제, 보존제, 방향제, 충전제(예, 분말 흡입기의 경우 락토오즈)와 같은 필요 부형제, 필요시 기타의 활성 화합물을 추가로 포함한다.

흡입을 목적으로 하여, 환자에게 최대한 적절한 흡입 기술을 이용시, 최적 입자 크기의 연무제가 생성되거나 투여될 수 있는 다수의 장치가 이용가능하다. 유도관(간격판, 확장기) 및 배 모양의 용기(예, Nebulator<sup>R</sup>, Volumatic<sup>R</sup>), 및 계량 연무제 용 퍼퍼 스프레이(Autohaler<sup>R</sup>)를 방출하는 자동 장치의 이용 이외에도, 특히 분말 흡입기의 경우, 활성 화합물의 최적 투여를 달성할 수 있는 장치를 이용시, 다수의 기술적 용액들이 이용가능하다(예, Diskhaler<sup>R</sup>, Rotadisk<sup>R</sup>, Turbohaler<sup>R</sup> 또는 유럽 특허 제0505321호에 개시된 흡입기).

피부병 치료를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 특히 국소용으로 적절한 약학 조성물의 형태로 투여된다. 약학 조성물의 제조를 위해, 본 발명에 따른 화합물(= 활성 화합물)은 바람직하게는 적절한 약학적 보조제와 혼합되어 더 공정을 거쳐 적절한 약학적 제제가 얻어진다. 적절한 약학적 제제는 예컨대 분말, 유탕액, 현탁액, 스프레이, 오일, 연고, 지방성 연고, 크림, 페이스트, 젤 또는 용액이다.

본 발명에 따른 약학 조성물은 그 자체로 공지된 공정에 의해 제조된다. 활성 화합물의 투여는 iNOS 억제제의 통상적인 양에 따라 수행된다. 따라서, 피부병 치료용(연고와 같은) 국소용 형태는 예컨대 0.1 내지 99% 농도의 활성 화합물을 함유한다. 흡입에 의한 투여량은 통상적으로 1 일당 0.1 내지 10 mg이다. 전신 요법(경구 투여)의 경우의 통상적 투여량은 1 일당 0.3 내지 30 mg/kg이고, 정맥 투여의 경우 0.3 내지 30 mg/kg/h이다.

## 생물학적 조사

### 유도성 NO-합성효소 활성의 측정

100 nM 칼모듈린, 226  $\mu$ M CaCl<sub>2</sub>, 477  $\mu$ M MgCl<sub>2</sub>, 5  $\mu$ M 플라빈-아데닌-디뉴클레오티드(FAD), 5  $\mu$ M 플라빈 모노뉴클레오티드(FMN), 0.1 mM NADPH, 7 mM 글루타디온, 10  $\mu$ M BH<sub>4</sub> 및 100 mM HEPES pH 7.2의 존재 하에 100  $\mu$ l의 충부피로, 96-웰 미량역가 F-판(microtiter F-plates)(독일 프리젠하우젠 소재 그레이너사 제품)에서 분석을 수행한다. 효소 억제 실험을 위한 아르기닌 농도는 0.1  $\mu$ M이다. [<sup>3</sup>H] 아르기닌 150000 dpm을 분석 혼합물에 첨가한다. 인간 유도성 NO-합성효소를 함유하는 미정제 세포질 분획 4  $\mu$ g을 첨가하여 효소 반응을 시작하게 하고, 반응 혼합물을 37°C에서 45 내지 60 분 동안 항온 처리한다. 10  $\mu$ l의 2M MES-완충액 pH 5.0를 첨가하여 효소 반응을 중지시킨다. 50  $\mu$ l의 항온 처리 혼합물을, 이미 50  $\mu$ l의 AG-50W-X8 양이온 교환 수지(독일 뮌헨 소재 바이올래드사 제품)를 함유하고 있는 MADP N65 여과 미량역가 판(독일 에쉬본 소재 밀리포어사 제품)에 옮긴다. Na 장입 형태의 수지를 물에 예비-평형형성(pre-equillibration)시키고, 70  $\mu$ l(50  $\mu$ l의 건조 비드에 상당하는 양)를 강하게 교반하면서 8 채널 피펫으로 여과 판상에 피펫팅한다. 50  $\mu$ l의 효소 반응 혼합물을 여과 판 상에 피펫팅한 후, 판을 여과 매니폴드(영국 세퍼톤 소재 포르베어사 제품)에 놓고, 통과한 흐름 물질을 피코 섬광계측 판(미국 코네티컷주 메리덴 소재 패커드사 제품)에 수집한다. 여과 판내 수지를 역시 샘플과 동일한 판에 수집된 75  $\mu$ l의 물(1×50  $\mu$ l 및 1×25  $\mu$ l)로 세척한다. 총 통과 흐름 물질 125  $\mu$ l를 마이크로싯트-40 섬광계측 각테일(Microscint-40 scintillation cocktail)(패커드사 제품)과 혼합하고, 섬광계측 판을 탑실(TopSeal) P-호일(패커드사 제품)로 밀봉한다. 섬광계측 판을 섬광 계수기로 계수한다.

화합물의 유도성 NO-합성효소-억제 효능을 측정하기 위해, 증가된 농도의 억제제를 항온 처리 혼합물에 포함시켰다. 비선형 최소 좌승 연결법(nonlinear least square fitting)에 의해 소정의 농도에서의 억제율(%)로부터 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

본 발명에 따른 화합물에 대해 측정된 대표적인 억제값을 하기 표 A에 기재하는데, 여기서 화합물의 숫자는 실시예의 숫자에 해당한다.

**[표 A]**  
iNOS 활성의 억제 [-logIC<sub>50</sub>으로 측정(mol/l)]

화합물	-logIC <sub>50</sub>
1	7.31
2	7.34
3	7.26
4	7.61
5	7.46

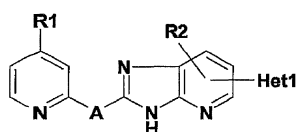
6	7.31
7 내지 13	상기한 이들 실시예의 억제값은 6.61 내지 7.51 범위내에 있다.

## (57) 청구의 범위

## 청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염:

화학식 I



상기 화학식에서,

R1은 1-4C-알콕시이고,

A는 1-4C-알킬렌이며,

R2는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼인데,

여기서, R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시이고,

R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 R3 및/또는 R4에 의하여 임의 치환되며, 각각 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1~3 개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합 이환식 5~10원 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼인데, 여기서 R3은 1-4C-알킬, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 포르밀, 1-4C-알킬카르보닐, 카르복실 또는 1-4C-알콕시이고, R4는 1-4C-알킬 또는 할로젠인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

### 청구항 3.

제1항에 있어서,

R1은 1-4C-알콕시, 예컨대 메톡시이고,

A는 1-4C-알킬렌, 예컨대 에틸렌이며,

R2는 할로젠, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 수소이고,

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되며, 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고 벤젠 고리를 함유하는 융합 이환식 9원 불포화 헤테로아릴 라디칼, 예컨대 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

### 청구항 4.

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되며, 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1은 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 피리딜 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 1-4C-알킬임)에 의하여 임의 치환되며, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐 라디칼인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

### 청구항 5.

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸 또는 페닐임)에 의하여 임의 치환되고, 티오펜-2-일 또는 티오펜-3-일이거나, 또는

Het1은 푸란-2-일 또는 푸란-3-일이거나, 또는

Het1은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되고, 벤즈이미다졸릴, 예컨대 벤즈이미다졸-2-일이거나, 또는

Het1은 인돌릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐, 예컨대 인돌-5-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 벤조티오펜-2-일 또는 벤조티오펜-3-일인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

## 청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘이 아닌 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

## 청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Het1은 피리딜이 아니고, Het1은 R5(여기서, R5는 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딜이 아닌 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

## 청구항 8.

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸, 염소, 시아노 또는 페닐임) 및/또는 R4(여기서, R4는 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 티오펜 라디칼이거나, 또는

Het1은 R3(여기서, R3은 메틸임)에 의하여 임의 치환되고 푸라닐 라디칼이거나, 또는

Het1은 인돌릴 라디칼인, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

## 청구항 9.

제1항에 있어서,

R1은 1-4C-알콕시이고,

A는 1-4C-알킬렌이며,

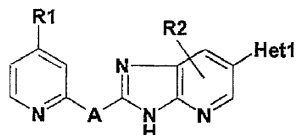
R2는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

Het1은 피리딜, 또는 R3(여기서, R3은 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시임)에 의하여 치환된 피리딜이며, 단 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-(피리딘-3-일)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘은 아닌, 화학식 I의 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

## 청구항 10.

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물인 화합물과 이들 화합물의 염, N-옥사이드 및 N-옥사이드의 염.

화학식 Ia



상기 화학식에서,

R1은 메톡시이고,

A는 에틸렌이며,

R2는 수소이고,

Het1은 피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 3-플루오로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-4-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-3-일, 4-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-3-일, 2-메틸-피리딘-4-일, 3-메틸-피리딘-4-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-피리딘-3-일 또는 6-메톡시-피리딘-3-일이다.

## 청구항 11.

제1항에 있어서, 질환의 치료를 위한 것인 화학식 I의 화합물.

## 청구항 12.

제1항의 화학식 I의 화합물 하나 이상과 통상적인 약학 보조제 및/또는 부형제를 함유하는 약학 조성물.

## 청구항 13.

급성 염증성 질환 치료용 약학 조성물의 제조를 위한, 제1항의 화학식 I의 화합물의 용도.

## 청구항 14.

CNS 및 말초 기관의 만성 염증성 질환 치료용 약학 조성물의 제조를 위한, 제1항의 화학식 I의 화합물의 용도.

## 청구항 15.



제1항의 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 급성 염증성 질환의 치료 방법.

#### 청구항 16.

제1항의 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 CNS 및 말초 기관의 만성 염증성 질환의 치료 방법.