



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0003655  
(43) 공개일자 2019년01월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**C07D 401/14** (2013.01)  
**A61K 31/4439** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7034477
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월02일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년11월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/060356
- (87) 국제공개번호 WO 2017/191102  
 국제공개일자 2017년11월09일
- (30) 우선권주장  
 16168165.5 2016년05월03일  
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
**바이엘 파마 악티엔케젤샤프트**  
 독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 :  
 데-13353)
- (72) 발명자  
**콜린-크뢰펠린, 마리-피에르**  
 독일 42113 부퍼탈 카테른베르거 슬베크 52  
**콜코프, 폐터**  
 독일 42113 부퍼탈 팔켄베르크 121  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**장덕순, 정진일**

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **아미드-치환된 피리디닐트리아졸 유도체 및 그의 용도**

### (57) 요 약

본 발명은 신규 5-(카르복스아미드)-1-피리디닐-1,2,4-트리아졸 유도체, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 질환의 치료 및/또는 예방, 특히 신장 및 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 이러한 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

- (52) CPC특허분류  
**A61K 45/06** (2013.01)  
**A61P 13/12** (2018.01)  
**A61P 9/00** (2018.01)
- (72) 발명자  
**노이바우어, 토마스**  
 독일 42111 부퍼탈 클라이베르베크 5체  
**퓌르스트너, 한탈**  
 독일 45478 월하임/루르 아르놀트스트라쎄 33  
**포오크, 엘리자베트**  
 독일 42109 부퍼탈 임 렘브루흐 24  
**비트버, 마티아스, 베아트**  
 스위스 4125 리헨 뤼힐리크베크 49  
**루스티히, 클레멘스**  
 독일 42113 부퍼탈 팔켄베르크 159  
**부흐뮐러, 안야**  
 독일 45259 에센 바데르베크 72아  
**티넬, 한나**  
 독일 42113 부퍼탈 인 데어 베크 16

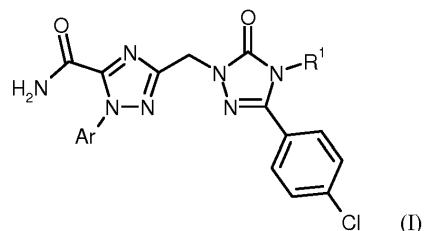
- 드뢰프너, 카롤리네**  
 독일 42553 펠베르트 루카스스트라쎄 2  
**몬드리츠키, 토마스**  
 독일 45130 에센 울린스트라쎄 59  
**시르며, 하이코**  
 독일 42655 콜링겐 딩스하우저 스트라쎄 51아  
**크레치며, 악셀**  
 독일 42113 부퍼탈 암 아커 23  
**슈메크, 카르슈텐**  
 독일 45472 월하임 카를-프리드리히-괴르델러-스트라쎄 24  
**바스나이레, 피에르**  
 독일 40225 뒤셀도르프 암 보타니센 가르텐 41  
**체르네카, 하나**  
 독일 42119 부퍼탈 아우구스타스트라쎄 85

## 명세서

## 청구범위

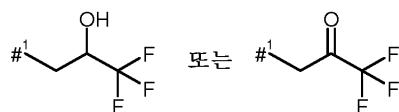
## 청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물.



여기서

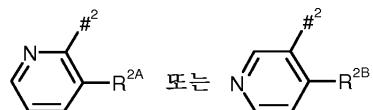
R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

#<sup>1</sup>은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

Ar은 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

#<sup>2</sup>은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

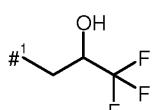
R<sup>2A</sup>는 염소 원자, 브로민 원자, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 에톡시카르보닐 및 -C(=O)NH<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내고,

R<sup>2B</sup>는 염소 원자, 트리플루오로메틸, 및 에톡시카르보닐로부터 선택된 기를 나타낸다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

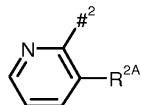
R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

#<sup>1</sup>은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

Ar<sup>o</sup>] 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

#<sup>2</sup>는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

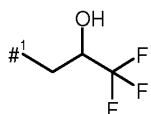
R<sup>2A</sup>는 염소 원자, 브로민 원자, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 에톡시카르보닐 및 -C(=O)NH<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내는 것인

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

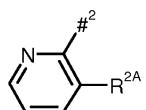
R<sup>1o</sup>] 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

#<sup>1</sup>은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

Ar<sup>o</sup>] 하기 화학식의 기를 나타내고



여기서

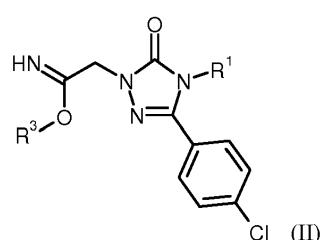
#<sup>2</sup>는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

R<sup>2A</sup>는 염소 원자, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 기를 나타내는 것인

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물.

### 청구항 4

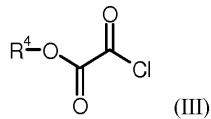
[A] 화학식 (II)의 중간체 화합물



(여기서 R<sup>1</sup>은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

$R^3$ 은  $(C_1-C_4)$ -알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

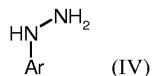
을 제1 단계에서 염기, 및 임의로 구리 염의 존재 하에, 화학식 (III)의 화합물과 반응하게 하여



(여기서,

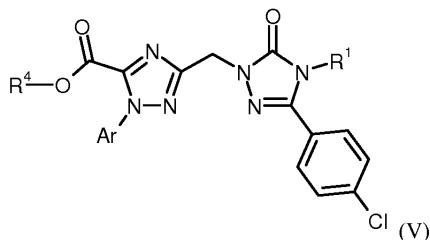
$R^4$ 는  $(C_1-C_4)$ -알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

중간체 화합물을 수득하고, 이어서 이를 제2 단계에서 염기의 존재 하에 화학식 (IV)의 히드라진 화합물 또는 그의 각각의 염과 반응하게 하여



(여기서 Ar은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

### 화학식 (V)의 화합물을 수득하는 단계

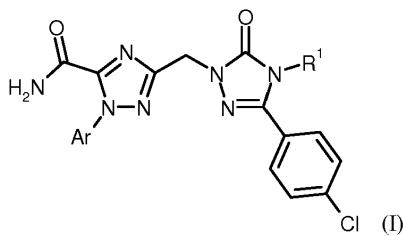


(여기서  $R^1$  및 Ar은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고

$R^4$ 는  $(C_1-C_4)$ -알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

## 이어서 후속 단계

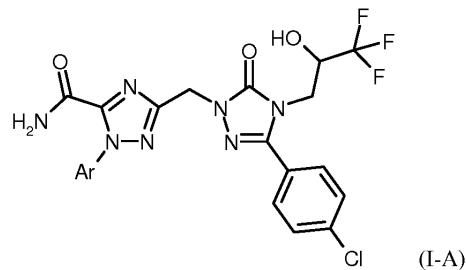
[B] 단계 [A]에서 수득한 화학식 (V)의 화합물을 암모니아와 반응하게 하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계



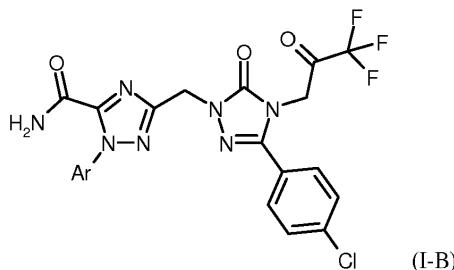
(여기서 R<sup>1</sup> 및 Ar은 제1형 내지 제3형 중 어느 한 형에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

### 임의로 이어지는 단계

[C] 공지된 산화 방법을 사용하여 화학식 (I-A)의 알콜



(여기서 Ar은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)  
을 화학식 (I-B)의 케톤으로 전환시키는 단계



(여기서 Ar은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

를 포함하는, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이며,

각각의 [A], [B] 및 [C]에서 임의로, 적절한 경우에, (i) 이와 같이 수득한 화학식 (I)의 화합물을 그의 각각의 거울상이성질체로 분리하는 단계 및/또는 (ii) 상용하는 용매 및/또는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 화학식 (I)의 화합물을 그의 각각의 수화물, 용매화물, 염 및/또는 염의 수화물 또는 용매화물로 전환시키는 단계가 이어지는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 7

당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물의 제조를 위한, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 1종 이상의 제1 활성 성분, 특히 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 및 1종 이상의 추가의 활성 성분, 특히 이뇨제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 항당뇨병제, 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 가용성 구아닐레이트 시

클라제 (sGC)의 활성화제 및 자극제, 항염증제, 면역억제제, 포스페이트 결합제 및/또는 비타민 D 대사를 조정하는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물.

### 청구항 11

당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 인간 또는 다른 포유동물에게 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 1종 이상의 화합물 또는 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 다른 포유동물에서 당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증을 치료 및/또는 예방하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 신규 5-(카르복스아미드)-1-페리디닐-1,2,4-트리아졸 유도체, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 질환의 치료 및/또는 예방, 특히 신장 및 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 이러한 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

바소프레신은 기본적으로 물 항상성 및 혈관 긴장도를 조절하는 신경호르몬이다. 이는 제3 뇌실 (시상하부)의 벽 내 시각상핵 및 실방핵 내 특화된 내분비 뉴런에서 생산되고, 그곳에서 신경관 돌기를 따라 뇌하수체 (신경 뇌하수체)의 후엽으로 수송된다. 그곳에서, 호르몬은 상이한 생리학적 및 병리생리학적 자극에 반응하여 혈류로 방출된다. 교란된 신경호르몬 조절은 본질적으로 그 자체를 교감신경 긴장의 상승 및 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS)의 부적절한 활성화로 나타낸다. 한편으로는 베타-수용체 차단제에 의한 및 다른 한편으로는 ACE 억제제 또는 안지오텐신-수용체 차단제에 의한 이들 성분의 억제가 지금의 심혈관 질환의 약리학적 치료의 고유한 부분이며, 바소프레신 분비의 부적절한 상승은 현재 여전히 적절하게 치료가능하지 않다.

[0003]

바소프레신은 주로, V1a, V1b 및 V2 수용체로서 분류되며 G 단백질-커플링된 수용체의 패밀리에 속하는 3종의 수용체에 대한 결합을 통해 그의 작용을 발휘한다.

[0004]

V2 수용체는 신장에서 원위 세관 상피 및 집합 세관 상피에 위치한다. 그의 활성화는 이를 상피가 물에 투과성 이게 한다. 이 현상은 상피 세포의 내강 막에서 아쿠아포린 (특수 물 채널)의 혼입으로 인한 것이다. 따라서, V2 수용체에 대한 바소프레신의 작용의 약리학적 억제는 증가된 소변 배출을 발생시킨다. 따라서, V2 길항 활성을 갖는 약물은, 신체의 물 과부하와 연관된 모든 질환 병태의 치료에 특히 적합한 것으로 보인다.

[0005]

V1b 수용체 (V3 수용체로도 명명됨)는 중추 신경계에서 주로 검출가능하다. 코르티코트로핀-방출 호르몬 (CRH)과 함께, 바소프레신은 V1b 수용체를 통해 부신피질자극 호르몬 (ACTH)의 기저 및 스트레스-유도 분비를 조절 한다.

[0006]

V1a 수용체는 주로 혈관 평활근 세포 (VSMC) 상에 위치하지만, 심근세포, 섬유모세포 및 특화된 신세포 예컨대 레닌의 방출을 제어하는 사구체 혈관간 세포 또는 치밀한 세포 상에도 위치한다 [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG, Cell Signal., 28(3), 224-233, (2016)]. 바소프레신에 의한 VSMC V1a 수용체의 활성화는 세포내 칼슘 방출 및 이에 따른 혈관수축을 발생시킨다. 따라서, VSMC V1a 수용체의 자극은 증가된 혈관 저항 및 증가된 심장 후부하를 유발한다. 심장 박출량은 V1a-매개된 혈관수축에 의해 악영향을 받는다. 후부하의 증가 및 심근세포 상의 V1a 수용체의 직접 자극은 심장 비대 및 섬유증을 포함한 재형성으로 이어질 수 있다. V1a 수용체가 심장-특이적 과다발현된 마우스는 심장 비대가 발생하여 확장 및 좌심실 기능장애로 이어졌고, 이는 심부전 발생에서의 V1a 수용체의 본질적 역할을 시사한다 [Li X, Chan TO, Myers V, Chowdhury I, Zhang XQ, Song J, Zhang J, Andrel J, Funakoshi H, Robbins J, Koch WJ, Hyslop T, Cheung

JY, Feldman AM, Circulation.; 124, 572-581 (2011)].

[0007] V1a 수용체는 또한 신장 피질 및 수질 혈관계에서도 발현되고, 여기서 이는 신장 혈관의 혈관수축을 매개하고 전반적인 신장 혈류에 영향을 미친다. 따라서, V1a 수용체의 활성화는 신장 수질 혈류를 감소시켜 조직 저산소증, 산소 감소 및 이에 따른 관 수송 과정을 위한 에너지 공급 감소, 뿐만 아니라 혈관간 및 치밀반 세포의 직접 손상과 같은 추가의 병리학적 과정을 유발할 수 있다. 혈관간 V1a 수용체 활성화가 TGF $\beta$  신호전달을 매개하고, 콜라겐 IV 생산의 증가를 유발하는 것으로 입증된 바 있다. 이러한 신호전달은 신장에서 세포외 매트릭스 축적 및 재형성에 기여하며, 한편 유사한 신호전달 경로가 특히 심근경색 후 심장 세포에서 발생하는 것으로 여겨지고, 이는 병리생리학적으로 상승된 바소프레신 수준에 반응하여 비대 및 섬유화 과정의 발생에 있어서의 V1a 수용체의 중추적 역할을 강조한다 [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. Cell Signal., 28(3), 224-233 (2016)].

[0008] V1a 수용체가 VSMC 상에서 주로 발현되어 혈관 기능에 참여하기 때문에, 과행 및 중증 사지 혈관 뿐만 아니라 관상 미세혈관 기능장애 (CMD)를 포함한 말초 동맥 질환 (PAD)과 같은 혈관 질환과의 연관을 생각해볼 수 있다.

[0009] 이와 별개로, V1a 수용체는 또한 인간 혈소판 및 간에서 발현된다. 혈소판 V1a 수용체의 의미는 완전히 이해되어 있지 않지만, 바소프레신은 생체외 높은 농도에서 V1a 수용체를 통해 인간 혈소판의 응집을 유도한다. 따라서, V1a 수용체 길항제에 의한 바소프레신-유도된 혈소판 응집의 억제는 V1a 수용체를 내인성으로 발현하는 인간 조직을 사용한 유용한 약리학적 생체외 검정이다 [Thibonnier M, Roberts JM, J Clin Invest.; 76:1857-1864, (1985)].

[0010] 바소프레신은 간 V1a 수용체의 활성화를 통해 글루코스신생 및 글리코겐분해를 자극한다. 동물 연구는 바소프레신이 글루코스 내성을 손상시키고, 이는 V1a 수용체 길항제에 의해 억제될 수 있다는 것을 제시하였고, 이에 의해 바소프레신 수용체 V1a와 당뇨병의 연관이 제공된다. [Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Foufelle F, Hainault I, Enhoring S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. Diabetologia, 58(5), 1081-1090, (2015)]. 바소프레신은 동물 모델에서 알부민뇨의 발생 및 당뇨병-유도된 신병증에 기여하는 것으로 제시되었고, 이는 인간에서의 역학적 발견과 일치한다.

[0011] 최근, 바소프레신이 또한 전자간증의 발생에서 원인 역할을 하는 것으로 보인다고 밝혀졌다. 마우스에서 임신 동안 바소프레신의 만성 주입은 임신-특이적 고혈압을 포함한 인간 전자간증과 연관된 모든 주요 모체 및 태아 표현형을 유도하는데 충분하였다 [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. Hypertension. 64(4), 852-859, (2014)].

[0012] 바소프레신 수준은 월경 동안 월경곤란증 (주기적 경련성 골반통을 특징으로 하는 부인과 장애)을 갖는 여성에서 상승될 수 있고, 이는 자궁근증 평활근 수축을 증가시키는 것으로 보인다. 최근, 선택적 바소프레신 V1a 수용체 길항제 (렐코밥탄/SR-49059)가 바소프레신에 의해 유발된 자궁내 수축을 감소시킬 수 있다는 것이 발견되었다.

[0013] 이들 이유로, V1a 수용체에 대한 바소프레신의 작용을 억제하는 작용제는 여러 심혈관 질환의 치료에 적합한 것처럼 보인다. 특히, V1a 수용체에 대한 바소프레신의 작용을 선택적으로 억제하는 작용제는 다른 정상혈량 환자, 즉 예를 들어 고용량의 루프 이뇨제 또는 V2 길항제에 의한 충혈제거에 적격이지 않은 환자 및 V2 억제를 통해 유도된 아쿠아레시스가 바람직하지 않을 수 있는 경우의 치료를 위한 특히 이상적인 프로파일을 제공한다.

[0014] 특정 4-페닐-1,2,4-트리아졸-3-일 유도체가 부인과 장애, 주목할만하게는 월경 장애, 예컨대 월경곤란증의 치료에 유용한 바소프레신 V1a 수용체 길항제로서 작용하는 것으로 WO 2005/063754-A1 및 WO 2005/105779-A1에 기재된 바 있다.

[0015] WO 2011/104322-A1에서, 그의 5-페닐-1,2,4-트리아졸-3-일 및 1-페닐-1,2,3-트리아졸-4-일 유도체를 포함한 비스-아릴-결합된 1,2,4-트리아졸-3-온의 특정한 군은 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 바소프레신 V2 및/또는 V1a 수용체의 길항제로서 개시된 바 있다. 그러나, 기재된 화합물은 V1a 수용체에 대한 충분한 선택성을 제시하지 않고, 대부분 바소프레신 V1a 및 V2 수용체 둘 다에 대한 조합 활성을 제시한다. 여전히, 상기 약

술된 바와 같이, V1a 수용체에 대한 높은 친화도 뿐만 아니라 선택성은 다른 정상혈량 개체에서 충혈제거가 바람직하지 않고 이것이 감소된 혈장 오스몰랄농도를 포함한 조절이상 체액 항상성으로 이어질 수 있는 질환 병태의 치료를 위한 바람직한 전제조건이다.

[0016] WO 2016/071212-A1에서 특정 5-(히드록시알킬)-1-페닐-1,2,4-트리아졸 유도체가 개시되었고, 이는 바소프레신 V1a 및 V2 수용체 둘 다의 강력한 길항제로서 작용하며, 또한, 경구 적용 후 생체내에서 유의하게 증진된 아쿠아레틱 효력을 나타낸다. 화합물은 심혈관 및 신질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 것으로 기재되어 있다. 여전히, 상기 약술된 바와 같이, V1a 수용체에 대한 높은 친화도 뿐만 아니라 선택성은 다른 정상혈량 개체에서 충혈제거가 바람직하지 않고 이것이 감소된 혈장 오스몰랄농도를 포함한 조절이상 체액 항상성으로 이어질 수 있는 질환 병태의 치료를 위한 바람직한 전제조건이다.

[0017] V1a 수용체에 대해 높은 선택성을 갖는 활성 프로파일은 원치않는 오프-타겟 관련 부작용을 유발할 잠재력이 낮고, 또한 목적하는 치료 효과를 달성 및 유지하기 위해 요구될 물질의 양을 감소시켜, 예컨대, 예를 들어 급성 또는 만성 심장 및 신장 질환의 높은 위험이 이미 있을 수 있는 환자의 치료 동안에 허용되지 않는 부작용 및/또는 원치않는 약물-약물 상호작용에 대한 잠재력을 제한하도록 도울 것이다.

### 발명의 내용

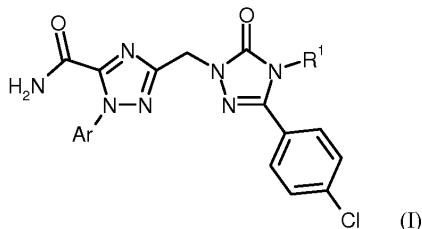
[0018] 따라서, 본 발명에 따라 해결하고자 하는 기술적 과제는 바소프레신 V1a 수용체의 강력한 길항제로서 작용하는 신규 화합물을 확인 및 제공하는데 있을 수 있다. 본 발명의 추가의 목적은 바소프레신 V1a 수용체에 대해 높은 친화도 및 선택성을 갖는 신규 화합물을 확인 및 제공하는 것이다. 화합물은 V2 억제를 통해 아쿠아레시스를 유도하는 것을 회피하도록 의도된다. 화합물은 추가로, 예를 들어 그의 생체내 특성, 예를 들어 그의 약동학적 및 약역학적 특징 및/또는 그의 대사 프로파일 및/또는 그의 용량-활성 관계와 관련하여 선행 기술에서 공지된 화합물과 비교하여 유사하거나 개선된 치료 프로파일을 갖도록 의도된다.

[0019] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 특정 5-(카르복스아미드)-1-페리디닐-1,2,4-트리아졸 유도체가 V1a 수용체의 고도로 강력하고 선택적인 길항제를 대표하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 특이적 프로파일은 본 발명의 화합물을 V1a 수용체 활성화와 연관된 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하게 한다. 본 발명의 화합물은 체액 과부하를 겪지 않고 따라서 충혈제거되지 않아야 할 대상체에서 신장 및 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방하는데 특히 유용하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명의 화합물은 유익한 약리학적 특성을 갖고, 인간 및 다른 포유동물에서 다양한 질환 및 질환-유도된 상태의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

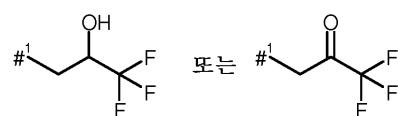
[0021] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 5-(카르복스아미드)-1-페리디닐-1,2,4-트리아졸 유도체에 관한 것이다.



[0022]

[0023] 여기서,

[0024] R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기를 나타내고

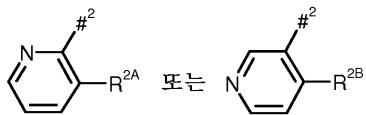


[0025]

[0026] 여기서

[0027]  $\#^1$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0028] Ar은 하기 화학식의 기를 나타내고



[0029]

여기서

[0031]  $\#^2$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0032]  $R^{2A}$ 는 염소 원자, 브로민 원자, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 에톡시카르보닐 및  $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택된 기를 나타내고,

[0033]  $R^{2B}$ 는 염소 원자, 트리플루오로메틸, 및 에톡시카르보닐로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0034] 본 발명에 따른 화합물은 또한 그의 염, 용매화물 및/또는 염의 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.

[0035] 용어 "포함하는"이 명세서에 사용되는 경우에 "이루어진"을 포함한다.

[0036] 본문 내에서 임의의 항목이 "본원에 언급된 바와 같은"으로 언급되는 경우에, 이는 본문의 임의의 곳에서 언급될 수 있다는 것을 의미한다.

[0037] 본문에 언급된 바와 같은 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0038] 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬"은 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 그의 이성질체를 의미한다. 특히, 상기 기는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬"), 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 이소부틸 또는 tert-부틸 기, 보다 특히 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬"), 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필 기, 보다 특히 메틸 기를 갖는다.

[0039] 화학식 (I)의 화합물의 경우 동위원소 변형체로서 존재하는 것이 가능하다. 본 발명은 따라서 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 동위원소 변형체(들), 특히 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물을 포함한다.

[0040] 화합물 또는 시약의 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1종 이상의 비천연 비율을 나타내는 화합물로 정의된다.

[0041] 용어 "화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1개 이상의 비천연 비율을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 정의된다.

[0042] 표현 "비천연 비율"은 그의 천연 존재비보다 높은 이러한 동위원소의 비율을 의미한다. 이와 관련하여 적용되는 동위원소의 천연 존재비는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998]에 기재되어 있다.

[0043] 이러한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 안정한 방사성 동위원소, 예컨대 각각  $^2H$  (중수소),  $^3H$  (삼중수소),  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{32}P$ ,  $^{33}P$ ,  $^{33}S$ ,  $^{34}S$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{82}Br$ ,  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{129}I$  및  $^{131}I$ 를 포함한다.

[0044] 본원에 명시된 장애의 치료 및/또는 예방에 관하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 바람직하게는 중수소를 함유한다 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"). 1종 이상의 방사성 동위원소 예컨대  $^3H$  또는  $^{14}C$ 가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어, 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 이를 동위원소는 그의 혼입의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 양전자 방출 동위원소 예컨대  $^{18}F$  또는  $^{11}C$ 가 화학식 (I)의 화합물 내로 혼입될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 이를 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 유용하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및  $^{13}C$ -함유 화합물은 전임상 또는 임상 연구와 관련

하여 질량 분광측정 분석에 사용될 수 있다.

[0045] 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 일반적으로, 본원의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 바와 같은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 시약을 상기 시약의 동위원소 변형체, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 중수소화의 목적하는 부위에 따라, 일부 경우에 D<sub>2</sub>O로부터의 중수소는 직접적으로 화합물 내로 또는 이러한 화합물을 합성하는데 유용한 시약 내로 흔입될 수 있다. 중수소 기체는 또한 중수소를 분자 내로 통합하는데 유용한 시약이다. 올레핀계 결합 및 아세틸렌계 결합의 촉매 중수소화는 중수소의 흔입을 위한 직접적 경로이다. 중수소 기체의 존재 하의 금속 촉매 (즉 Pd, Pt, 및 Rh)는 탄화수소를 함유하는 관능기 내의 수소를 중수소와 직접 교환하는데 사용될 수 있다. 다양한 중수소화 시약 및 합성 빌딩 블록은 예를 들어 캐나다 퀘백주 소재의 C/D/N 이소톱스(C/D/N Isotopes); 미국 매사추세츠주 앤도버 소재의 캠브리지 이소토프 래보러토리즈 인크.(Cambridge Isotope Laboratories Inc.); 및 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 콤비포스 카탈리스츠, 인크.(CombiPhos Catalysts, Inc.)와 같은 회사로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0046] 용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은, 1개 이상의 수소 원자(들)가 1개 이상의 중수소 원자(들)에 의해 대체되고, 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비가 약 0.015%인 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 것인, 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비는 상기 위치(들)에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비는 다른 중수소화 위치(들)에서의 중수소의 존재비와 독립적인 것으로 이해된다.

[0047] 화학식 (I)의 화합물 내로의 1개 이상의 중수소 원자(들)의 선택적 흔입은 물리화학적 특성 (예컨대 예를 들어 산도 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 염기도 [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) 및/또는 분자의 대사 프로파일을 변경시킬 수 있고, 모 화합물 대 대사물의 비 또는 형성된 대사물의 양에서의 변화를 발생시킬 수 있다. 이러한 변화는 특정의 치료 이점을 발생시킬 수 있고 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 대사물의 비가 변화된 경우에 감소된 대사 및 대사 전환율이 보고된 바 있다 (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). 모 약물 및 대사물에 대한 노출에서의 이를 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능과 관련하여 중요한 결과를 가질 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 바람직하지 않거나 독성인 대사물의 형성을 감소시키거나 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어 네비라핀: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; 애파비렌즈: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). 다른 경우에 중수소화의 주요 효과는 전신 클리어런스율을 감소시키는 것이다. 그 결과, 화합물의 생물학적 반감기는 증가된다. 잠재적 임상 이익은 유사한 전신 노출을 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 발생시킬 수 있다. 이러한 중수소 효과의 예는 ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 및 오다나카팁 (K. Kassahun et al., WO2012/112363)이다. 감소된 대사율이 전신 클리어런스율을 변화시키지 않으면서 약물의 노출에서 증가를 발생시킨다는 다른 경우가 보고되어 있다 (예를 들어 로페록시브: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; 텔라프레비로: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요건 (예를 들어 목적하는 효과를 달성하기 위한 보다 낮은 수의 용량 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 부하를 생성할 수 있다.

[0048] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 다수의 잠재적 공격 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 특정 패턴의 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)는 탄소 원자에 부착되고/거나, 예를 들어 시토크롬 P<sub>450</sub>과 같은 효소를 대사하기 위한 공격 부위인 화학식 (I)의 화합물의 그러한 위치에 위치한다.

[0049] 단어 화합물, 염, 다형체, 수화물, 용매화물 등의 복수 형태가 본원에 사용된 경우에, 이는 단일 화합물, 염, 다형체, 이성질체, 수화물, 용매화물 등을 또한 의미하는 것으로 의도된다.

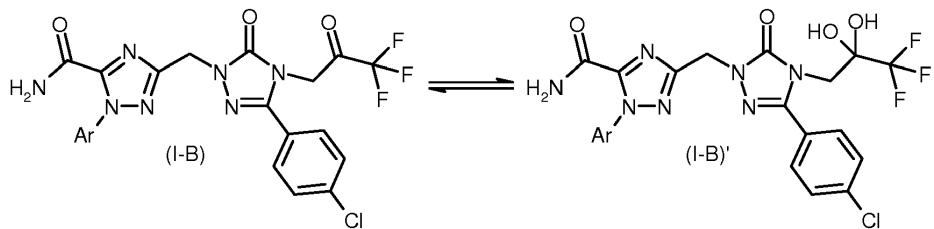
[0050] "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로

의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미한다.

- [0051] 본 발명의 화합물은 목적하는 다양한 치환기의 위치 및 성질에 따라, 1개의 비대칭 중심을 임의로 함유한다. 1개의 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있고, 이는 라세미 혼합물을 발생시킬 수 있다. 특정 경우에, 주어진 결합, 예를 들어 명시된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리에 인접한 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 비대칭이 또한 존재할 수 있다. 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 생성하는 화합물이다. 본 발명의 화합물의 분리되거나, 순수하거나 또는 부분 정제된 이성질체 및 입체이성질체 또는 라세미 혼합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0052] 광학 이성질체는 통상적인 방법에 따른 라세미 혼합물의 분해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용한 부분입체이성질체 염의 형성 또는 공유 부분입체이성질체의 형성에 의해 수득될 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이다. 부분입체이성질체의 혼합물은 그의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이어서, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 분리를 위한 상이한 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화하기 위해 최적으로 선택된, 통상적인 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는, 키랄 크로마토그래피 (예를 들어 키랄 상을 사용하는 HPLC 칼럼)의 사용을 수반한다. 키랄 상을 사용하는 적합한 HPLC 칼럼은, 예를 들어 많은 다른 것 중에서, 다이셀(Daicel)에 의해 제조된 것, 예를 들어 키라셀 (Chiracel) OD 및 키라셀 OJ와 같이 상업적으로 입수가능하고, 이는 모두 상용적으로 선택가능하다. 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는 효소적 분리가 또한 유용하다. 본 발명의 광학 활성 화합물은 광학 활성 출발 물질을 사용하는 키랄 합성에 의해 마찬가지로 수득될 수 있다. 상이한 유형의 이성질체를 서로 구별하기 위해, IUPAC 규칙 섹션 E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)를 참조한다.
- [0053] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 단일 입체이성질체로서, 또는 상기 입체이성질체, 예를 들어 (R)- 또는 (S)- 이성질체의 임의의 비의 임의의 혼합물로서 포함한다. 본 발명의 화합물의 단일 입체이성질체, 예를 들어 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 단리는 임의의 적합한 최신 기술 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피, 특히 키랄 크로마토그래피에 의해 달성된다.
- [0054] 또한, 본 발명의 화합물의 경우 호변이성질체로서 존재하는 것이 가능하다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 호변이성질체를 단일 호변이성질체로서, 또는 상기 호변이성질체의 임의의 비의 임의의 혼합물로서 포함한다.
- [0055] 또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 적어도 1개의 질소가 산화된 것으로 정의되는 N-옥시드로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 N-옥시드를 포함한다.
- [0056] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 유용한 형태, 예컨대 대사물, 수화물, 용매화물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및/또는 공-침전물을 포함한다.
- [0057] 본 발명의 화합물은 수화물로서, 또는 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은, 예를 들어 화합물의 결정 격자의 구조적 요소로서 극성 용매, 특히 물, 메탄올 또는 에탄올을 함유한다. 극성 용매, 특히 물의 양은 화학량론적 또는 비-화학량론적 비로 존재할 수 있다. 화학량론적 용매화물, 예를 들어 수화물의 경우에, 각각 헤미-, (세미-), 모노-, 세스퀴-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타- 등의 용매화물 또는 수화물이 가능하다. 본 발명은 모든 이러한 수화물 또는 용매화물을 포함한다. 수화물은 본 발명의 문맥에서 바람직한 용매화물이다.
- [0058] 특히, 본 발명에 따른 화학식 (I-B)의 3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필 유도체 (케톤 형태)는 또한 3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필 형태 (I-B)' (수화물 형태)로 존재할 수 있고 (하기 반응식 1 참조); 둘 다의 형태는 명백하게 본 발명에 포함된다.

[0059]

반응식 1



[0060]

[0061]

또한, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 예를 들어 유리 염기로서, 또는 유리 산으로서, 또는 콤비티이온으로서 존재할 수 있거나, 또는 염 형태로 존재할 수 있다. 상기 염은 임의의 염, 유기 또는 무기 부가염, 특히 임의의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부가염일 수 있으며, 이는 제약에서 통상적으로 사용되거나, 또는 예를 들어 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는데 사용된다.

[0062]

용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.

[0063]

본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 예를 들어, 충분히 염기성인, 예를 들어 쇠 또는 고리에서 질소 원자를 보유하는 본 발명의 화합물의 산-부가염, 예컨대 무기 산, 또는 "광산", 예컨대 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술팜산, 이황산, 인산, 또는 질산, 또는 유기 산, 예컨대 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세토아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헬탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-히드록시벤조일)-벤조산, 캄포르산, 신남산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 2-히드록시에탄술폰산, 이타콘산, 트리플루오로메탄술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 나프탈린디술폰산, 캄포르술폰산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 술포살리실산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.

[0064]

또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 또 다른 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬 염 또는 알루미늄 또는 아연 염, 또는 암모니아 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민, 예컨대 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 1,2-에틸렌디아민, N-메틸페리딘, N-메틸-글루카민, N,N-디메틸-글루카민, N-에틸-글루카민, 1,6-헥산디아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 2-아미노-1,3-프로판디올, 3-아미노-1,2-프로판디올, 4-아미노-1,2,3-부탄트리올로부터 유래된 암모늄 염, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 4급 암모늄 이온, 예컨대 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 테트라(n-프로필)암모늄, 테트라(n-부틸)암모늄, N-벤질-N,N,N-트리메틸암모늄, 콜린 또는 벤즈알코늄과의 염이다.

[0065]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로, 청구된 화합물의 산 부가염이 수많은 공지된 방법 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

[0066]

본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 상기 염의 임의의 비의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0067]

본문에서, 특히 실험 섹션에서, 본 발명의 중간체 및 실시예의 합성의 경우에, 화합물이 상응하는 염기 또는 산과의 염 형태로 언급되는 경우에, 각각의 제조 및/또는 정제 방법에 의해 수득된 상기 염 형태의 정확한 화학량론적 조성은 대부분의 경우에 미지이다.

[0068]

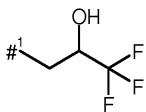
달리 명시되지 않는 한, 염에 관한 화학 명칭 또는 구조식에 대한 접미어, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염", 또는 "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>"는, 예를 들어, 염 형태의 화학량론을 명시한 것이 아니고, 염 형태를 의미한다.

[0069] 이는 합성 중간체 또는 실시예 화합물 또는 그의 염이 기재된 제조 및/또는 정제 방법에 의해 (정의된 경우에) 미지의 화학량론적 조성을 갖는 용매화물, 예컨대 수화물로서 수득되는 경우에 유사하게 적용된다.

[0070] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 형태 또는 다형체를 단일 다형체로서, 또는 1종 초과의 다형체의 임의의 비의 혼합물로서 포함한다.

[0071] 별개의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서

[0072]  $R^1$ 은 하기 화학식의 기를 나타내고

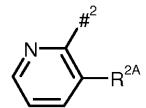


[0073]

여기서

[0075]  $\#^1$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0076]  $Ar$ 은 하기 화학식의 기를 나타내고



[0077]

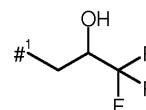
여기서

[0079]  $\#^2$ 는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0080]  $R^{2A}$ 은 염소 원자, 브로민 원자, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 에톡시카르보닐 및  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0081] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서

[0082]  $R^1$ 은 하기 화학식의 기를 나타내고

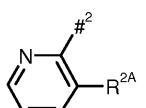


[0083]

여기서

[0085]  $\#^1$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0086]  $Ar$ 은 하기 화학식의 기를 나타내고



[0087]

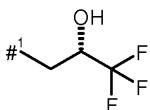
여기서

[0089]  $\#^2$ 는 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

[0090]  $R^{2A}$ 은 염소 원자, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0091] 추가의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 포함하며, 여기서

[0092]  $R^1$ 은 하기 화학식의 (2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필 기를 나타내고



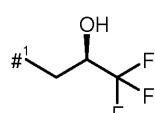
[0093]

[0094] 여기서

[0095]  $\#^1$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내거나,

[0096] 또는

[0097]  $R^1$ 은 하기 화학식의 (2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필 기를 나타내고



[0098]

[0099] 여기서

[0100]  $\#^1$ 은 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

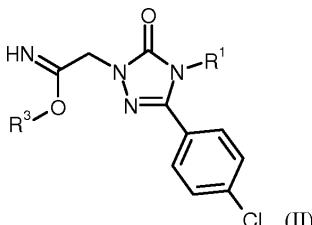
[0101] 제1 측면의 특정한 추가 실시양태에서, 본 발명은 표제 "본 발명의 제1 측면의 추가 실시양태" 하의 상기 언급된 실시양태 중 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0102] 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위-조합을 포함한다.

[0103] 본 발명은 화학식 (II), (III), (IV), (V), (VI) 및 (VIII), (VIII)의 중간체 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위-조합을 포함한다. 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0104] 제2 측면에 따르면, 본 발명은

[0105] [A] 화학식 (II)의 중간체 화합물

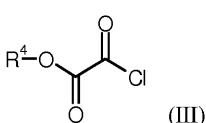


[0106]

[0107] (여기서  $R^1$ 은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0108]  $R^3$ 은 ( $C_1-C_4$ )-알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

[0109] 을 제1 단계에서 염기의 존재 하에, 화학식 (III)의 화합물과 반응하게 하여

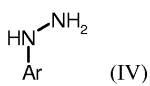


[0110]

[0111] (여기서,

[0112]  $R^4$ 는 ( $C_1-C_4$ )-알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

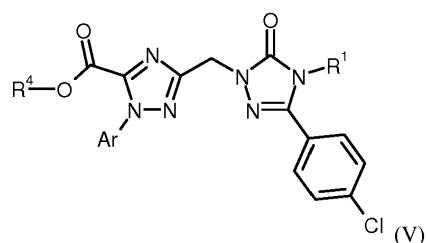
[0113] 중간체 화합물을 수득하고, 이어서 이를 제2 단계에서 염기, 및 임의로 구리 염의 존재 하에 화학식 (IV)의 히드라진 화합물 또는 그의 각각의 염과 반응하게 하여



[0114]

[0115] (여기서 Ar은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0116] 화학식 (V)의 화합물을 수득하는 단계

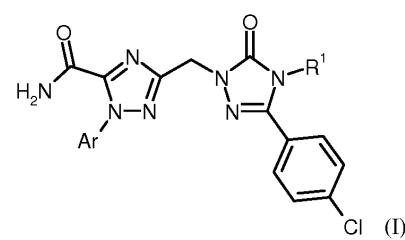


[0117]

[0118] (여기서  $R^1$  및 Ar은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고[0119]  $R^4$ 는 ( $C_1-C_4$ )-알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

[0120] 이어서 후속 단계

[0121] [B] 단계 [A]에서 수득한 화학식 (V)의 화합물을 암모니아와 반응하게 하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계

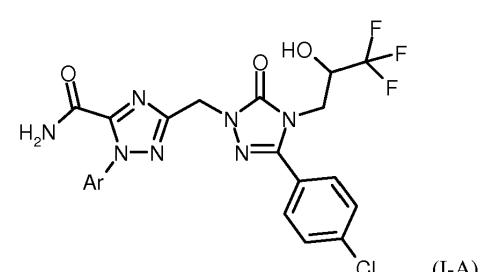


[0122]

[0123] (여기서  $R^1$  및 Ar은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0124] 임의로 이어지는 단계

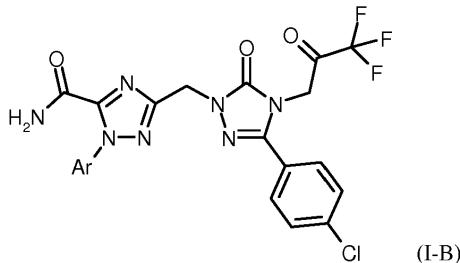
[0125] [C] 공지된 산화 방법을 사용하여 화학식 (I-A)의 알콜



[0126]

[0127] (여기서 Ar은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0128] 을 화학식 (I-B)의 케톤으로 전환시키는 단계



[0129]

[0130] (여기서 Ar은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0131]

를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함하며,

[0132]

각각의 [A], [B] 및 [C]에서 임의로, 적절한 경우에, (i) 이와 같이 수득한 화학식 (I)의 화합물을 그의 각각의 거울상이성질체로 분리하는 단계 및/또는 (ii) 상응하는 용매 및/또는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 화학식 (I)의 화합물을 그의 각각의 수화물, 용매화물, 염 및/또는 염의 수화물 또는 용매화물로 전환시키는 단계가 이어진다.

[0133]

본 발명은 본원의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0134]

하기 기재된 반응식 및 절차는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물로의 합성 경로를 예시하며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 반응식 2, 3, 4, 5, 6 및 7에 예시된 바와 같은 변환의 순서는 다양한 방식으로 변형될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 이들 반응식에 예시된 변환 순서는 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 치환기  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및 Ar 중 임의의 것의 상호전환은 예시된 변형 전 및/또는 후에 달성될 수 있다. 이들 변형은, 예컨대 보호기의 도입, 보호기의 절단, 관능기의 환원 또는 산화, 할로겐화, 금속화, 치환 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 반응일 수 있다. 이들 변환은 치환기의 추가의 상호전환을 허용하는 관능기를 도입하는 것을 포함한다. 적절한 보호기 및 그의 도입 및 절단은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다 (예를 들어 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조). 구체적 예는 후속 단락에 기재되어 있다.

[0135]

다성분 고리화 (II)  $\rightarrow$  (V)는 먼저 화학식 (II)의 이미데이트를 화학식 (III)의 산 클로라이드와 염기의 존재 하에 반응시켜 중간체를 형성하고, 이것을 후속 단계에서 화학식 (IV)의 아릴 히드라진 화합물과 반응시키는 것에 의해 수행된다. 전형적으로 형성된 중간체는 단리되지 않고, 2개의 단계에 걸친 반응은 원-포트로 수행된다. 화학식 (I)의 아릴히드라진 화합물은 또한 그의 염, 예컨대 히드로클로라이드 염 또는 토실레이트 염의 형태로 사용될 수 있다. 알칼리 반응 조건 하에서, 히드라진 염은 유리 염기 형태로 재전환될 것이다. 이어서 첨가되는 염기의 양은 이러한 측면에서 조정될 수 있다. 제2 단계에서 전형적으로 구리 또는 아연 염, 예컨대 황산구리(II), 염화구리(II), 황산아연(II) 및 염화아연(II)을 첨가하는 것이 유익할 수 있고, 바람직하게는 황산구리(II) 및 황산아연(II)이 사용된다.

[0136]

둘 다의 단계에 적합한 염기는 전형적으로 3급 아민 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 트리에틸 아민, 트리이소프로필아민, N-메틸이미다졸, N-메틸모르폴린, 피리딘 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘이다. 바람직하게는, N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)이 염기로서 사용된다. 반응은 불활성 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 톨루엔, 피리딘, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 또는 N,N-디메틸포름아미드에서, 또는 이들 용매의 혼합물에서 수행된다. 바람직하게는 테트라히드로푸란 또는 디옥산 또는 그의 혼합물이 용매로서 사용된다. 제1 단계는 일반적으로  $-10^{\circ}\text{C}$  내지  $+120^{\circ}\text{C}$  범위의 온도에서, 바람직하게는  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 수행된다. 제2 단계는 일반적으로  $+20^{\circ}\text{C}$  내지  $+120^{\circ}\text{C}$  범위의 온도에서, 바람직하게는 실온에서 수행된다. 병용 마이크로웨이브 조사가 이러한 반응에서 뿐만 아니라  $+60^{\circ}\text{C}$  내지  $+150^{\circ}\text{C}$  범위의 온도, 바람직하게는  $+120^{\circ}\text{C}$ 에서 유익한 효과를 가질 수 있다.

[0137]

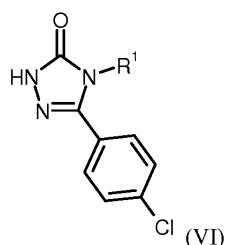
가아민분해 반응 (V)  $\rightarrow$  (I)은 통상적으로 암모니아 용액 중에서 수행된다. 이러한 단계에 적합한 암모니아 용액은 포화 암모니아 용액, 특히 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 물 또는 그의 혼합물 중 암모니아 용액이다. 바람직하게는, 메탄올성 암모니아 용액이 사용된다. 반응은 바람직하게는 어떠

한 추가의 반응 용매의 부재 하의 암모니아 용액 중에서 직접 수행된다. 이 단계는 일반적으로 +20°C 내지 +120°C 범위의 온도, 바람직하게는 실온에서 수행된다. 병용 마이크로웨이브 조사가 이러한 반응에서 뿐만 아니라 +60°C 내지 +150°C 범위의 온도, 바람직하게는 +120°C에서 유익한 효과를 가질 수 있다.

[0138] 산화 반응 (I-A) → (I-B)은 문헌에 공지된 통상의 산화 방법을 사용하여 수행된다 [예를 들어 JOC, 1983, 48, 4155 (데스 마르틴 산화); Tet Lett, 1994, 35, 3485 (IBX 산화); JOC, 1970, 35, 3589 (산 디크로메이트 산화); Tet Lett, 1979, 399 (PDC 산화); Tetrahedron, 1978, 34, 1651 (스원 산화)]. 따라서, 화학식 (I-A)의 화합물의 알콜 기는 바람직하게는 데스-마르틴 퍼아이오디난 (DMP)을 사용하여 산화된다. 전형적 절차에서 반응은 디클로로메탄 중 0°C의 온도에서, 및 후속해서 실온으로 가온하여 수행된다.

[0139] 상기 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물은

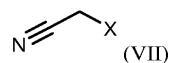
[0140] [a] 화학식 (VI)의 중간체 화합물



[0141]

[0142] (여기서 R<sup>1</sup>은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0143] 을 화학식 (VII)의 니트릴 화합물과 반응하게 하여

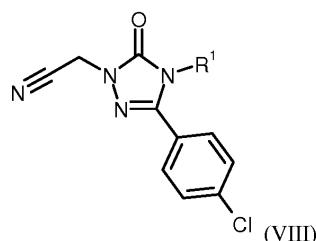


[0144]

[0145] (여기서, X는 이탈기, 예컨대 염소, 브로민, 아이오딘, 메실레이트 또는 토실레이트, 특히 염소 또는 브로민을 나타냄)

[0146]

화학식 (VIII)의 화합물을 수득하는 단계



[0147]

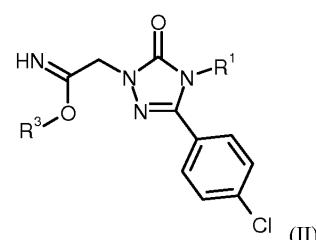
[0148] (여기서 R<sup>1</sup>은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0149]

이어서 후속 단계

[0150]

[b] 단계 [a]에서 수득한 화학식 (VIII)의 화합물을 염기성 알콜레이트, 바람직하게는 소듐 메탄올레이트와 반응하게 하여 화학식 (II)의 화합물을 수득하는 단계



[0151]

[0152] (여기서 R<sup>1</sup>은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0153] R<sup>3</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 기, 특히 메틸 기를 나타냄)

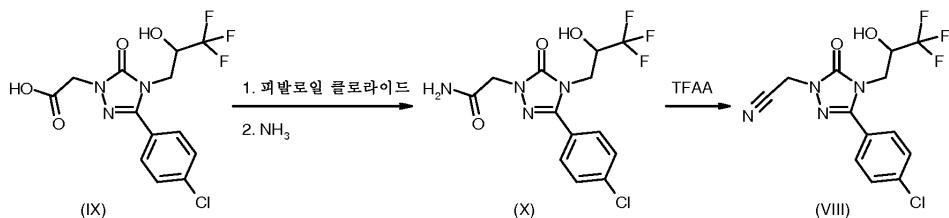
[0154] 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0155] N-알킬화 반응 (VI) + (VII) → (VIII) (단계 [a])은 전형적으로 염기의 존재 하에 수행된다. 전형적이고 예시적인 염기는 아세토니트릴, 메틸이소부틸케톤, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리디논, 디메틸솔포시드 및 술풀란 중 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 소듐 tert-부틸레이트 또는 칼륨 tert-부틸레이트를 포함하고, 메틸이소부틸케톤 또는 아세토니트릴 중 탄산칼륨이 바람직하다. 반응은 임의로 알킬화 촉매 예컨대, 예를 들어, 브로민화리튬, 아이오딘화나트륨, 아이오딘화리튬, 테트라-n-부틸암모늄브로마이드, 테트라-n-부틸암모늄아이오다이드 또는 벤질트리에틸암모늄클로라이드의 첨가와 함께 유리한 방식으로 수행될 수 있다. 반응은 일반적으로 +40°C 내지 +120°C, 바람직하게는 +60°C 내지 +80°C의 온도 범위에서 수행된다. 반응은 대기압, 승압 또는 감압 (예를 들어 0.5 내지 5 bar)에서 수행될 수 있고; 일반적으로, 반응은 대기압에서 수행된다. 알킬화 작용제 (VII)의 첨가는 장시간 범위에 걸쳐 천천히 수행하는 것이 유리할 수 있다.

[0156] 화학식 (II)의 이미데이트로의 전환은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 반응 프로토콜을 통해 달성될 수 있다 (단계 [b]: (VIII) → (II)). 반응은 전형적으로 염기성 반응 조건 하에 염기성 알콜레이트와 반응시킴으로써 수행된다. 사용될 수 있는 전형적 염기는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올 및 tert-부탄올 중 소듐 메탄올레이트, 소듐 에탄올레이트, 소듐 프로판올레이트, 소듐 이소프로포시드, 소듐 tert-부틸레이트 또는 칼륨 tert-부틸레이트이다. 메탄올 중 소듐 메탄올레이트가 바람직하다. 반응은 일반적으로 +20 내지 +80°C, 바람직하게는 +20 내지 +40°C의 온도 범위에서 수행된다.

[0157] 대안적으로, 화학식 (VIII)의 니트릴 화합물은 임의로 또한 하기 합성 반응식 2에 제시된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0158] 반응식 2



[0159] TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물

[0160] 아미드 커플링 (IX) → (X)은 염기의 존재 하에 축합제 또는 활성화제의 도움을 받아 직접 수행될 수 있거나, 또는 아실 클로라이드 또는 카르복실산 이미다졸리드를 통해 2 단계에 걸쳐 수행될 수 있다. 공정 단계 (IX) → (X)에서 아미드 형성을 위한 전형적 축합제 또는 활성화제는, 예를 들어, 임의로 다른 첨가제 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBr) 또는 N-히드록시숙신이미드 (HOSu)와 조합된, 카르보디이미드 예컨대 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필-N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 N-(3-디메틸아미노이소프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC), 포스겐 유도체 예컨대 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1,2-옥사졸륨 화합물 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨-3-술페이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸-이속사졸륨 피클로레이트, 아실아미노 화합물 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 프로판포스폰산 무수물, 디에틸 시아노포스포네이트, 비스(2-옥소-3-옥사조-리디닐)포스포릴 클로라이드, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 혼합물, 히드로클로라이드, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 혼합물 (PyBOP), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합물 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2H)-페리딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (PTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합물 (HATU) 또는 0-(1H-6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트

라플루오로보레이트 (TCTU)를 포함한다. 아실 클로라이드는 전형적으로 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매 중에서 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드에 의해 제조된다. 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0161] 전형적이고 예시적인 염기는 아세토니트릴, 메틸이소부틸케톤, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리디논, 디메틸솔포시드 및 술풀란 중 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 소듐 tert-부틸레이트 또는 칼륨 tert-부틸레이트를 포함하고, 메틸이소부틸케톤 또는 아세토니트릴 중 탄산칼륨이 바람직하다. 반응은 임의로 알킬화 촉매 예컨대, 예를 들어, 브로민화리튬, 아이오딘화나트륨, 아이오딘화리튬, 테트라-n-부틸암모늄브로마이드, 테트라-n-부틸암모늄아이오다이드 또는 벤질트리에틸암모늄클로라이드의 첨가와 함께 유리한 방식으로 수행될 수 있다. 니트릴로의 전환 (X) → (XI)은 탈수제의 도움을 받아 수행될 수 있다. 전형적 탈수제는, 예를 들어 트리플루오로아세트산 무수물, 오산화인 ( $P_4O_{10}$ ), 포스포릴 클로라이드 ( $POCl_3$ ), 오염화인 ( $PCl_5$ ),  $CCl_4-PPh_3$  (아펠(Appe1) 시약), 헥사메틸포스포르아미드 (HMPA); 메틸 N-(트리에틸암모늄솔포닐)카르바메이트 (버지스(Burgess) 시약), (클로로메틸렌)디메틸이미늄 클로라이드 (빌스마이어(Vilsmeier) 시약), 옥살릴 클로라이드/DMSO 및 티오닐클로라이드 ( $SOCl_2$ )를 포함한다.

[0162] 둘 다의 단계 (IX) → (X) 및 (X) → (XI)를 위한 전형적이고 예시적인 용매는, 예를 들어 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 틀루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일, 분획, 할로겐화 탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 또는 다른 용매 예컨대 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 피리딘, 디메틸 솔포시드, N,N-디메틸포름아미드, N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 N-메틸피롤리돈 (NMP)을 포함한다. 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0163] 전형적이고 바람직한 절차에서 카르복실산 (IX)은 먼저 피리딘의 존재 하에 피발로일 클로라이드와 반응하여 중간체를 형성하고, 이는 후속 단계에서 암모니아와 반응한다. 전형적으로 형성된 중간체는 단리하지 않고, 2개의 단계에 걸친 반응은 원-포트로 수행된다. 제1 단계에서 염기로서 적합한 것은, 바람직하게는 피리딘, 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)이다. 이어서 카르복스아미드 (X)의 니트릴 (VIII)로의 전환은 전형적으로 트리플루오로아세트산 무수물과의 반응에 의해 수행된다. 둘 다의 반응은 불활성 유기 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에서 수행된다.

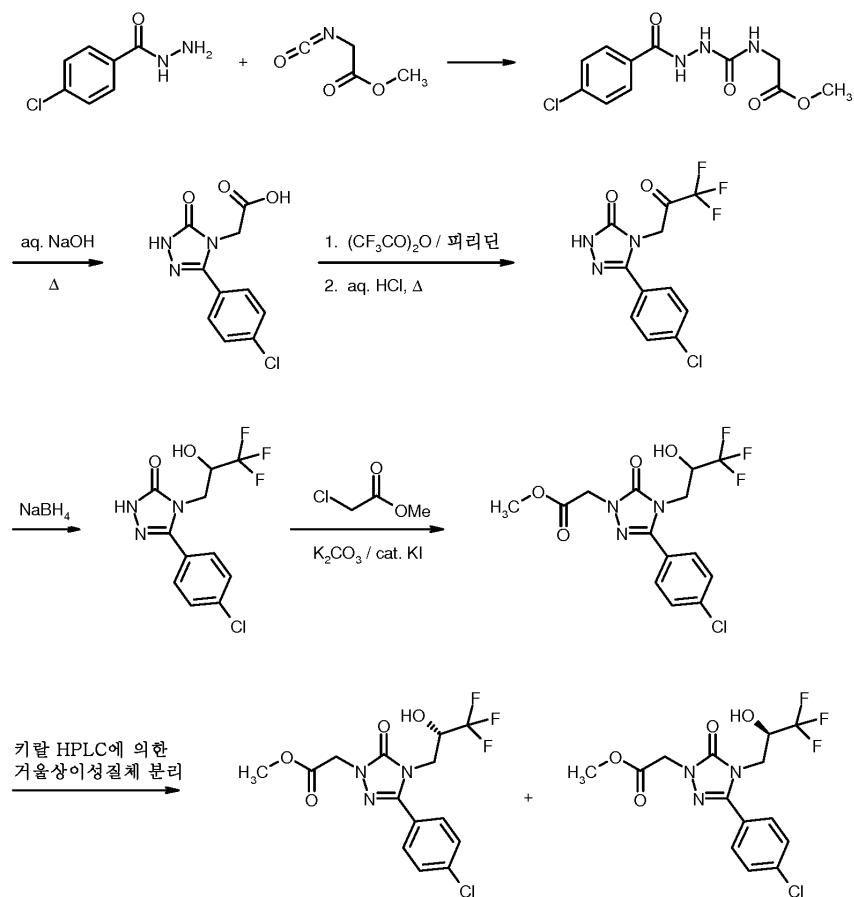
[0164] 화학식 (VI) 및 (IX)의 화합물은 국제 특허 출원 WO 2010/105770 및 WO 2011/104322에 기재된 절차에 의해 합성될 수 있다 (또한 하기 합성 반응식 3 및 4 참조).

[0165] 화학식 (III), (IV) 및 (VII)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 문헌에 기재된 표준 방법의 적합화에 의해 용이하게 입수 가능할 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 출발 물질을 제조하기 위한 상세한 절차 및 문헌은 또한 출발 물질 및 중간체의 제조에 대한 섹션의 실험 파트에서 확인할 수 있다.

[0166] 본 발명의 화합물의 제조는 하기 합성 반응식에 의해 예시될 수 있다:

[0167]

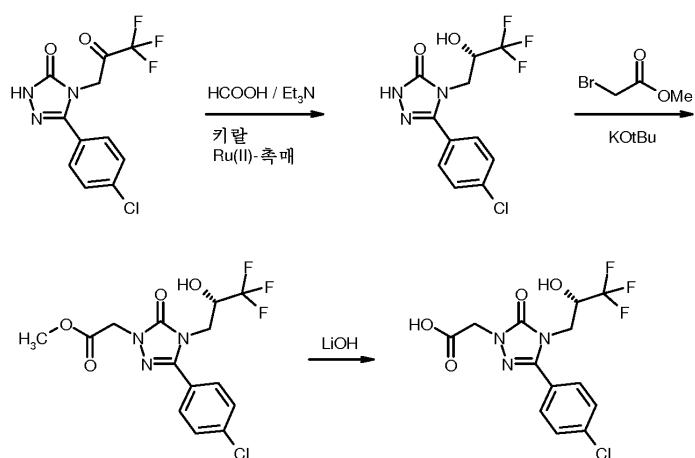
반응식 3



[국제 특허 출원 WO 2011/104322-A1 참조].

[0168]

반응식 4

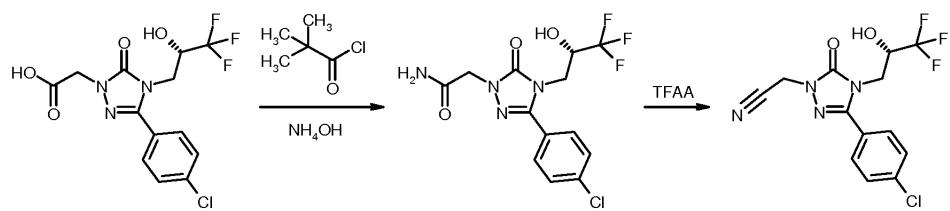


[국제 특허 출원 WO 2011/104322-A1 참조].

[0169]

[0171]

반응식 5

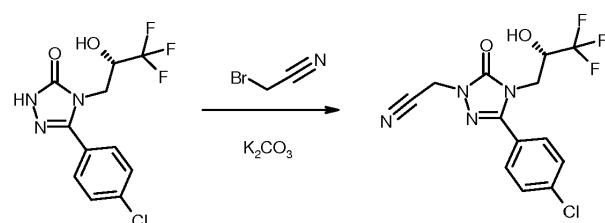


[0172]

TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물

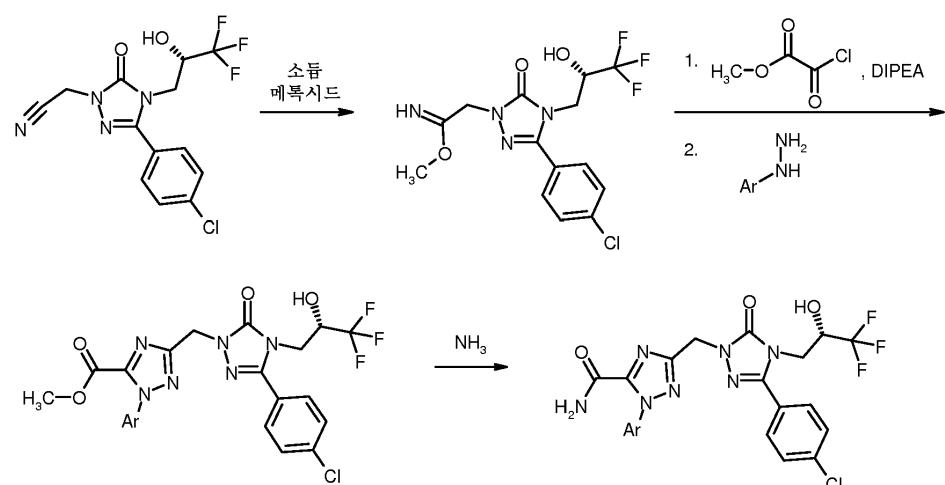
[0173]

반응식 6



[0174]

반응식 7



[0176]

본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 염, 바람직하게는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물의 임의의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다.

[0178]

본 발명의 화합물은 유익한 약리학적 특성을 갖고, 인간 및 다른 포유동물에서 다양한 질환 및 질환-유도된 상태를 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 작용 및 약동학적 프로파일의 유익한 약리학적 스펙트럼을 입증하며, 이를 둘 다는 예측될 수 없었다. 본 발명의 화합물은 놀랍게도 바소프레신 V1a 수용체를 효과적으로 억제하는 것으로 발견되었고, 따라서 인간 및 동물에서 질환, 바람직하게는 신장 및 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방하는데 상기 화합물이 사용될 수 있다.

[0179]

본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환, 장애, 병태 또는 상태, 그의 발생 및/또는 진행, 및/또는 그의 증상을 억제하거나, 지연시키거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 정지시키거나, 감소시키거나, 그의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 질환, 장애, 병태 또는 상태, 그의 발생 및/또는 진행, 및/또는 그의 증상을 갖거나 그에 걸리거나 그를 경험할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 용어 예방은 방지를 포함한다. 장애, 질환, 병태 또는 상태의 치료 또는 예방은 부분적이거나 완전할 수 있다.

[0180]

본 문서 전반에 걸쳐, 단순성을 위해, 단수형 표현의 사용이 복수형 표현에 비해 선호되나, 일반적으로 달리 언

급되지 않는 한 복수형 표현을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 표현 "환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 질환을 치료하는 방법"은 1종 초파의 질환의 동시 치료, 뿐만 아니라 1종 초파의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함하는 것으로 의도된다.

[0181] 본 발명의 화합물은 바소프레신 V1a 수용체의 고도로 강력하고 특히 선택적인 길항제이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 질환의 치료 및/또는 예방, 특히 신장 및 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 치료제로서 고도로 유익할 것으로 예상된다.

[0182] 본원에 사용된 용어 "바소프레신 V1a 수용체 길항제"는 바소프레신 V1a 수용체를 (부분적으로 또는 완전히) 억제하거나 차단하여 바소프레신에 의한 수용체의 활성화를 방지하는 기능을 하는 화합물을 지칭한다.

[0183] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 V1a 수용체에서 활성이다. 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따르면  $IC_{50} < 100$  nM의 V1a 수용체의 억제를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따르면  $IC_{50} < 20$  nM의 V1a 수용체의 억제를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따르면  $IC_{50} < 10$  nM의 V1a 수용체의 억제를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따르면  $IC_{50} < 5$  nM의 V1a 수용체의 억제를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따르면  $IC_{50} < 2$  nM의 V1a 수용체의 억제를 나타낸다.

[0184] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 V1a 수용체에서 선택적으로 활성이고, 다른 바소프레신 수용체, 예컨대 V1b 및/또는 V2 하위유형에서 덜 활성이고/거나, 실질적으로 덜 활성이고/거나, 불활성이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따라 결정된 바와 같이, V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 적어도 10-배 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따라 결정된 바와 같이, V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 적어도 15-배 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따라 결정된 바와 같이, V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 적어도 20-배 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 B-1의 연구에 따라 결정된 바와 같이, V2 수용체와 비교하여 V1a 수용체에 대해 적어도 30-배 선택적이다.

[0185] 본 발명에 따른 화합물은 신질환, 특히 급성 및 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 및 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 일반적 용어 '신질환' 또는 '신장 질환'은 신장이 혈액으로부터 폐기물을 여과하고 제거하지 못하는 한 부류의 병태를 기재한다. 2가지 주요 형태의 신장 질환: 급성 신장 질환 (급성 신장 손상, AKI) 및 만성 신장 질환 (CKD)이 존재한다. 본 발명에 따른 화합물은 허혈-재판류 손상, 방사선조 영제 투여, 심폐 우회로 수술, 쇼크 및 폐혈증과 같은 다중 상해로 인해 발생한 급성 신장 손상의 후유증의 치료 및/또는 예방을 위해 추가로 사용될 수 있다. 본 발명의 관점에서, 용어 신부전 또는 신기능부전은 신기능부전의 급성 및 만성 징후 둘 다, 뿐만 아니라 기저 또는 관련 신장 질환 예컨대 신저관류, 투석증 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, IgA 신병증, 사구체신염, 급성 사구체신염, 사구체경화증, 세관간질성 질환, 신병증성 질환 예컨대 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염, 알포트 증후군, 신장 염증, 면역학적 신장 질환 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장 질환, 독성 물질에 의해 유발된 신병증, 조영제-유발 신병증; 미세 변화 사구체신염 (지질성); 막성 사구체신염; 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS); 용혈성 요독성 증후군 (HUS), 아밀로이드증, 굿패스쳐 증후군, 베게너 육아종증, 자반증 천라인-해노흐, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군을 포함하며, 이는 진단상, 예를 들어, 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배출, 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌의 비정상적으로 증가된 혈액 농도, 신장 효소 예컨대, 예를 들어, 글루타밀 신테타제의 변경된 활성, 변경된 소변 오스몰농도 또는 소변 부피, 증가된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥의 병변, 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석의 필요를 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 (예를 들어 고칼륨혈증, 저나트륨혈증) 및 골 및 탄수화물 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명에 따른 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (PCKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0186] 이와 관련하여 본 발명의 화합물로 치료 및/또는 예방될 수 있는 심혈관 질환은 만성 심부전 악화 (또는 심부전으로 인한 입원)를 포함하고 율혈성 심부전을 포함한 급성 및 만성 심부전, 동맥 고혈압, 저항성 고혈압, 폐동맥 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심방성 및 심실성 부정맥, 심방 및 심실 리듬 장애 및 전도 장애, 예를 들어 I-III도 방설 차단 (AVB I-III), 심실상성 부정빈맥, 심방 세동, 심방 조동, 심실 세동, 심실 조동, 심실성 부정빈맥, 토르사드-드-포인트 빈맥, 심방성 및 심실성 기외수축, AV-접합부

기외수축, 동기능-부전 증후군, 실신, AV-결절 회귀성 빈맥 및 볼프-파킨슨-화이트 증후군, 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 자가면역 심장 질환 (심막염, 심내막염, 판막염, 대동맥염, 심근병증), 쇼크, 예컨대 심인성 쇼크, 패혈성 쇼크 및 아나필락시스성 쇼크, 동맥류, 복서 심근병증 (조기 심실 수축), 추가로 혈전색전성 질환 및 허혈, 예컨대 말초 관류 장애, 재관류 손상, 동맥 및 정맥 혈전증, 심근 기능부전, 내피 기능장애, 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염) 및 예컨대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경피 경관 관상 동맥성형술 (PTCA), 심장 이식 및 우회로 수술 후 재협착 예방용, 동맥경화증, 지질 대사 장애, 저지단백혈증, 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고지혈증 및 복합 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 무베타지단백혈증, 시토스테롤혈증, 황색종증, 탄자에르병, 지방과다증, 비만, 대사 증후군, 일파성 허혈 발작, 출중, 염증성 심혈관 질환, 말초 및 심장 혈관 질환, 말초 순환 장애, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 및 부종, 예컨대, 예를 들어 폐 부종, 뇌 부종, 신장 부종 및 심부전-관련 부종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0187] 본 발명의 관점에서, 용어 심부전은 또한 보다 구체적인 또는 관련된 질환 형태, 예컨대 우심부전, 좌심부전, 전기능부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 심장 판막 결손, 심장 판막 결손을 갖는 심부전, 승모판 협착, 승모판 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥판 협착, 폐동맥판 기능부전, 복합 심장 판막 결손, 심장 근육 염증 (심근염), 만성 심근염, 급성 심근염, 바이러스성 심근염, 당뇨병성 심부전, 알콜-독성 심근병증, 심장 축적 질환, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF 또는 확장기 심부전), 및 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 또는 수축기 심부전)을 포함한다.
- [0188] 본 발명의 화합물은 심신성 증후군 (CRS) 및 그의 다양한 하위유형의 치료 및/또는 예방에 특히 유용할 수 있다. 이 용어는 하나의 기관에서의 급성 또는 만성 기능장애가 다른 기관에서의 급성 또는 만성 기능장애를 유도할 수 있는 심장 및 신장의 특정 장애를 포함한다.
- [0189] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 과행을 포함하고 중증 사지 허혈을 포함한 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD) 유형 1-4를 포함한 CMD, 원발성 및 속발성 레이노 현상, 미세순환 장애, 과행, 말초 및 자율신경병증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 사지 궤양, 피저, CREST 증후군, 홍반성 장애, 류마티스성 질환의 치료 및/또는 예방, 및 상처 치유 촉진을 위해 사용될 수 있다.
- [0190] 추가로, 본 발명의 화합물은 비뇨기 질환 및 남성 및 여성 비뇨생식기계의 질환, 예컨대, 예를 들어 양성 전립선 증후군 (BPS), 양성 전립선 비대증 (BPH), 양성 전립선 확대 (BPE), 방광 출구 폐쇄 (BOO), 하부 요로 증후군 (LUTS), 신경원성 과민성 방광 (OAB), 간질성 방광염 (IC), 요실금 (UI) 예컨대 예를 들어 혼합, 절박, 복압성 및 일류성 요실금 (MUI, UUI, SUI, OUI), 골반통, 발기 기능장애, 월경곤란증 및 자궁내막증을 치료하는데 적합하다.
- [0191] 본 발명에 따른 화합물은 또한 염증성 질환, 천식 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐 섬유증, 폐기종 (예를 들어 흡연-유발 폐기종) 및 낭성 섬유증 (CF)의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 다른 형태의 폐고혈압 (PH), 예를 들어 좌심실 질환, HIV 감염, 겹상 적혈구 빈혈, 혈전색전증 (CTEPH), 사르코이드증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 또는 폐 섬유증과 연관된 폐고혈압의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0192] 추가적으로, 본 발명에 따른 화합물은 간 경변증, 복수, 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 예컨대, 예를 들어 신경병증 및 신병증의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다.
- [0193] 추가로, 본 발명의 화합물은 중추 신경 장애, 예컨대 불안 상태, 우울증, 녹내장, 암, 예컨대 특히 폐 종양, 및 일주기 리듬 오정렬, 예컨대 시차 및 교대 근무의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0194] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 통증 병태, 부신 질환, 예컨대, 예를 들어 크롬친화세포종 및 부신 출중, 장 질환, 예컨대, 예를 들어 크론병 및 설사, 월경 장애, 예컨대, 예를 들어 월경곤란증, 자궁내막증, 조기 진통 및 자궁수축억제의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.
- [0195] 본 발명의 화합물은 그의 활성 및 선택성 프로파일로 인해, 당뇨병성 신병증을 포함한 급성 및 만성 신장 질환, 급성 및 만성 심부전, 전자간증, 말초 동맥 질환 (PAD), 관상 미세혈관 기능장애 (CMD), 레이노 증후군 및 월경곤란증의 치료 및/또는 예방에 특히 적합한 것으로 여겨진다.
- [0196] 상기 언급된 질환은 인간에서 잘 특징화된 바 있지만, 다른 포유동물에서 또한 대등한 병인으로 존재하고, 이들

에서 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다.

[0197] 따라서, 본 발명은 추가로 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0198] 본 발명은 추가로 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0199] 본 발명은 추가로 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 있어서 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0200] 본 발명은 추가로 본 발명에 따른 화합물 중 적어도 1종의 유효량을 사용하는, 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0201] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물, 및 특히 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 적어도 1종 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 제약 조합물, 특히 의약을 포함한다.

[0202] 특히, 본 발명은 하기를 포함하는 제약 조합물을 포함한다:

- 1종 이상의 제1 활성 성분, 특히 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및

- 특히 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 1종 이상의 추가의 활성 성분.

[0205] 본 발명에서 용어 "조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 상기 조합물은 고정 조합물, 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트일 수 있다.

[0206] 본 발명에서 "고정 조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 예를 들어, 제1 활성 성분, 예컨대 1종 이상의 본 발명의 화학식 (I)의 화합물, 및 추가의 활성 성분이 하나의 단위 투여량으로 또는 하나의 단일 개체로 함께 존재하는 조합물로서 정의된다. "고정 조합물"의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이, 예컨대 제제에서 동시 투여를 위한 혼합물로 존재하는 제약 조성물이다. "고정 조합물"의 또 다른 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 혼합물로 존재하지 않고 하나의 단위로 존재하는 제약 조합물이다.

[0207] 본 발명에서 비-고정 조합물 또는 "부분들의 키트"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 하나 초과의 단위로 존재하는 조합물로서 정의된다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 개별적으로 존재하는 조합물이다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 성분은 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로 또는 시차를 두는 방식으로 투여될 수 있다.

[0208] 본 발명의 화합물은 단독 제약 작용제로서 투여될 수 있거나, 또는 조합이 어떠한 허용되지 않는 유해 효과도 유발하지 않는 경우에 1종 이상의 다른 제약 활성 성분과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 제약 조합물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 공지된 작용제과 조합될 수 있다.

[0209] 특히, 본 발명의 화합물은 하기와의 고정 또는 개별 조합물로 사용될 수 있다:

- 예를 들어 및 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 및 전섬유소용해 물질의 군으로부터의 항혈전제;

- 예를 들어 및 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-차단제, 베타-차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 및 이뇨제의 군으로부터의 혈압 저하제;

- 항당뇨병제 (혈당강하제 또는 항고혈당제), 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 인슐린 및 유도체, 솔포닐우레아, 비구아니드, 티아졸리딘디온, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체, 또는 SGLT 억제제 (글리플로진);

- 유기 니트레이트 및 NO-공여자, 예를 들어 소듐 니트로프루시트, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 몰시도민 또는 SIN-1 및 흡입 NO;

- [0214] • 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 분해를 억제하는 화합물, 예를 들어 포스포디에스테라제 (PDE) 1, 2, 5 및/또는 9의 억제제, 특히 PDE-5 억제제, 예컨대 실데나필, 바르데나필, 타달라필, 우데나필, 다산타필, 아바나필, 미로데나필, 로데나필, CTP-499 또는 PF-00489791;
- [0215] • 나트륨이뇨 펩티드, 예컨대, 예를 들어 심방 나트륨이뇨 펩티드 (ANP, 아나리티드), B-형 나트륨이뇨 펩티드 또는 뇌 나트륨이뇨 펩티드 (BNP, 네시리티드), C-형 나트륨이뇨 펩티드 (CNP) 또는 우로딜라틴;
- [0216] • 칼슘 감작제, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 레보시멘단;
- [0217] • 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 NO- 및 햄-독립적 활성화제, 예를 들어 및 바람직하게는 WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 및 WO 02/070510에 기재된 화합물;
- [0218] • 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 NO-독립적, 그러나 햄-의존적 자극제, 예를 들어 및 바람직하게는 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 및 WO 2012/059549에 기재된 화합물;
- [0219] • cGMP의 합성을 자극하는 작용제, 예를 들어 및 바람직하게는 sGC 조정제, 예를 들어 및 바람직하게는 리오시 구아트, 시나시구아트, 베리시구아트 또는 BAY 1101042;
- [0220] • 인간 호중구 엘라스타제 (HNE)의 억제제, 예컨대, 예를 들어 시베레스타트 또는 DX-890 (렌트란);
- [0221] • 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 화합물, 특히 티로신 및/또는 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 닌테다닙, 다사티닙, 널로티닙, 보수티닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, 세디라닙, 악시티닙, 텔라티닙, 이마티닙, 브리바닙, 파조파닙, 바탈라닙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, 레스타우르티닙, 펠리티닙, 세막사닙 또는 탄두티닙;
- [0222] • 심장의 에너지 대사에 영향을 미치는 화합물, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 에토목시르, 디클로로아세테이트, 라놀라진 또는 트리메타지딘, 또는 전체 또는 부분 아데노신 A1 수용체 효능제 예컨대 GS-9667 (이전에 CVT-3619로 공지됨), 카파데노손 및 넬라데노손 비알라네이트 (BAY 1067197);
- [0223] • 심박수에 영향을 미치는 화합물, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 이바브라딘;
- [0224] • 심장 미오신 활성화제, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 오메캄티브 메카르빌 (CK-1827452);
- [0225] • 항염증 약물 예컨대 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예를 들어 아세틸살리실산 (아스피린), 이부프로펜 및 나프록센, 글루코코르티코이드, 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 텍사메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 플루니솔리드, 부데소니드 또는 플루티카손, 5-아미노살리실산 유도체, 류코트리엔 길항제, TNF-알파 억제제 및 케모카인 수용체 길항제 예컨대 CCR1, 2 및/또는 5 억제제;
- [0226] • 예를 들어 및 바람직하게는 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 HMG-CoA-리덕타제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, CETP 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-델타 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 리파제 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 지방 대사 변경제.
- [0227] 항혈전제는 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 및 전섬유소용해 물질의 군으로부터의 화합물로서 이해될 것이다.
- [0228] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 혈소판 응집 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘 또는 디피리다몰과 조합되어 투여된다.
- [0229] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 트롬빈 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 크시멜라가트란, 다비가트란, 멜라가트란, 비발리루딘 또는 에녹사파린과 조합되어 투여된다.
- [0230] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 GPIIb/IIIa 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 티

로피반 또는 암식시맙과 조합되어 투여된다.

- [0231] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 인자 Xa 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 리바록사반, 아펙사반, 오타믹사반, 피텍사반, 라작사반, 폰다파리눅스, 이드라파리눅스, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 또는 SSR-128428과 조합되어 투여된다.
- [0232] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 헤파린 또는 저분자량 (LMW) 헤파린 유도체와 조합되어 투여된다.
- [0233] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 비타민 K 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 쿠마린과 조합되어 투여된다.
- [0234] 혈압 저하제는 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-차단제, 베타-차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 및 이뇨제의 군으로부터의 화합물로서 이해될 것이다.
- [0235] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 칼슘 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 니페디핀, 암로디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬과 조합되어 투여된다.
- [0236] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 알파-1-수용체 차단제, 예를 들어 및 바람직하게는 프라조신 또는 탐술로신과 조합되어 투여된다.
- [0237] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 베타-차단제, 예를 들어 및 바람직하게는 프로프라놀롤, 아테놀롤, 티몰롤, 핀돌롤, 알프레놀롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 부프라놀롤, 메티프라놀롤, 나돌롤, 메핀돌롤, 카라졸롤, 소탈롤, 메토프롤롤, 베팍솔롤, 셀리프롤롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 라베탈롤, 카르베딜롤, 아다프롤롤, 란디올롤, 네비볼롤, 에파놀롤 또는 부신돌롤과 조합되어 투여된다.
- [0238] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 안지오텐신 AII 수용체 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 로사르탄, 칸데사르탄, 벌사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 에프로사르탄, 엠파르사르탄 또는 아질사르탄과 조합되어 투여된다.
- [0239] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 바소펩티다제 억제제 또는 중성 엔도펩티다제 (NEP)의 억제제, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 사쿠비트릴, 오마파트릴라트 또는 AVE-7688과 조합되어 투여된다.
- [0240] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 이중 안지오텐신 AII 수용체 길항제/NEP 억제제 (ARNI), 예를 들어 및 바람직하게는 LCZ696과 조합되어 투여된다.
- [0241] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 ACE 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 에날라프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 라미프릴, 델라프릴, 포시노프릴, 퀴노프릴, 페린도프릴, 베나제프릴 또는 트란도프릴과 조합되어 투여된다.
- [0242] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 엔도텔린 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄, 테조센탄, 시탁센탄, 아보센탄, 마시텐탄 또는 아트라센탄과 조합되어 투여된다.
- [0243] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 레닌 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 알리스키렌, SPP-600 또는 SPP-800과 조합되어 투여된다.
- [0244] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 피네레논, 스피로노락톤, 칸레논, 포타슘 칸레노에이트, 에플레레논, 애삭세레논 (CS-3150), 또는 아파라레논 (MT-3995)과 조합되어 투여된다.
- [0245] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 이뇨제, 예컨대, 예를 들어 및 바람직하게는 푸로세미드, 부메타니드, 피레타니드, 토르세미드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 크시파미드, 인다파미드, 히드로플루메티아지드, 메티클로로티아지드, 폴리티아지드, 트리클로로메티아지드, 클로로탈리돈, 메톨라존, 퀴네타존, 아세타졸아미드, 디클로로페나미드, 메타졸아미드, 글리세린, 이소소르비드, 만니톨, 아밀로리드 또는 트리암테렌과 조합되어 투여된다.
- [0246] 지방 대사 변경제는 바람직하게는 CETP 억제제, 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대 HMG-

CoA-리덕타제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-델타 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제, 리파제 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 화합물로서 이해될 것이다.

- [0247] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 CETP 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 달세트라피브, 아나세트라피브, BAY 60-5521 또는 CETP-백신 (아반트(Avant))과 조합되어 투여된다.
- [0248] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 갑상선 수용체 효능제, 예를 들어 및 바람직하게는 D-티록신, 3,5,3'-트리아이오도티로닌 (T3), CGS 23425 또는 악시티롬 (CGS 26214)과 조합되어 투여된다.
- [0249] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 스타틴의 부류, 예를 들어 및 바람직하게는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 피타바스타틴으로부터의 HMG-CoA-리덕타제 억제제과 조합되어 투여된다.
- [0250] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 스쿠알렌 합성 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 BMS-188494 또는 TAK-475와 조합되어 투여된다.
- [0251] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 ACAT 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 아바시미브, 멜리나미드, 팍티미브, 애플루시미브 또는 SMP-797과 조합되어 투여된다.
- [0252] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 MTP 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 임플리타피드, R-103757, BMS-201038 또는 JTT-130과 조합되어 투여된다.
- [0253] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR-감마 효능제, 예를 들어 및 바람직하게는 피오글리타존 또는 로시글리타존과 조합되어 투여된다.
- [0254] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR-델타 효능제, 예를 들어 및 바람직하게는 GW 501516 또는 BAY 68-5042와 조합되어 투여된다.
- [0255] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 에제티미브, 티퀘시드 또는 파마퀘시드와 조합되어 투여된다.
- [0256] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 리파제 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 오를리스타트와 조합되어 투여된다.
- [0257] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 중합체 담즙산 흡착제, 예를 들어 및 바람직하게는 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레솔밤, 콜레스타겔 또는 콜레스티미드와 조합되어 투여된다.
- [0258] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 담즙산 재흡수 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 ASBT (= IBAT) 억제제, 예컨대 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 또는 SC-635와 조합되어 투여된다.
- [0259] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 지단백질(a) 길항제, 예를 들어 및 바람직하게는 켐카벤 칼슘 (CI-1027) 또는 니코틴산과 조합되어 투여된다.
- [0260] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 TGF-베타 길항제, 예로서 및 바람직하게는 피르페니돈 또는 프레솔리무맙과 조합되어 투여된다.
- [0261] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 HIF-PH 억제제, 예로서 및 바람직하게는 몰리두스 타트 또는 록사두스타트와 조합되어 투여된다.
- [0262] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 CCR2 길항제, 예로서 및 바람직하게는 CCX-140과 조합되어 투여된다.
- [0263] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 TNF알파 길항제, 예로서 및 바람직하게는 아달리무맙과 조합되어 투여된다.
- [0264] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 갈렉틴-3 억제제, 예로서 및 바람직하게는 GCS-100과 조합되어 투여된다.
- [0265] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 BMP-7 효능제, 예로서 및 바람직하게는 THR-184와 조합되어 투여된다.

- [0266] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 NOX1/4 억제제, 예로서 및 바람직하게는 GKT-137831과 조합되어 투여된다.
- [0267] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 비타민 D 대사에 영향을 미치는 의약, 예로서 및 바람직하게는 콜레칼시페롤 또는 파라칼시톨과 조합되어 투여된다.
- [0268] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 세포증식억제제, 예로서 및 바람직하게는 시클로포스파미드와 조합되어 투여된다.
- [0269] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 면역억제제, 예로서 및 바람직하게는 시클로스포린과 조합되어 투여된다.
- [0270] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 포스페이트 결합제, 예로서 및 바람직하게는 세벨라마 또는 란타넘 카르보네이트와 조합되어 투여된다.
- [0271] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 부갑상선기능항진증의 요법을 위한 칼슘모방체와 조합되어 투여된다.
- [0272] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 철 결핍 요법을 위한 작용제, 예로서 및 바람직하게는 철 생성물과 조합되어 투여된다.
- [0273] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 고요산혈증 요법을 위한 작용제, 예로서 및 바람직하게는 알로퓨리놀 또는 라스부리카제와 조합되어 투여된다.
- [0274] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 빈혈 요법을 위한 당단백질 호르몬, 예로서 및 바람직하게는 에리트로포이에틴과 조합되어 투여된다.
- [0275] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 면역 요법을 위한 생물제제, 예로서 및 바람직하게는 아바타셉트, 리툭시맙, 에콜리주맙 또는 벨리무맙과 조합되어 투여된다.
- [0276] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 Jak 억제제, 예로서 및 바람직하게는 륙솔리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, CYT387, GSK2586184, 레스타우르티닙, 파크리티닙 (SB1518) 또는 TG101348과 조합되어 투여된다.
- [0277] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 미세혈전 요법을 위한 프로스타시클린 유사체와 조합되어 투여된다.
- [0278] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 알칼리 요법, 예로서 및 바람직하게는 중탄산나트륨과 조합되어 투여된다.
- [0279] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 mTOR 억제제, 예로서 및 바람직하게는 에베롤리무스 또는 라파마이신과 조합되어 투여된다.
- [0280] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 NHE3 억제제, 예로서 및 바람직하게는 AZD1722와 조합되어 투여된다.
- [0281] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 eNOS 조정제, 예로서 및 바람직하게는 사프로프테린과 조합되어 투여된다.
- [0282] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 CTGF 억제제, 예로서 및 바람직하게는 FG-3019와 조합되어 투여된다.
- [0283] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 항당뇨병제 (혈당강하제 또는 항고혈당제), 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 인슐린 및 유도체, 술포닐우레아 예컨대 톨부타미드, 카르부타미드, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리벤클라미드, 글리부리드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, JB253 및 JB558, 메글리티니드 예컨대 레파글리니드 및 나테글리니드, 비구아니드 예컨대 메트포르민 및 부포르민, 티아졸리딘디온 예컨대 로시글리타존 및 피오글리타존, 알파-글루코시다제 억제제 예컨대 미글리톨, 아카르보스 및 보글리보스, DPP4 억제제 예컨대 빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 셉타글립틴 및 테네리글립틴, GLP-1 유사체 예컨대 엑세나티드 (또한 엑센딘-4, 리라글루티드, 릭시세나티드 및 타스포글루티드, 또는 SGLT 억제제 (글리플로진) 예컨

대 카나글리플로진, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진과 조합되어 투여된다.

[0284] 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이뇨제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 항당뇨병제, 유기 니트레이트, 및 NO 공여자, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제 및 자극제, 및 양성-수축촉진제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0285] 추가의 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이뇨제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 항당뇨병제, 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제 및 자극제, 항염증제, 면역억제제, 포스페이트 결합제 및/또는 비타민 D 대사를 조정하는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 따라서, 추가 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 중 적어도 1종, 및 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0286] 추가로, 본 발명의 화합물은 그 자체로 또는 조성물로, 연구 및 진단에서, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 분석 참조 표준물 등으로서 이용될 수 있다.

[0287] 본 발명의 화합물이 인간 및 다른 포유동물에게 제약으로서 투여되는 경우에, 이들은 그 자체로 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여, 예를 들어 0.1% 내지 99.5% (보다 바람직하게는, 0.5% 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.

[0288] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 통상적으로 1종 이상의 불활성 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 함께 본 발명에 따른 화합물 중 적어도 1종을 포함하는 제약 조성물, 및 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 그의 용도에 관한 것이다.

[0289] 본 발명에 따른 화합물은 전신 및/또는 국부 활성을 가질 수 있다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예컨대 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 질, 피부, 경피, 결막, 귀 경로를 통해, 또는 임플란트 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.

[0290] 이들 투여 경로의 경우, 본 발명에 따른 화합물은 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0291] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하는 관련 기술분야에 공지된 투여 형태, 예컨대, 예를 들어, 정제 (비코팅되거나, 또는 예를 들어 지연 용해되거나 불용성인 장용 또는 제어 방출 코팅으로 코팅된 정제), 경구-붕해 정제, 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 애멀젼, 혼탁액, 에어로졸 또는 용액으로 본 발명에 따른 화합물을 제제화할 수 있다. 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태의 본 발명에 따른 화합물을 상기 투여 형태로 혼입하는 것이 가능하다.

[0292] 비경구 투여는 흡수 단계를 회피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내) 이루어질 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는, 특히 용액, 혼탁액, 애멀젼, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입을 위한 제제이다.

[0293] 다른 투여 경로에 적합한 예는 흡입을 위한 제약 형태 [특히 분말 흡입기, 네뷸라이저], 점비제, 비강 용액, 비강 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제/필름/웨이퍼/캡슐; 좌제; 점안제, 안연고, 세안제, 안구 삽입물, 점이제, 귀 스프레이, 귀 분말, 귀-세정제, 귀 탐폰; 질 캡슐, 수성 혼탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 혼탁액, 애멀젼, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예컨대, 예를 들어, 폐치), 유제, 페이스트, 밸포체, 산포제, 임플란트 또는 스텐트이다.

[0294] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태 내로 혼입될 수 있다. 이는 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 이루어질 수 있다. 제약상 적합한 부형제는 특히 하기를 포함한다.

[0295] ● 충전제 및 담체 (예를 들어 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 (예컨대, 예를 들어, 아비셀(Avicel)®), 락토스, 만니톨, 전분, 인산칼슘 (예컨대, 예를 들어, 디-카포스(Di-Cafos)®)),

[0296] ● 연고 베이스 (예를 들어 석유 젤리, 파라핀, 트리글리세리드, 왁스, 울 왁스, 울 왁스 알콜, 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜),

[0297] ● 좌제 베이스 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 카카오 버터, 경질 지방),

- [0298] • 용매 (예를 들어 물, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 중쇄 트리글리세리드 지방 오일, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 파라핀),
- [0299] • 계면활성제, 유화제, 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 소듐 도데실 술페이트), 레시틴, 인지질, 지방 알콜 (예컨대, 예를 들어, 라네트(Lanette)®, 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 스판(Span)®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 트윈(Tween)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 (예컨대, 예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴록사머 (예컨대, 예를 들어, 플루로닉(Pluronic)®),
- [0300] • 완충제, 산 및 염기 (예를 들어 포스페이트, 카르보네이트, 시트르산, 아세트산, 염산, 수산화나트륨 용액, 탄산암모늄, 트로메타몰, 트리에탄올아민),
- [0301] • 등장화제 (예를 들어 글루코스, 염화나트륨),
- [0302] • 흡착제 (예를 들어 고분산 실리카),
- [0303] • 점도-증가제, 젤 형성제, 증점제 및/또는 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 전분, 카르보머, 폴리아크릴산 (예컨대, 예를 들어, 카르보폴(Carbopol)®); 알기네이트, 젤라틴),
- [0304] • 붕해제 (예를 들어 변형된 전분, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트 (예컨대, 예를 들어, 엑스플로탑(Explotab)®), 가교된 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스-소듐 (예컨대, 예를 들어, 액디솔(AcDiSol)®)),
- [0305] • 유동 조절제, 윤활제, 활택제 및 이형제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 활석, 고분산 실리카 (예컨대, 예를 들어, 에어로실(Aerosil)®)),
- [0306] • 코팅 물질 (예를 들어 당, 셀락) 및 필름용 필름 형성제 또는 신속하게 또는 변형된 방식으로 용해되는 확산막 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈(Kollidon)®), 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 예컨대, 예를 들어, 유드라짓(Eudragit)®)),
- [0307] • 캡슐 물질 (예를 들어 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로스),
- [0308] • 합성 중합체 (예를 들어 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 (예컨대, 예를 들어, 유드라짓®), 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈®), 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 공중합체 및 블록공중합체),
- [0309] • 가소제 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 트리아세틴, 트리아세틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트),
- [0310] • 침투 증진제,
- [0311] • 안정화제 (예를 들어 항산화제 예컨대, 예를 들어, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산나트륨, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 프로필 갈레이트),
- [0312] • 보존제 (예를 들어 파라벤, 소르브산, 티오메르살, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘 아세테이트, 벤조산나트륨),
- [0313] • 착색제 (예를 들어 무기 안료 예컨대, 예를 들어, 산화철, 이산화티타늄),
- [0314] • 향미제, 감미제, 향미- 및/또는 냄새-차폐제.
- [0315] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 통상적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제(들)과 함

께 포함하는 제약 조성물, 및 본 발명에 따른 그의 용도에 관한 것이다.

- [0316] 심혈관 및 신장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하기 위한 공지된 표준 실험실 기술에 기초하여, 포유동물에서 상기 확인된 병태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정에 의해, 및 이들 결과와 이들 병태를 치료하는데 사용되는 공지된 활성 성분 또는 의약의 결과와의 비교에 의해, 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 각각의 목적하는 적응증의 치료를 위해 용이하게 결정될 수 있다. 이들 병태 중 1종의 치료에 투여될 활성 성분의 양은 사용되는 특정한 화합물 및 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 병태의 성질 및 정도와 같은 고려사항에 따라 폭넓게 달라질 수 있다.
- [0317] 투여되는 활성 성분의 총량은 일반적으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중/일, 및 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 체중/일 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 1일 1 내지 3회 투여 내지 4주마다 1회 투여 범위일 것이다. 또한, 환자에게 약물을 특정 기간 동안 투여하지 않는 "휴약기"가 약리학적 효과와 내약성 사이의 전체 균형에 유익할 수 있다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있고, 1일 1회 이상 또는 1일 1회 미만 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사, 및 주입 기술의 사용에 의한 투여를 위한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 예시적으로, 본 발명의 화합물은 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 체중의 용량으로 비경구로 투여될 수 있다. 경구 투여에서, 예시적인 용량 범위는 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 10 mg/kg 체중이다. 중간 내지 상기 언급된 값의 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.
- [0318] 물론 각각의 환자에 대한 구체적인 초기 및 연속 투여 요법은 담당 진단자에 의해 결정된 바와 같은 병태의 성질 및 종종도, 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적 병태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속도, 약물 조합물 등에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 목적하는 치료 방식 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다.
- [0319] 하기 예시적 실시양태는 본 발명을 예시한다. 본 발명은 실시예로 제한되지 않는다.
- [0320] 달리 언급되지 않는 한, 하기 시험 및 실시예에서의 백분율은 중량 기준이고; 부는 중량 기준이다. 액체/액체 용액에 대해 보고된 용매 비, 희석 비 및 농도는 각각 부피를 기준으로 한다.
- [0321] 실험 섹션
- [0322] NMR 피크 형태는 이들이 스펙트럼에서 나타난 바와 같이 언급되며, 가능한 더 높은 차원의 효과는 고려하지 않았다. 화학 명칭은 ACD/랩스(ACD/Labs)로부터의 ACD/네임(ACD/Name) 소프트웨어를 사용하여 생성하였다. 일부 경우에 상업적으로 입수가능한 시약의 일반적으로 허용되는 명칭을 ACD/네임 생성 명칭 대신 사용하였다.
- [0323] 하기 표 1은 본문에서 설명되지 않은 본 단락 및 실시예 섹션에 사용된 약어를 열거한다. 다른 약어는 통상의 기술자에게 그 자체로 통상적인 그의 의미를 갖는다.
- [0324] 표 1: 약어

[0325]

하기 표는 본원에 사용된 약어를 열거한다.

약어	의미
br	넓음 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
Cl	화학 물질 이온화
d	이중선 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
dd	이중선의 이중선 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
DMSO	디메틸су록시드
ESI	전기분무 (ES) 이온화
h	시간
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
m	다중선 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
min	분
MS	질량 분광측정법
NMR	핵 자기 공명 분광분석법: 화학적 이동 ( $\delta$ )은 ppm으로 주어짐. 화학적 이동은 달리 언급되지 않는 한 DMSO 신호를 2.50 ppm으로 설정함으로써 교정됨.
Rt	체류 시간 (HPLC 또는 UPLC에 의해 측정된 바와 같음), 분
s	단일선 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
SQD	단일-사중극자-검출기
t	삼중선 ( $^1\text{H-NMR}$ 신호)
THF	테트라히드로푸란
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피

[0326]

본 출원에 기재된 본 발명의 다양한 측면은 하기 실시예에 의해 예시되며, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0327]

본원에 기재된 실험을 시험하는 실시예는 본 발명을 예시하는 역할을 하며, 본 발명은 제공된 실시예에 제한되지는 않는다.

[0329]

실험 섹션 - 일반 파트

[0330]

합성이 실험 파트에 기재되지 않은 모든 시약은, 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 공지된 화합물이거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0331]

본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물 및 중간체는 정제를 필요로 할 수 있다. 유기 화합물의 정제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 동일한 화합물을 정제하는 여러 방법이 존재할 수 있다. 일부 경우에, 정제는 전혀 필요하지 않을 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 결정화에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 적합한 용매를 사용하여 불순물을 교반해 낼 수 있다. 일부 경우에서, 화합물은 크로마토그래피, 특히 예를 들어 사전패킹된 실리카 겔 카트리지, 예를 들어 바이오타지 스냅 카트리지(Biotage SNAP cartridge) KP-Sil® 또는 KP-NH®를 바이오타지 자동정제기 시스템 (SP4® 또는 이솔레라 원(Isolera One)®) 및 용리액, 예컨대 헥산/에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄올/메탄올의 구배와 조합하여 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래

피에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 예를 들어 다이오드 어레이 검출기 및/또는 온-라인 전기분무 이온화 질량 분광계가 장착된 워터스(Waters) 자동정제기를, 적합한 사전패킹된 역상 칼럼, 및 첨가제 예컨대 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 수성 암모니아를 함유할 수 있는 용리액, 예컨대 물 및 아세토니트릴의 구배와 조합하여 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[0332] 일부 경우에, 상기 기재된 바와 같은 정제 방법은 충분히 염기성 또는 산성인 관능기를 염의 형태로, 예컨대, 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 경우에 예를 들어 트리플루오로아세테이트 또는 포르메이트 염의 형태로, 또는 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 경우에 예를 들어 암모늄 염의 형태로 보유하는 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 유형의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 각각 그의 유리 염기 또는 유리 산 형태로 변환될 수 있거나 또는 후속 생물학적 검정에서 염으로서 사용될 수 있다. 단리된, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 특정 형태 (예를 들어, 염, 유리 염기 등)가 반드시 특정한 생물학적 활성을 정량화하기 위해 생물학적 검정에 적용될 수 있는 유일한 형태는 아니라는 것이 이해되어야 한다.

UPLC-MS 표준 절차

방법 1 (LC/MS):

기기: 애질런트(Agilent) MS Quad 6150; HPLC: 애질런트 1290; 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 x 2.1 mm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 90% A → 0.3분 90% A → 1.7분 5% A → 3.0분 5% A 오븐: 50°C; 유량: 1.20 ml/분; UV-검출: 205 – 305 nm.

방법 2 (LC/MS):

기기: 워터스 액퀴티 SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 x 1 mm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 90% A → 1.2분 5% A → 2.0분 5% A 오븐: 50°C; 유량: 0.40 ml/분; UV-검출: 208 – 400 nm.

방법 3 (LC/MS):

기기 MS: 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) FT-MS; 장치 유형 UHPLC+: 써모 사이언티픽 얼티메이트 3000(UltiMate 3000); 칼럼: 워터스, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8  $\mu$ m; 용리액 A: 1 l 물 + 0.01% 포름산; 용리액 B: 1 l 아세토니트릴 + 0.01% 포름산; 구배: 0.0분 10% B → 2.5분 95% B → 3.5분 95% B; 오븐: 50°C; 유량: 0.90 ml/분; UV-검출: 210 nm/ 최적 통합 경로 210-300 nm.

방법 4 (LC/MS):

기기: 워터스 액퀴티 SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 x 1 mm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세토니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 95% A → 6.0분 5% A → 7.5분 5% A 오븐: 50°C; 유량: 0.35 ml/분; UV- 검출: 210 – 400 nm.

방법 5 (정제용 HPLC):

칼럼: 크로마토렉스(Chromatorex) 또는 레프로실(Reprosil) C18 10  $\mu$ m; 125 x 30 mm, 유량: 75 ml/분, 실행 시간: 20분, 검출 210 nm, 용리액 A: 물 + 0.1% 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산; 구배: 3분 10% B; 17.5분 : 95% B; 19.5분 100% B, 20분 10% B.

실험 섹션 - 출발 물질 및 중간체

실시예 1A

[0346] 5-(4-클로로페닐)-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온



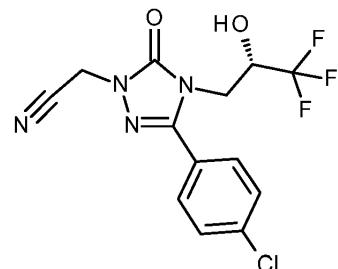
[0347]

[0348] 에틸 아세테이트 중 5-(4-클로로페닐)-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필)-2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (WO 2010/105770-A1의 실시예 4A로 기재된 합성) (10.0 g, 30.9 mmol), N-[(1R,2R)-2-아미노-1,2-디페닐에틸]-4-메틸벤젠술폰아미드 (56.6 mg, 154  $\mu$ mol) 및 1-메틸-4-(프로판-2-일)벤젠 - 디클로로루테늄 (47.3 mg, 77.2  $\mu$ mol)의 용액을 트리에틸아민 (8.6 ml, 62 mmol)으로 처리한 다음 포름산 (5.8 ml, 150 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 염산 (70 ml, 1N)으로 희석하였다. 유기 상을 염산 (1N)으로 2회 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (22.5 ml)에 다시 녹이고, 생성된 혼탁액을 고체가 완전히 용해될 때까지 60°C로 가열하였다. 염산 (22.5 ml, 1N)을 첨가하고, 생성된 혼탁액을 78°C에서 10분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 고체를 염산 (30 ml, 1N)에 다시 녹이고, 35°C에서 가열하였다. 생성된 혼탁액을 메탄올 (30 ml)로 처리하고, 35°C에서 4시간 동안 가열하고, 35°C에서 여과하였다. 여과물 용액을 증발시켜 5-(4-클로로페닐)-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 4.9 g (ee = 99.6%, 이론치의 51%)을 수득하였다.

[0349] LC-MS (방법 3):  $R_t$  = 1.40분; MS (ESIpos):  $m/z$  = 308 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>[0350]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 12.10 (s, 1H), 7.52 - 7.79 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 3.54 - 4.52 (m, 3H).

[0351] 실시예 2A

[0352] {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴



[0353]

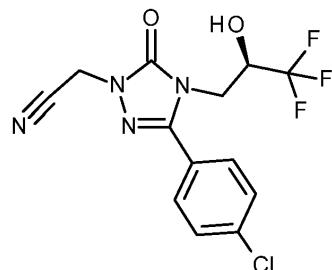
[0354] 2 L 반응 용기에서, {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세트산 (WO 2010/105770-A1의 실시예 8A로 기재된 합성) 100 g (273 mmol), 피리딘 43.3 g (547 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘 33 mg (0.3 mmol)을 300 ml THF 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 5°C에서 2,2-디메틸프로파노일클로라이드 52.8 g (438 mmol)으로 15분에 걸쳐 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 용액 온도를 10°C 내지 20°C로 유지하면서 28% 수성 암모니아 용액 183 ml를 1시간에 걸쳐 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 5°C에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 내부 온도를 10°C 내지 20°C로 유지하면서 500 ml 메틸 tert-부틸에테르 및 300 ml 20% 수성 시트르산을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 20% 수성 시트르산 300 ml에 이어서 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 300 ml 및 최종적으로 10% 수성 염화나트륨 용액 300 ml로 세척하였다. 유기 상을 60°C에서 감압 하에 유성 잔류물이 수득될 때까지 증발시켰다. 이어서, 300 ml THF를 첨가하고, 용액을 다시 유성 용액이 수득될 때까지 증발시켰다. 이 작업을 2회 반복하였다. 오일 잔류물을 360 ml THF에 다시 녹이고, 172 g (820 mmol) 트리플

루오로아세트산 무수물로 20분에 걸쳐 10°C 내지 20°C의 온도에서 처리하였다. 이어서, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 720 ml 4-메틸-2-펜타논 및 650 ml 7.5% 수성 수산화나트륨 용액을 온도 10°C 내지 20°C에서 첨가하였다. 최종적으로, pH-값을 7.5% 수성 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH = 9.5로 조정하였다. 상 분리 후, 유기 상을 450 ml 10% 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기 상을 80°C의 온도에서 감압 하에 중발시키는 한편 1200 ml n-헵탄을 첨가하였다. 형성된 혼탁액을 20°C로 냉각시켰고, 고체가 형성되었으며, 이를 여과하고, 200 ml n-헵탄으로 세척한 다음, 감압 (50°C, 30 mbar) 하에 건조시켜 {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴 88 g (이론치의 93%)을 고체로서 수득하였다.

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2 H), 4.34-4.23 (m, 1 H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H).

[0356] 실시예 3A

[0357] {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴



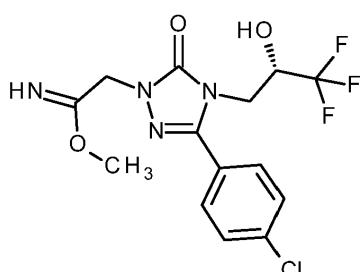
[0358]

[0359] 400 ml 메틸이소부틸 케톤 중 40 g (130 mmol) 5-(4-클로로페닐)-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (실시예 1A)의 용액을 17.9 g (143 mmol) 브로모아세토니트릴 및 53.9 g (390 mmol) 탄산칼륨으로 처리하고, 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 20°C로 냉각시킨 후, 200 ml 물을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기 상을 200 ml 물로 세척하였다. 유기 상을 80°C에서 감압 하에 중발시키는 한편 300 ml n-헵탄을 첨가하였다. 형성된 혼탁액을 20°C로 냉각시켰고, 고체가 형성되었으며, 이를 여과하고, 50 ml n-헵탄으로 세척하고, 이어서 감압 하에 건조시켜 (50°C, 30 mbar) {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴 25.2 g (이론치의 56%)을 수득하였다.

[0360]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2 H), 4.34-4.23 (m, 1 H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H).

[0361] 실시예 4A

[0362] 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트



[0363]

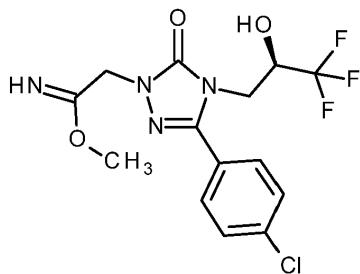
[0364] 4 L 반응 용기에서, 1600 ml 메탄을 중 {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴 (실시예 2A) 200 g (576.9 mmol)을 5.2 g (28 mmol) 소듐 메탄올레이트 (메탄올 중 30%)로 처리하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서,

용액을 50°C에서 감압 하에 유성 용액이 수득될 때까지 증발시켰다. 2000 ml 메틸 tert-부틸에테르를 첨가하고, 부피 800 ml가 달성될 때까지 용액을 농축시켰다. 이어서, 3000 ml n-헵탄을 첨가하였고, 혼탁액이 형성되었다. 20°C에서 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 500 ml n-헵탄으로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켜 (50°C, 30 mbar) 메틸 2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 175 g (이론치의 80%)을 고체로서 수득하였다.

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H).

[0366] 실시예 5A

[0367] 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트



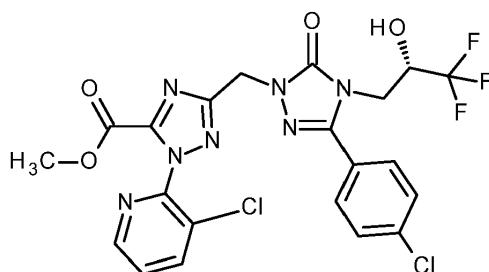
[0368]

[0369] 메탄올 (43 ml) 중 {3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}아세토니트릴 (실시예 3A) 8.58 g (24.7 mmol) 용액을 소듐 메톡시드 용액 (메탄올 중 30%) 229  $\mu\text{l}$  (1.24 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 증발시켜 표제 화합물 9.31 g (이론치의 99%)을 수득하였다.

[0370]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.01 (s, 1H), 7.81-7.58 (m, 4H), 7.00-6.84 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.04-3.74 (m, 2H), 3.66 (s, 3H).

[0371] 실시예 6A

[0372] 메틸 3-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸-1-(3-클로로페리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0373]

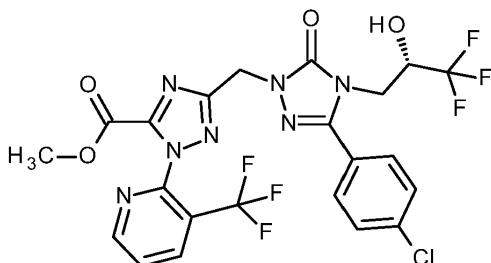
[0374] 3 ml THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (26.4 mmol) 150 mg의 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 58.2 mg (0.48 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 275  $\mu\text{L}$  (1.58 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 다시 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 62.6 mg (0.436 mmol) 3-클로로-2-히드라지노페리딘을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이브 조사 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 25.3 mg (이론치의 11%)을 수득하였다.

[0375] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.82$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 558.1[M+H]^+$

[0376]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.70\text{--}8.24$  (m, 2H), 7.89–7.56 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.46–4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 5H).

[0377] 실시예 7A

[0378] 메틸 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0379]

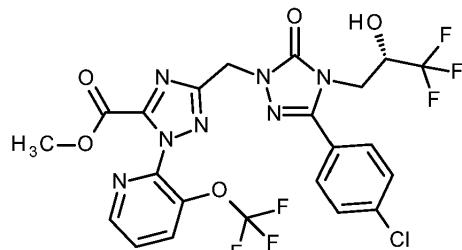
[0380] 20 mL 1,4-디옥산 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (2.64 mmol) 1.0 g의 용액을 10°C로 냉각시킨 다음, 388 mg (3.17 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 0.55 mL (3.18 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 10 mL 1,4-디옥산 중 1.10 g (3.17 mmol) 2-히드라지노-3-(트리플루오로메틸)파리딘 (4-메틸벤젠술포네이트 염 1:1), 0.65 mL (3.72 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민 및 506 mg (3.19 mmol) 무수 황산구리 (II)의 사전 교반 용액을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기상을 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 777 mg (이론치의 50%)을 고체로서 수득하였다.

[0381] LC-MS (방법 2):  $R_t = 1.00$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 592.6 [M+H]^+$

[0382]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.93$  (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67–7.57 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37–4.22 (m, 1H), 4.10–3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0383] 실시예 8A

[0384] 메틸 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1-[3-(트리플루오로메톡시)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0385]

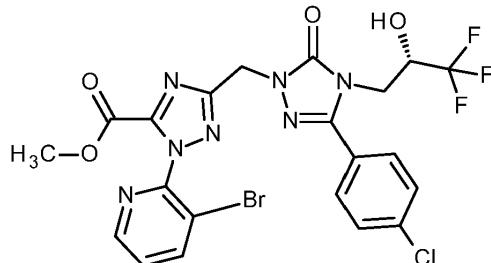
[0386] 3 mL THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (0.40 mmol) 150 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 58 mg (0.48 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 275  $\mu\text{L}$  (1.58 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하고, 그 후 다시 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 159 mg (0.44 mmol) 2-히드라지노-3-(트리플루오로메톡시)파리딘 (4-메틸벤젠술포네이트 염 1:1)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이브 조사 하에 120°C

에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 51.5 mg (이론치의 21%)을 고체로서 수득하였다.

[0387] LC-MS (방법 2):  $R_t = 1.02$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 608.1 [M+H]^+$ .

[0388] 실시예 9A

[0389] 메틸 1-(3-브로모페리딘-2-일)-3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0390]

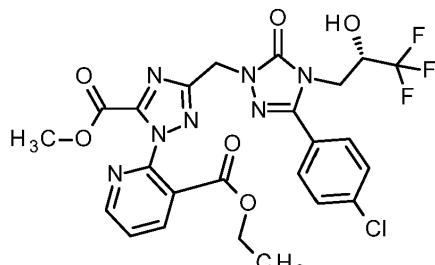
[0391] 20 mL 1,4-디옥산 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (2.64 mmol) 1.0 g의 용액을 10°C로 냉각시킨 다음, 388 mg (3.17 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 0.55 mL (3.18 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1,4-디옥산 10 mL 중 595 mg (3.17 mmol) 3-브로모-2-히드라지노페리딘 및 506 mg (3.19 mmol) 무수 황산구리 (II)의 사전 교반 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 상을 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc 12% → 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 696 mg (이론치의 44%)을 수득하였다.

[0392] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.82$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 602.0 [M+H]^+$ .

[0393]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.63$  (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0394] 실시예 10A

[0395] 에틸 2-[3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(메톡시카르보닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]니코티네이트



[0396]

[0397] 47 mL 1,4-디옥산 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (26.19 mmol) 2.35 g의 용액을 10°C로 냉각시킨 다음, 910 mg (7.41 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 1.20 mL (7.41 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 23 mL 1,4-디옥산 중 1.87 g (7.41 mmol) 에틸 2-히드라지노니코티네이트 및 1.45 mg (9.10 mmol) 무수 황산구리 (II)의 사전 교반 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 96시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올, 92/8)에 의해 정제하여 표제 화합물 833 mg (이론치

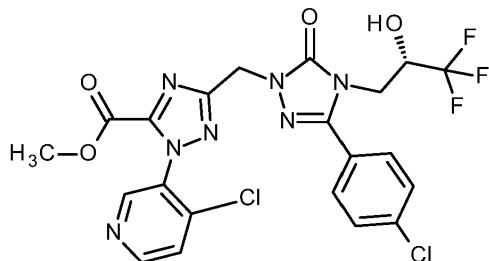
의 23%)을 고체로서 수득하였다.

[0398] LC-MS (방법 2):  $R_t = 0.98$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 596.1 [M+H]^+$

[0399]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8.82$  (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 3H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.97 (t, 3H).

[0400] 실시예 11A

[0401] 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(4-클로로페리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0402]

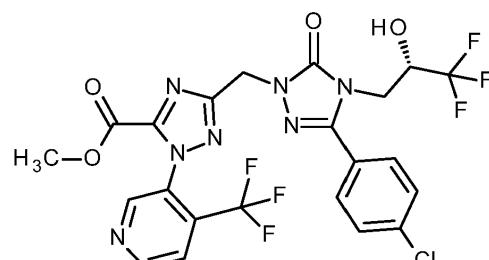
[0403] 18 mL THF 중 메틸-2-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (2.64 mmol) 1.0 g의 용액을 0°C로 냉각시키고, 388 mg (3.17 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 1.06 mL (6.07 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하고, 다시 0°C로 냉각시켰다. 523 mg (2.90 mmol) 4-클로로-3-히드라지노페리딘 (히드로클로라이드 염 1:1)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이브 조사 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.03 g (이론치의 66%)을 고체로서 수득하였다.

[0404] LC-MS (방법 2):  $R_t = 1.00$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 558.2 [M+H]^+$

[0405]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 9.00-8.62$  (m, 2H), 7.96-7.55 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.42-4.21 (m, 1H), 4.11-3.66 (m, 5H).

[0406] 실시예 12A

[0407] 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[4-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0408]

[0409] 3 mL THF 중 메틸-2-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (0.40 mmol) 150 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 53 mg (0.44 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 75  $\mu\text{L}$  (0.44 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 77 mg (0.44 mmol) 3-히드라지노-4-(트리플루오로메틸)페리딘을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이

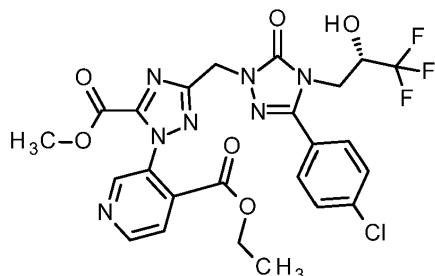
브 조사 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 104 mg (이론치의 41%)을 고체로서 수득하였다.

[0410] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.84$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 592.1 [M+H]^+$

[0411]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.12\text{--}9.04$  (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.39 – 4.20 (br m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0412] 실시예 13A

[0413] 에틸 3-[3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-5-(메톡시카르보닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]이소니코티네이트



[0414]

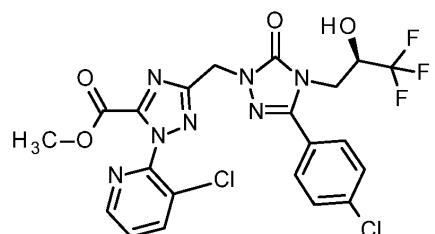
[0415] 10 mL THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 4A) (1.32 mmol) 500 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 178 mg (1.45 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 252  $\mu$ L (1.45 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 309 mg (1.45 mmol) 에틸 3-히드라지노이소니코티네이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 16시간 동안 교반하고, 이어서 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 416 mg (이론치의 26%)을 수득하였다.

[0416] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.83$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 596.1 [M+H]^+$

[0417]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.00\text{--}8.90$  (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67–7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.37–4.22 (m, 1H), 4.09–3.97 (m, 3H), 3.86 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 0.93 (t, 3H).

[0418] 실시예 14A

[0419] 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(3-클로로페리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0420]

[0421] 10 mL THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 5A) (1.44 mmol) 546 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 194 mg (1.59 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 277  $\mu$ L (1.59 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 227 mg (1.59 mmol) 3-클로로-2-히드라지노페리딘을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이

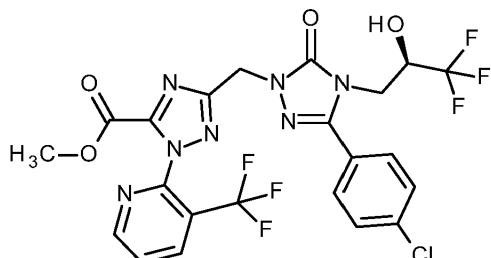
브 조사 하에 120°C에서 1시간 동안, 추가로 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올/물로 처리하고, 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 121 mg (이론치의 14%)을 고체로서 수득하였다.

[0422] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.85$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 558.1 [M+H]^+$

[0423]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.81\text{--}8.18$  (m, 2H), 7.92–7.48 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.44–4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 5H).

[0424] 실시예 15A

[0425] 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0426]

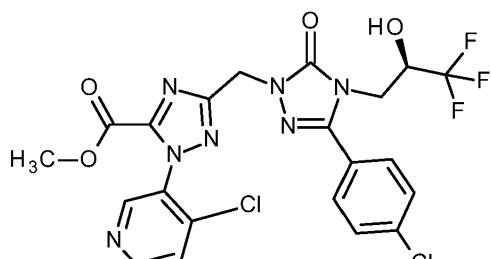
[0427] 8 mL 1,4-디옥산 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 5A) (898  $\mu\text{mol}$ ) 340 mg의 용액을 10°C로 냉각시키고, 132 mg (1.08 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 305  $\mu\text{L}$  (2.33 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4 mL 1,4-디옥산 중 376 mg (1.08 mmol) 2-히드라지노-3-(트리플루오로메틸)파리딘 (4-메틸벤젠술포네이트 염 1:1) 및 172 mg (1.08 mmol) 무수 황산구리 (II)의 사전 교반 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물 중 10% EDTA의 용액 (4회 반복)으로 세척하고, 이어서 물 및 수성 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 휘발성 물질을 제거하고, 수득된 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 167 mg (이론치의 31%)을 고체로서 수득하였다.

[0428] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.88$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 592.1 [M+H]^+$

[0429]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.93$  (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.80–7.67 (m, 2H), 7.67–7.58 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.28–5.13 (m, 2H), 4.37–4.24 (m, 1H), 4.06–3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0430] 실시예 16A

[0431] 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(4-클로로파리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0432]

[0433] 6.6 mL THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-

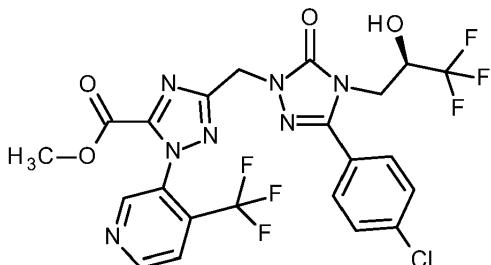
-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 5A) (871  $\mu\text{mol}$ ) 330 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 117 mg (958  $\mu\text{mol}$ ) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 166  $\mu\text{L}$  (958  $\mu\text{mol}$ ) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 166  $\mu\text{L}$  (958  $\mu\text{mol}$ ) N,N-디이소프로필에틸아민 및 172 mg (958  $\mu\text{mol}$ ) 4-클로로-3-히드라지노파리딘 (히드로클로라이드 염 1:1)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 16시간 동안 교반하고, 이어서 추가로 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이브 조사 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 126 mg (이론치의 26%)을 고체로서 수득하였다.

[0434] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.75\text{분}$ ; MS(ESIpos):  $m/z = 558.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0435]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.86$  (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0436] 실시예 17A

[0437] 메틸 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[4-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트



[0438]

[0439] 7.0 ml THF 중 메틸-2-{3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오르-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}에탄이미데이트 (실시예 5A) (0.924 mmol) 350 mg의 용액을 0°C로 냉각시키고, 124 mg (1.02 mmol) 메틸 클로로옥소아세테이트 및 177  $\mu\text{L}$  (1.102 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 180 mg (1.02 mmol) 3-히드라지노-4-(트리플루오로메틸)파리딘을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, 이어서 밀봉된 바이알에서 마이크로웨이브 조사 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 125 mg (이론치의 23%)을 고체로서 수득하였다.

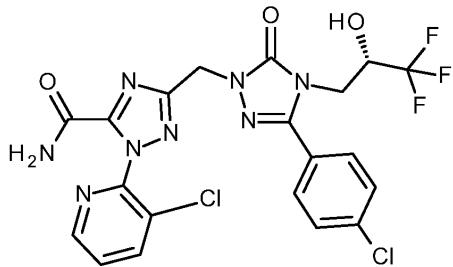
[0440] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.85\text{분}$ ; MS(ESIpos):  $m/z = 592.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0441]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.09$  (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 4.39 - 4.20 (br m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0442] 실험 섹션 - 실시예

[0443] 실시예 1

[0444] 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(3-클로로파리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0445]

5.1 g 메틸 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(3-클로로파리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트 (실시예 6A, 9.134 mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 297 mmol) 42.5 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 열음에 끓고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 조 생성물 3.5 g을 수득하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올, 97/3)에 의해 정제하여 표제 화합물 4.00 g (이론치의 81%)을 고체로서 수득하였다.

[0447]

LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.62$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 543.1$   $[M+H]^+$

[0448]

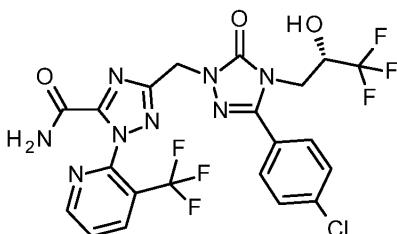
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8.55$  (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (d, 2H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0449]

실시예 2

[0450]

3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0451]

1.80 g 메틸 3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트 (실시예 7A, 3.04 mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 70.0 mmol) 10.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 1.49 g (이론치의 85%)을 고체로서 수득하였다.

[0453]

LC-MS (방법 1):  $R_t = 1.20$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 577$   $[M+H]^+$

[0454]

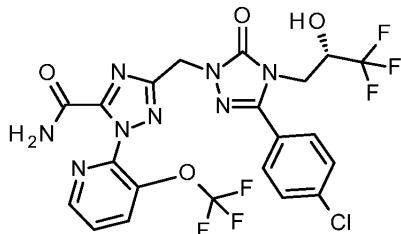
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8.87$  (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.39 - 4.20 (br m, 1H), 4.16-3.94 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0455]

실시예 3

[0456]

3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[3-(트리플루오로메톡시)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0457]

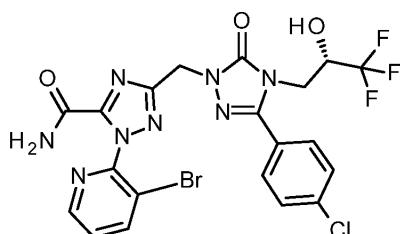
[0458] 51.0 mg 메틸 3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[3-(트리플루오로메톡시)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트 (실시 예 8A, 84  $\mu$ mol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 35.0 mmol) 5.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 44.2 mg (이론치의 89%)을 고체로서 수득하였다.

[0459] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.69$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 593.1 [M+H]^+$

[0460]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.71–7.53 (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.42–4.17 (m, 1H), 4.08–3.73 (m, 2H)

[0461] 실시예 4

[0462] 1-(3-브로모파리딘-2-일)-3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0463]

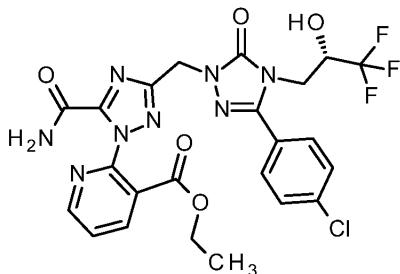
[0464] 100 mg 메틸 1-(3-브로모파리딘-2-일)-3-({3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트 (실시예 9A, 0.166 mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 70.0 mmol) 10.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 83.1 mg (이론치의 85%)을 고체로서 수득하였다.

[0465] LC-MS (방법 2):  $R_t = 0.91$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 587.0$   $[M+H]^+$

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.57 (dd, 1H), 8.36 (dd, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80–7.73 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.41–4.19 (m, 1H), 4.11–3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0467] 실시예 5

[0468] 에틸 2-[5-카르바모일-3-((3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시]프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]니코티네이트



[0469]

[0470] 50.0 mg 실시예 10A (84  $\mu$ mol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 0.175 mmol) 1.25 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 27.8 mg (이론치의 57%)을 고체로서 수득하였다.

[0471]

LC-MS (방법 1):  $R_t = 1.16$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 581.0$   $[M+H]^+$

[0472]

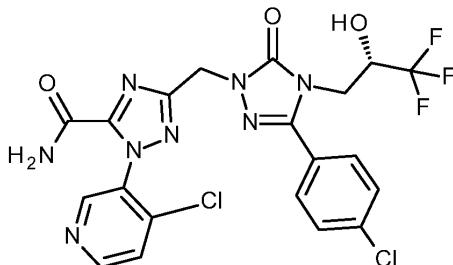
$^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.76$  (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.85 (dd, 1H), 0.97 (t, 3H).

[0473]

실시예 6

[0474]

3-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoropropyl]azetidine-2-yl)-1-(4-(2-amino-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)propan-1-one



[0475]

[0476]

100 mg 실시예 11A (0.179 mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 7.09 mmol) 1.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 76.7 mg (이론치의 79%)을 고체로서 수득하였다.

[0477]

LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.55$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 543.1$   $[M+H]^+$

[0478]

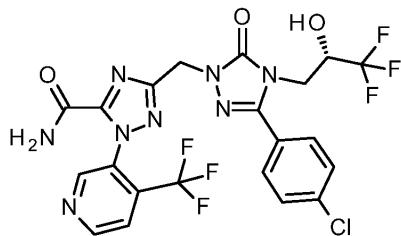
$^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.91-7.52$  (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.07-3.72 (m, 2H).

[0479]

실시예 7

[0480]

3-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoropropyl]azetidine-2-yl)-1-[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,4-triaza-5-carboxylic acid



[0481]

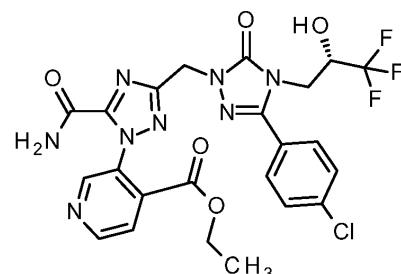
[0482] 78.5 mg 실시예 12A (0.133mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 1.14 mmol) 8.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 49.7 mg (이론치의 77%)을 고체로서 수득하였다.

[0483] LC-MS (방법 2):  $R_t = 0.93$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 577.1$   $[M+H]^+$

[0484]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.03$  (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.69-7.58 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.39 - 4.20 (br m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H).

[0485] 실시예 8

[0486] 에틸 3-[5-카르바모일-3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]이소니코티네이트



[0487]

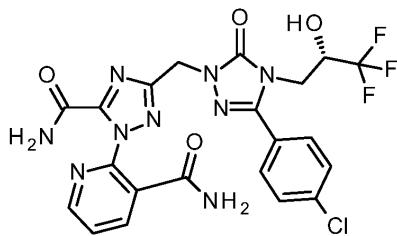
[0488] 100 mg 실시예 13A (151  $\mu\text{mol}$ )를 EtOH 중  $\text{NH}_3$  (2.00 mmol, 2 N) 1.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 또 다른 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 2.00 mmol) 1.0 mL를 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 46.0 mg (이론치의 49%)을 고체로서 수득하였다.

[0489] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.63$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 581.1$   $[M+H]^+$

[0490]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.89$  (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69-7.58 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.14 (d, 2H), 4.40-4.24 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 3H), 3.86 (dd, 1H), 0.95 (t, 3H).

[0491] 실시예 9

[0492] 2-[5-카르바모일-3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]니코틴아미드



[0493]

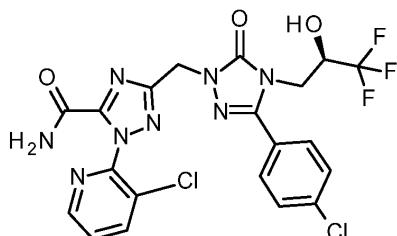
[0494] 80 mg 실시예 10A (134  $\mu$ mol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 70.0 mmol) 10 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 70°C에서 10분 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 70.0 mmol) 10 mL에 용해시키고, 마이크로웨이브에서 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 22.0 mg (이론치의 28%)을 고체로서 수득하였다.

[0495] LC-MS (방법 3):  $R_t$  = 1.31분; MS(ESIpos):  $m/z$  = 552.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

[0496]  $^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.61 (dd, 1H), 8.24–8.14 (m, 2H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.86 (br d, 1H), 7.79–7.74 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.39 – 4.21 (br m, 1H), 4.06–3.93 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H).

[0497] 실시예 10

[0498] 3-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]furan-2-yl)-1-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]furan-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-ylmethyl amide



[0499]

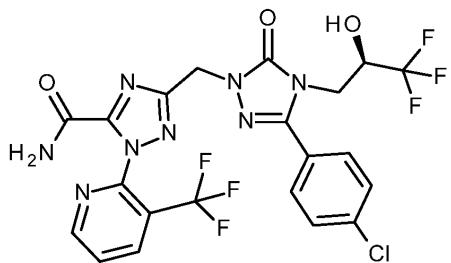
[0500] 110 mg 실시예 14A (0.197 mmol)를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 7.09 mmol) 1.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 92.0 mg (이론치의 86%)을 고체로서 수득하였다.

[0501] LC-MS (방법 3):  $R_t$  = 1.60분; MS(ESIpos):  $m/z$  = 543.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

[0502]  $^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.69–7.48 (m, 9H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (d, 2H), 4.47–4.16 (m, 1H), 4.08–3.71 (m, 2H).

[0503] 실시예 11

[0504] 3-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]furan-2-yl)-1-(3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoropropyl]furan-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-ylmethyl amide



[0505]

[0506] 160 mg 실시예 15A ( $270 \mu\text{mol}$ )를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 2.00 mmol) 5.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 162.1 mg (정량적)을 고체로서 수득하였다.

[0507]

LC-MS (방법 4):  $R_t = 2.73$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 577.3 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0508]

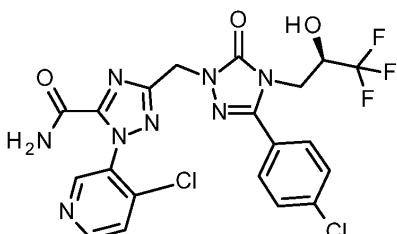
$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.90\text{--}8.81$  (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.80\text{--}7.70 (m, 2H), 7.66\text{--}7.59 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.25\text{--}5.12 (m, 2H), 4.40 \text{--} 4.20 (br m, 1H), 4.03\text{--}3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0509]

실시예 12

[0510]

3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-(4-클로로페리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0511]

[0512] 118 mg 실시예 16A ( $211 \mu\text{mol}$ )를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 35.0 mmol) 5.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 111 mg (이론치의 97%)을 고체로서 수득하였다.

[0513]

LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.53$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 543.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0514]

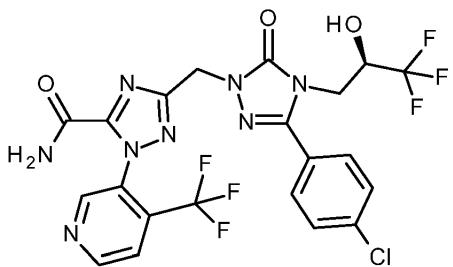
$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.78$  (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79\text{--}7.73 (m, 2H), 7.66\text{--}7.58 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.39 \text{--} 4.20 (br m, 1H), 4.07\text{--}3.95 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0515]

실시예 13

[0516]

3-(3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-[(2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)-1-[4-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



[0517]

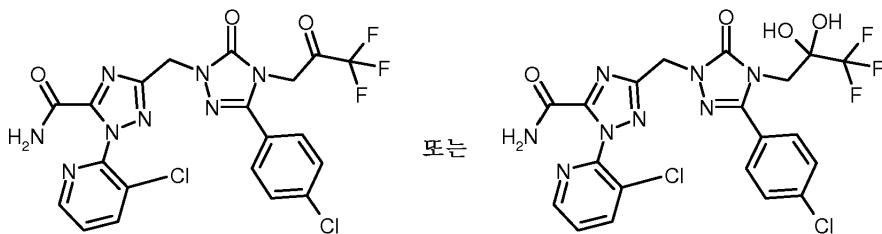
118 mg 실시예 17A (199  $\mu\text{mol}$ )를 암모니아 용액 (메탄올 중 7N, 2.00 mmol) 5.0 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 99.5 mg (이론치의 87%)을 고체로서 수득하였다.

[0519] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.63$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 577.1$  [ $\text{M}+\text{H}]^+$

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.03$  (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.28-5.05 (m, 2H), 4.39 - 4.20 (br m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H).

[0521] 실시예 14

[0522] 3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-(3-클로로페리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (케톤 형태) 또는 3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (수화물 형태)



[0523]

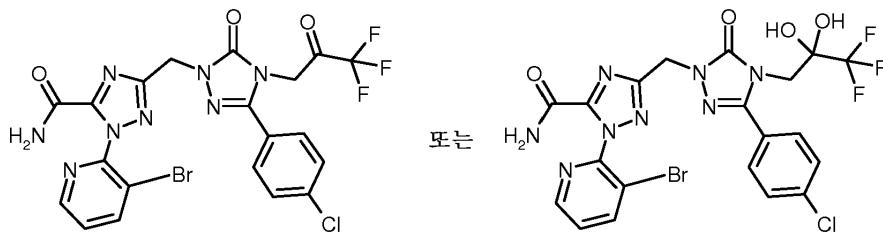
[0524] 5.0 mL 디클로로메탄 중 실시예 1 250 mg (460  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 0°C로 냉각시키고, 데스-마르틴 퍼아이오디난 780 mg (1.84 mmol) 및 물 9.0  $\mu\text{L}$  (506 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 티오황산나트륨 용액 5 mL 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 5 mL를 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (10 mL, 3회 반복), 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 230 mg (이론치의 87%)을 고체로서 수득하였다.

[0525] LC-MS (방법 3):  $R_t = 1.57$ 분; MS(ESIpos):  $m/z = 541.0$  [ $\text{M}+\text{H}]^+$  (케톤 형태).

[0526]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 8.54$  (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.05 (s, 2H) (수화물 형태).

[0527] 실시예 15

[0528] 1-(3-브로모페리딘-2-일)-3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (케톤 형태) 또는 1-(3-브로모페리딘-2-일)-3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (수화물 형태)



[0529]

1.3 mL 디클로로메탄 중 실시예 4 68.0 mg (116  $\mu$ mol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 데스-마르틴 퍼아이오디난 196 mg (463 mmol) 및 물 2.3  $\mu$ L (127 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 수성 티오황산나트륨 용액 1.3 mL 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 1.3 mL를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출한 다음, 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 30.1 mg (이론치의 42%)을 고체로서 수득하였다.

[0531]

LC-MS (방법 3):  $R_t$  = 1.58분; MS(ESIpos): m/z = 585.0 [M+H]<sup>+</sup> (케톤 형태).

[0532]

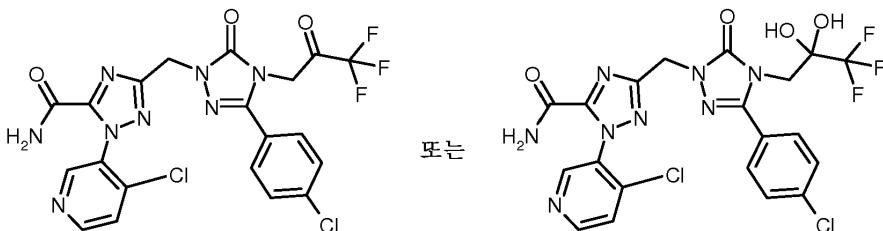
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.57 (dd, 1H), 8.40–8.34 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.44 (s, 2H), 5.20–5.16 (m, 2H), 4.05 (s, 2H) (수화물 형태).

[0533]

실시예 16

[0534]

3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-(4-클로로페리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (케톤 형태) 또는 3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-(4-클로로페리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (수화물 형태)



[0535]

2.4 mL 디클로로메탄 중 실시예 4 120 mg (221  $\mu$ mol) 및 물 4.3  $\mu$ L (243 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 140.5 mg (331 mmol) 데스-마르틴 퍼아이오디난을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 혼탁액에 5 mL THF를 첨가하고, 4°C에서 72시간 동안, 이어서 추가로 실온에서 3시간 동안 교반을 지속하였다. 반응 혼합물에, 2 mL 포화 수성 티오황산나트륨 용액 및 2 mL 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가한 다음, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고 (10 mL, 4회 반복), 합한 유기 상을 물 및 수성 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/에틸 아세테이트 1:1 → 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 증발시켜 표제 화합물 8.0 mg (이론치의 7%)을 고체로서 수득하였다.

[0536]

LC-MS (방법 4):  $R_t$  = 2.43분; MS(ESIpos): m/z = 541.2 [M+H]<sup>+</sup> (케톤 형태).

[0538]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (s, 2H) (수화물 형태).

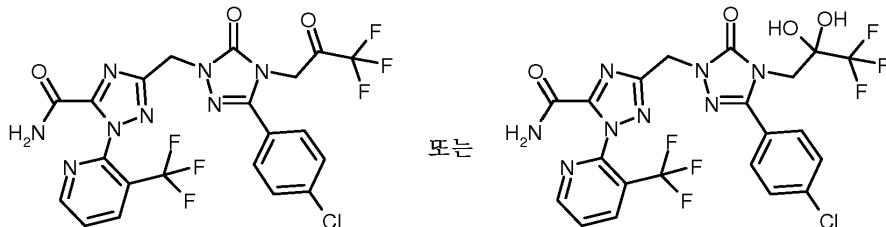
[0539]

실시예 17

[0540]

3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2-옥소프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-(4-클로로페리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (수화물 형태)

틸}-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (케톤 형태) 또는 3-{[3-(4-클로로페닐)-5-옥소-4-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디히드록시프로필)-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸}-1-[3-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드 (수화물 형태)



[0541]

[0542] 1.9 mL 디클로로메탄 중 실시에 2 100 mg (173  $\mu$ mol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 294 mg (693 mmol) 테스-마르틴 퍼아이오디난 및 3.5  $\mu$ L (191 mmol) 물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 2 mL 포화 수성 티오황산나트륨 용액 및 2 mL 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고 (10 mL, 4회 반복), 합한 유기 상을 물 및 수성 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조하여 표제 화합물 18.4 mg (이론치의 19%)을 고체로서 수득하였다.

[0543]

LC-MS (방법 3):  $R_t$  = 1.64분; MS(ESIpos):  $m/z$  = 575.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup> (케톤 형태).

[0544]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 8.88–8.85 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.73–7.67 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (s, 2H) (수화물 형태).

[0545]

실험 섹션 - 생물학적 검정

[0546]

약어 및 두문자어:

Acc. No.	수탁 번호
AVP	아르기닌 바소프레신
B <sub>max</sub>	최대 리간드 결합 능력
BSA	소 혈청 알부민
cAMP	시클리 아데노신 모노포스페이트
Cat. No.	카탈로그 번호
cDNA	상보적 데옥시리보핵산
CHO	차이니즈 햄스터 난소
CRE	cAMP 반응 요소
Ct	사이클 역치
DMEM/F12	둘베코 변형 이글 배지 / 햄 F12 배지 (1:1)
DNA	데옥시리보핵산
DMSO	디메틸су阜시드
DTT	디티오트레이톨
EC <sub>50</sub>	반수-최대 유효 농도
EDTA	에틸렌디아민-테트라아세트산
FAM	카르복시플루오레세인 숙신이미딜 에스테르
f.c.	최종 농도
FCS	소 태아 혈청
HEPES	4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술 폰산
IC <sub>50</sub>	반수-최대 억제 농도
K <sub>d</sub>	해리 상수
K <sub>i</sub>	억제제의 해리 상수
mRNA	메신저 리보핵산
PBS	포스페이트 완충 염수
PEG	폴리에틸렌 글리콜
p.o.	경구로
RNA	리보핵산
RTPCR	실시간 폴리머라제 연쇄 반응
SPA	섬광 근접 검정

[0547]

TAMRA	카르복시테트라메틸로다민
TRIS; Tris	2-아미노-2-히드록시메틸프로판-1,3-디올

[0548]

[0549] 실시예를 선택된 생물학적 검정에서 1회 이상 실험하였다. 1회 초과로 시험한 경우에, 데이터는 평균값으로서 또는 중앙값으로서 보고되며, 여기서

[0550] ● 산술 평균값으로서 또한 지칭되는 평균값은 값의 합계를 시험된 횟수로 나누어 수득한 것을 나타내고,

[0551] ● 중앙값은 오름차순 또는 내림차순으로 등급화했을 때 값들의 군의 중간 수를 나타낸다. 데이터 세트에서 값들의 개수가 홀수인 경우에, 중앙값은 중간값이다. 데이터 세트에서 값들의 개수가 짝수인 경우에, 중앙값은 2 개의 중간값의 산술 평균이다.

[0552] 실시예를 1회 이상 합성하였다. 1회 초과로 합성한 경우에, 생물학적 검정으로부터의 데이터는 1개 이상의 합성 배치의 시험으로부터 수득한 데이터 세트를 사용하여 계산된 평균값 또는 중앙값을 나타낸다.

- [0553] 본 발명의 화합물의 활성의 입증은 관련 기술분야에 널리 공지된 시험관내, 생체외 및 생체내 검정을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 활성을 입증하기 위해, 하기 검정이 사용될 수 있다.
- [0554] B-1. 바소프레신 수용체 활성을 결정하기 위한 시험관내 세포 검정
- [0555] 인간, 래트 및 개로부터의 V1a 및 V2 바소프레신 수용체의 효능제 및 길항제의 확인, 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 활성의 정량화를, 재조합 세포주를 사용하여 수행한다. 이들 세포주는 원래 햄스터의 난소 상피 세포(차이니즈 햄스터 난소, CHO K1, ATCC: 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection), 미국 20108 버지니아주 마나사스)로부터 유래된다. 시험 세포주는 인간, 래트 또는 개 V1a 또는 V2 수용체를 구성적으로 발현한다.  $G_{aq}$ -커플링된 V1a 수용체의 경우에, 세포를 또한 변형된 형태의 칼슘-감수성 광단백질 에퀴린(인간 및 래트 V1a) 또는 오벨린(개 V1a)으로 안정하게 형질감염시키며, 이는 보조인자 코엘렌테라진과의 재구성 후에 유리 칼슘 농도의 증가가 있을 때 광을 방출한다 [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, Gene 153 (2), 273-274 (1995)]. 생성된 바소프레신 수용체 세포는 칼슘 이온의 세포내 방출에 의해 재조합적으로 발현된 V1a 수용체의 자극에 반응하며, 이는 생성된 광단백질 발광에 의해 정량화할 수 있다.  $G_s$ -커플링된 V2 수용체는 CRE-담당 프로모터의 제어 하에 반딧불이 루시페라제에 대한 유전자를 발현하는 세포주 내로 안정하게 형질감염시킨다. V2 수용체의 활성화는 cAMP 증가를 통해 CRE-반응성 프로모터의 활성화를 유도하며, 이에 의해 반딧불이 루시페라제의 발현을 유도한다. V1a 세포주의 광단백질에 의해 방출된 광, 뿐만 아니라 V2 세포주의 반딧불이 루시페라제에 의해 방출된 광은, 각각의 바소프레신 수용체의 활성화 또는 억제에 상응한다. 세포주의 생물발광은 적합한 발광측정기를 사용하여 검출한다 [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].
- [0556] 시험 절차:
- [0557] 바소프레신 V1a 수용체 세포주:
- [0558] 검정 전날에, 세포를 384-웰 마이크로타이터 플레이트 내 배양 배지 (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM 글루타민, 10 mM HEPES, 5  $\mu$ g/ml 코엘렌테라진)에 플레이팅하고, 세포 인큐베이터 (96% 습도, 5% v/v  $CO_2$ , 37°C)에 두었다. 검정 날에, 다양한 농도의 시험 화합물을 마이크로타이터 플레이트의 웰에 10분 동안 배치한 후에  $EC_{50}$  농도에서의 효능제 [ $Arg^8$ ]-바소프레신을 첨가한다. 생성된 광 신호를 발광측정기로 즉시 측정한다.
- [0559] 바소프레신 V2 수용체 세포주:
- [0560] 검정 전날에, 세포를 384-웰 마이크로타이터 플레이트 내 배양 배지 (DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM 글루타민, 10 mM HEPES)에 플레이팅하고, 세포 인큐베이터 (96% 습도, 5% v/v  $CO_2$ , 37°C)에 두었다. 검정 날에, 다양한 농도의 시험 화합물 및  $EC_{50}$  농도에서의 효능제 [ $Arg^8$ ]-바소프레신을 함께 웰에 첨가하고, 플레이트를 세포 인큐베이터에서 3시간 동안 인큐베이션한다. 세포 용해 시약 트리톤(Triton)™ 및 기질 루시페린의 첨가시에, 반딧불이 루시페라제의 발광을 발광측정기로 측정한다.
- [0561] 하기 표 1A는 인간 V1a 또는 V2 수용체로 형질감염된 세포주로부터 수득된 본 발명의 화합물 (라세미 혼합물 뿐만 아니라 분리된 거울상이성질체 포함)에 대한 개별  $IC_{50}$  값을 열거한다:

[0562]

표 1A

실시예 번호	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]	비] IC <sub>50</sub> hV2/hV1a
1	0.00102	0.03900	38.2
2	0.00120	0.16966	141.0
3	0.01600	0.87500	54.7
4	0.00123	0.08933	72.6
5	0.01450	1.24500	85.9
6	0.00057	0.02500	43.9
7	0.00250	0.29333	117.3
8	0.02550	0.89250	35.0
9	0.07500	2.25000	30.0
10	0.00680	0.79000	116.2
11	0.00310	0.61000	196.8
12	0.00345	0.86000	249.3
13	0.00160	0.69000	431.3
14	0.00520	0.10375	20.0
15	0.01350	0.63667	47.2
16	0.00140	0.07500	53.6
17	0.00530	0.35000	66.0

[0563]

[0564]

표 1A에 열거된 IC<sub>50</sub> 데이터는 본 발명의 화합물이 선택적이고 강력한 바소프레신 V1a 수용체 길항제로서 작용한다는 것을 입증한다.

[0565]

비교 목적으로, 가장 최근의 선행 기술을 대표하는 것으로 간주되는 선택된 페닐-트리아졸 유도체 (국제 특허 출원 WO 2011/104322-A1 및 그 안에 기재된 실시예 화합물 참조)를 또한 상기 기재된 세포 V1a 및 V2 검정에서 시험하였다. 인간 V1a 또는 V2 수용체로 형질감염된 세포주로부터 수득된 이들 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값이 하기 표 1B에 열거되어 있다:

[0566]

표 1B

실시예 번호. WO 2011/104322	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]	비] IC <sub>50</sub> hV2/hV1a
54	0.0114	0.0402	3.51
63	0.0068	0.0042	0.622
64	0.0329	0.0345	1.049
66	1.8265	0.0950	0.052
67	2.4650	1.1400	0.462
68	0.0071	0.0096	1.353
69	1.3160	0.0699	0.053
101	0.0678	0.0342	0.503
105	0.3238	0.0551	0.170
135	0.2500	0.0098	0.04
143	0.4590	0.9090	1.98
144	0.2800	0.2410	0.86
148	2.2200	0.0707	0.03

[0567]

[0568]

비교 목적으로, 가장 최근의 선행 기술을 대표하는 것으로 간주되는 추가로 선택된 페닐-트리아졸 유도체 (국제 특허 출원 WO 2016/071212-A1 및 그 안에 기재된 실시예 화합물 참조)를 또한 상기 기재된 세포 V1a 및 V2 검정에서 시험하였다. 인간 V1a 또는 V2 수용체로 형질감염된 세포주로부터 수득된 이들 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값이 하기 표 1C에 열거되어 있다:

[0569]

표 1C

실시예 번호. WO 2016/071212	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]	비] IC <sub>50</sub> hV2/hV1a
4	0.0012	0.0086	6.94
8	0.0012	0.0107	8.78
73	0.0011	0.0070	6.48
74	0.0022	0.0247	11.44
82	0.0006	0.0022	3.43
83	0.0010	0.0067	6.48

[0570]

[0571] B-2. 방사성 결합 검정

[0572]

IC<sub>50</sub> 및 K<sub>i</sub> 값을 각각의 인간 바소프레신 V1a 및 V2 수용체를 발현하는 재조합 인간 배아 신장 세포주 293 (HEK293) 또는 CHO-K1 세포주의 막 분획을 사용하여 방사성 결합 검정에서 결정할 수 있다.

[0573]

HEK293 세포에서 발현된 인간 재조합 바소프레신 V1a 수용체를 표준 기술을 사용하여 50 mM 트리스-HCl 완충제, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA에서 사용하였다. 재조된 막의 분취물을 다양한 농도의 시험 화합물과 이중으로, 및 0.03nM [<sup>125</sup>I]페닐아세틸-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>와 25°C에서 120분 동안 인큐베이션하

였다. 1  $\mu$ M [ $\text{Arg}^8$ ]바소프레신의 존재 하에 비-특이적 결합을 추정하였다. 수용체를 여과하고 세척한 다음, 필터를 카운팅하여 특이적으로 결합된 [ $^{125}\text{I}$ ]페닐아세틸-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>를 결정하였다.

[0574] 인간 바소프레신 V2 수용체를 코딩하는 플라스미드로 안정하게 형질감염된 CHO-K1 세포를 사용하여 표준 기술을 사용하여 50 mM 트리스-HCl 완충제, pH 7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA 중에서 막을 제조하였다. 제조된 막의 분획물을 다양한 농도의 시험 화합물과 이중으로, 및 4 nM [ $^3\text{H}$ ]( $\text{Arg}^8$ )-바소프레신과 25°C에서 120분 동안 인큐베이션하였다. 1 mM ( $\text{Arg}^8$ )-바소프레신의 존재 하에 비-특이적 결합을 추정하였다. 막을 여과하고 3회 세척한 다음, 필터를 카운팅하여 특이적으로 결합된 [ $^3\text{H}$ ]( $\text{Arg}_8$ )-바소프레신을 결정하였다.

[0575] MathIQTM (아이디 비지니스 솔루션즈 리미티드(ID Business Solutions Ltd.), 영국)을 사용한 비-선형 최소 제곱 회귀 분석에 의해 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 억제 상수 K<sub>i</sub>는 챙 및 프루소프의 방정식 (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973)을 사용하여 계산하였다.

[0576] B-3. 섬유화유발 유전자의 조절에 대한 바소프레신 V1a 수용체 길항제의 작용을 검출하기 위한 시험관내 세포 검정

[0577] 래트 심장 조직으로부터 단리된 심근세포 유형으로 기재되어 있는 세포주 H9C2 (아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 ATCC 번호 CRL-1446)는 높은 카페수로 바소프레신 V1a 수용체 AVPR1A를 내인성으로 발현하지만, AVPR2 발현을 검출할 수 없다. 마찬가지로, 래트 신장 조직으로부터 단리된 세포주 NRK49F (ATCC 번호 CRL1570)는 높은 AVPR1A mRNA 발현 및 감소된 AVPR2 발현의 유사한 발현 패턴을 나타낸다. 수용체 길항제에 의한 유전자 발현의 AVPR1A 수용체-의존성 조절의 억제를 검출하는 세포 검정의 경우, 절차는 하기와 같다:

[0578] H9C2 세포 또는 NRK49F 세포를 세포 배양을 위한 6-웰 마이크로타이터 플레이트 내 50,000개 세포/웰의 세포 밀도로 2.0 ml의 Opti-MEM 배지 (인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corp.), 미국 캘리포니아주 칼스배드, 카탈로그 번호 11058-021)에 시딩하고, 세포 인큐베이터 (96% 습도, 8% v/v CO<sub>2</sub>, 37°C)에 두었다. 24시간 후에, 3개 웰의 세트 (삼중)에 비히클 용액 (음성 대조군) 및 바소프레신 용액 ([ $\text{Arg}^8$ ]-바소프레신 아세테이트, 시그마 (Sigma), 카탈로그 번호 V9879)을 충전시키거나, 시험 화합물 (비히클: 20% v/v 에탄올 함유 물 중에 용해됨) 및 바소프레신 용액을 충전시킨다. 세포 배양물 중, 최종 바소프레신 농도는 1 nM이다. 시험 화합물 용액을 적은 부피로 세포 배양물에 첨가하여, 세포 검정에서 0.03%의 에탄올의 최종 농도를 초과하지 않도록 한다. 5시간의 인큐베이션 시간 후에, 배양물 상청액을 흡인 하에 빼내고, 부착 세포를 350  $\mu$ l의 RLT 완충제 (퀴아젠 (Qiagen), 카탈로그 번호 79216) 중에 용해시키고, RNA를 RN이지(RNeasy) 키트 (퀴아젠, 카탈로그 번호 74104)를 사용하여 용해물로부터 단리한다. 이어서, DNase 소화 (인비트로젠, 카탈로그 번호 18068-015), cDNA 합성 (프로메가(Promega), 임프롬(ImProm)-II 역전사 시스템, 카탈로그 번호 A3800) 및 역전사 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) (pPCR 마스터믹스(MasterMix) RT-QP2X-03-075, 유로젠텍(Eurogentec), 벨기에 세라잉)을 수행한다. 모든 절차는 시험 시약의 제조업체의 작업 프로토콜에 따라 수행한다. RT-PCR을 위한 프라이머 세트를 6-FAM TAMRA-표지된 프로브에 의해 프라이머3플러스(Primer3Plus) 프로그램을 사용하여 mRNA 유전자 서열 (NCBI 진뱅크 엔트레즈 뉴클레오티드 데이터 베이스(GenBank Entrez Nucleotide Data Base))에 기초하여 선택한다. 다양한 검정 배치의 세포에서 상대 mRNA 발현을 결정하기 위한 RT-PCR은 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) ABI 프리즘 7700 서열 검출기를 사용하여 384-웰 마이크로타이터 플레이트 포맷으로 기기 작동 지침서에 따라 수행한다. 상대 유전자 발현은 리보솜 단백질 L-32 유전자 (진뱅크 수탁 번호 NM\_013226)의 발현 수준 및 Ct = 35의 역치 Ct 값을 참조하여 엘타-엘타 Ct 값을 [어플라이드 바이오시스템즈, 사용자 게시판 번호 2 ABI 프리즘 7700 SDS, 1997년 12월 11일 (10월/2001년 업데이트)]에 의해 나타낸다.

[0579] B-4. 인간 혈소판의 바소프레신 유도된 응집의 억제

[0580] 인간 혈소판은 V1a 수용체를 내인성으로 발현한다. 상대적으로 높은 바소프레신 농도 (약 50-100 nM)가 혈소판 응집을 생체외 자극하는 것으로 발견되었다. 따라서, 인간 혈액으로부터 풍부화된 혈소판은 상응하는 높은 농도의 바소프레신 길항제를 사용하는 약리학적 연구를 위한 V1a 발현 조직으로서 역할을 할 수 있다.

[0581] 적어도 1주 동안 약물을 제공받지 않은 비흡연 건강한 지원자 (n=4-8)로부터 정맥 혈액에 의해 인간 혈액을 10 mM 시트르산삼나트륨 용액 중에 수집하였다. 혈액 샘플을 140 g에서 4°C에서 20분 동안 원심분리하여 혈소판-

풍부 혈장 (PRP)을 수득하였다. 생성된 펠릿을 추가로 원심분리하여 (15.000 rpm, 2분) 혈소판-결핍 혈장 (PPP)을 생성하였다. 혈소판 응집을 응집측정기 (APACT 4)를 사용하여 탁도측정에 의해 측정하였다. 반응에 이어 37°C에서의 연속 교반 하에 178  $\mu$ L PRP 분취물에 대한 광 투과에서의 변화를 PPP 대조군에 대해 모니터링 하였다. 20  $\mu$ L Arg-바소프레신 (최종 농도 100 nM)의 첨가 5분 전에, 다양한 농도의 바소프레신 길항제 (2  $\mu$ L 중)를 PRP에 첨가하였다. 대조군 반응과 비교하여 형상 변화의 저부로부터 응집파의 높이를 측정함으로써 화합물의 억제 효과를 결정하였다. 반복 비선형 회귀 프로그램에 의해 용량-반응 억제 곡선으로부터 IC50 값을 계산하였다.

[0582] B-5. 단리된 래트 혈관환의 수축에 대한 효과

[0583] 단리된 대동맥

[0584] V1a 수용체를 내인성으로 발현하는 수컷 위스타 래트로부터 단리된 대동맥환에 대해 시험 화합물을 조사할 수 있다. 이산화탄소를 사용하여 수컷 위스타 래트를 안락사시켰다. 대동맥을 제거하고, 하기 조성 (mmol/1 단위): NaCl 112, KCl 5.9, CaCl<sub>2</sub> 2.0, MgCl<sub>2</sub> 1.2, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, 글루코스 11.5의 빙냉 크렙스-헬셀라이트 완충제에 넣었다. 대동맥을 3 mm 환으로 절단하고, 37°C에서 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>로 평형화된 크렙스-헬셀라이트 용액을 함유하는 20 ml 기관 조로 옮겼다. 등척성 장력을 기록하기 위해 환을 2개의 후크 사이에 장착하였다. 휴지 장력을 3 g으로 조정하였다. 평형 기간 후, 표본을 K<sup>+</sup> (50 mM) 크렙스-헬셀라이트 용액에 노출시켜 각각의 실험을 개시하였다. 이어서 1 nmol/1 Arg-바소프레신을 사용하여 대동맥환을 사전-수축시켰다. 안정한 수축이 확립된 후, 시험 화합물의 누적 용량 반응 곡선이 구축되었다. Arg-바소프레신에 의해 유도된 안정화된 수축은 100% 장력으로 규정된다. 이완은 백분율 장력으로 표현된다.

[0585] 단리된 신동맥

[0586] 이산화탄소를 사용하여 수컷 위스타 래트 (200-250 g)를 안락사시켰다. 신동맥을 제거하고, 하기 조성 (mmol/1 단위): NaCl 112, KCl 5.9, CaCl<sub>2</sub> 2.0, MgCl<sub>2</sub> 1.2, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, 글루코스 11.5의 빙냉 크렙스-헬셀라이트 완충제에 넣었다. 등척성 장력을 측정하기 위해 2 mm 길이의 환 절편을 소혈관 챔버 근운동기록기 (다니쉬 미오 테크놀로지 에이/에스(Danish Myo Technology A/S), 덴마크) 내에, 장착 턱에 고정된 2개의 텅스텐 와이어를 사용하여 장착하였다. 1개의 장착 턱은 혈관 원주의 제어를 가능하게 하는 마이크로미터에 부착되어 있다. 다른 장착 턱은 장력 발생의 측정을 위한 힘 트랜스듀서에 부착되어 있다. 전체 표본을 산소로 버블링 되는 생리학적 염 용액이 담긴 챔버 내에 37°C에서 유지시켰다. 30분 평형 기간 후, 내부 원주-벽 장력 비에 기초하여 결정되는 능동 장력 발생을 위한 그의 최적 내강 직경으로 혈관을 신장시켰다. 내부 원주는 100 mmHg의 경벽성 압력에 의해 생성되는 것과 동가인 수동 장력에 노출될 경우 혈관이 갖게 될 것의 90%로 설정하였다.

[0587] 그 후, 혈관을 크렙스-헬셀라이트 완충제로 3회 세척하고, 30분 동안 평형화되게 두었다. 이어서 높은 K<sup>+</sup> 용액 (50 mmol/1 KCl)에의 2배 노출에 의해 수축성을 시험하였다. 크렙스-헬셀라이트 완충제로 세척한 후, 이어서 1 nmol/1 Arg-바소프레신을 사용하여 혈관을 사전-수축시켰다. 안정한 수축이 확립된 후, 시험 화합물의 누적 용량 반응 곡선이 구축되었다. Arg-바소프레신에 의해 유도된 안정화된 수축은 100% 장력으로 규정된다. 이완은 백분율 장력으로 표현된다.

[0588] B-6. 심혈관 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 마취된 래트에서의 혈압 측정 (바소프레신 '챌린지' 모델)

[0589] 수컷 스프라그-돌리 래트 (250-350 g 체중)를 케타민/크실라진/펜토바르비탈 주사 마취 하에 사용하였다. 헤파린-함유 (500 IU/ml) 등장성 염화나트륨 용액으로 사전충전된 폴리에틸렌 튜브 (PE-50, 인트라메디c®)를 경정맥 및 대퇴 정맥 내로 도입한 다음 묶었다. 1개의 정맥 접근을 통해 시린지의 보조 하에 Arg-바소프레신 (시그마)을 주사하고; 제2 정맥 접근을 통해 시험 물질을 투여하였다. 수축기 혈압의 결정을 위해, 압력 카테터 (밀라(Millar) SPR-320 2F)를 경동맥에 묶었다. 동맥 카테터를 압력 트랜스듀서에 연결하며, 이는 적합한 기록 소프트웨어가 구비된 기록 컴퓨터에 그의 신호를 공급한다. 전형적인 실험에서, 실험 동물에게 10-15분의 간격으로 등장성 염화나트륨 용액 중 규정량의 Arg-바소프레신 (30 ng/kg)을 함유하는 3-4회 연속적 볼루스 주사를 투여하였다. 혈압이 다시 초기 수준에 도달하였을 때, 시험 물질을 후속 연속 주입으로 적합한 용매 중 볼루스로서 투여하였다. 그 후, 규정 간격 (10-15분)으로, 시작시와 동일한 양의 Arg-바소프레신을 다시 투여하였다. 혈압 값에 기초하여, 시험 물질이 Arg-바소프레신의 고혈압 효과를 상쇄시키는 정도를 결정하였다. 대조군 동물에는 시험 물질 대신 단지 용매만을 제공하였다.

[0590] 정맥내 투여 후, 본 발명의 화합물은 용매 대조군과 비교하여, Arg-바소프레신에 의해 유발된 혈압 증가의 억제

를 가져왔다.

[0591] B-7. 신장 보호 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 설치류의 급성 허혈/재관류 손상 모델

[0592] 6-8주령의 실험실 번식 수컷 C57B1/6J 마우스를 타코닉 바이오사이언시스(Taconic Biosciences)로부터 입수하고, 수컷 6-8주령 스프라그 돌리® 래트는 찰스 리버(Charles River)로부터 입수하였다. 래트 및 마우스 둘 다를 정상 사료 및 음용수에 자유롭게 접근하게 하면서 12시간 명-암 주기의 표준 실험실 조건 하에 유지시켰다. 허혈 재관류 손상 모델의 경우 총 10-12마리의 래트 또는 마우스를 각각의 대조군 및 실험군에 사용하였다.

[0593] 동물을 연속 흡입 이소플루란에 의해 마취시켰다. 반대측 신장에서의 허혈 절차 7일 전에, 우측 측복부 절개를 통해 우측 신장절제술을 수행하였다. 신허혈을 위해 좌측 측복부를 절개하였다. 좌측 신장 혈관뿌리의 해부에 의해 신장 혈관을 노출시켰다. 비-외상성 혈관 클램프를 사용하여 45분 (래트) 또는 25분 (마우스) 허혈 동안 혈류 (동맥 및 정맥)를 정지시켰다. 클램프를 제거하여 재관류를 확립하였다. 5.0 폴리프로필렌 봉합사를 사용하여 복벽 (근육층 및 피부)을 닫았다. 진통제로서 템게식(Temgesic)® (부프레노르핀, 0.025 mg/kg s.c.)을 적용하였다.

[0594] 허혈 후 24시간 째에, 희생시키기 전 대사 케이지에서 밤새 각각의 동물의 소변을 수집하였다. 희생 시, 최종 마취 하에 혈액 샘플을 수득하였다. 혈액 샘플을 원심분리한 후, 혈청을 단리하였다. 혈청 크레아티닌 및 혈청 우레아 둘 다를 임상 생화학 분석기 (펜트라 400(Pentra 400))를 통해 측정하였다. 혈청 및 비뇨기 신장 손상 바이오마커 (호중구 젤라티나제-연관 리포칼린 [NGAL], 신장 손상 분자-1 [KIM-1] 및 오스테오폰틴)의 평가를 위해 제조업체 프로토콜에 따라 ELISA를 수행하였다. 비뇨기 크레아티닌 및 알부민 둘 다를 측정하여 알부민/크레아티닌 비를 결정하였다.

[0595] 총 RNA를 신장으로부터 단리하였다. 희생 시 좌측 신장을 액체 질소 중에서 순간-동결시켰다. 이어서 신장 조직을 균질화하고, RNA를 수득하였다. 총 RNA를 cDNA로 전사시켰다. 택맨(TaqMan) 실시간 PCR을 사용하여, 전체 신장 조직에서 신장 NGAL, 오스테오폰틴, KIM-1, 네프린 및 포도신 mRNA 발현을 분석하였다.

[0596] 다중 비교를 위한 던넷 보정과 함께 일원 ANOVA에 의해 군들 사이의 차이를 분석하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 규정된다. 모든 통계적 분석은 그레프패드 프리즘 6을 사용하여 수행하였다.

[0597] B-8. 심혈관 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 마취된 개에서의 혈류역학 조사

[0598] 10 내지 15 kg의 체중을 갖는 수컷 비글 개 (비글, 마샬 바이오리소스(Marshall BioResources), 미국)를 외과적 개입 및 혈류역학 및 기능 조사 마무리를 위해 펜토바르비탈 (30 mg/kg iv, 나르코렌(Narcoren)®, 메리알(Merial), 독일)로 마취시켰다. 판쿠로늄브로마이드 (판쿠로늄 인레사(Pancuronium Inresa), 인레사, 독일, 2-4 mg/동물 i.v.)는 추가적으로 근육 이완제로서의 역할을 하였다. 개에 삽관하고, 산소/주위 공기 혼합물 (30/70%)로 약 2.5-4 L/분으로 인공호흡시켰다. 인공호흡은 지이 헬스케어(GE Healthcare)로부터의 인공호흡기 (아반스(Avance), 독일)를 사용하여 수행하고, 이산화탄소 분석기 (-다텍스 오메다(Datex Ohmeda))를 사용하여 모니터링하였다. 마취를 펜토바르비탈 (50  $\mu$ g/kg/분)의 연속 주입에 의해 유지하고; 펜타닐을 진통제 (10  $\mu$ g/kg/h)로서 사용하였다.

[0599] 예비 개입에서, 개에 심장 박동조율기를 장착하였다. 실험 시작 시, 바이오토로닉(Biotronik)으로부터의 심장 박동조율기 (로고스(Logos)®, 독일)를 피하 피부 포켓 내로 이식하고, 박동조율기 전극 (시엘로 S60(Siello S60), 바이오토로닉, 독일)을 통해 심장과 접촉시켰고, 이는 조명에 의해 외부 경정맥을 통해 우심실 내로 진행되었다.

[0600] 그 후 접근을 제거하였고, 개는 자발적으로 마취로부터 깨어났다. 추가로 7일 후, 상기 기재된 박동조율기를 활성화시키고, 심장을 분당 220 비트의 빈도로 자극하였다.

[0601] 실제 약물 시험 실험을 하기 기기를 사용하여 박동조율기 자극의 시작 28일 후에 수행하였다:

[0602] • 방광 이완 및 소변 흐름 측정을 위한 방광 카테터의 도입

[0603] • 심전도검사 (ECG) 측정을 위한 사지에의 ECG 리드의 부착

[0604] • 염화나트륨 용액으로 충전된 유도관의 대퇴 동맥 내로의 도입. 이러한 튜브는 체혈압을 측정하기 위한 압력 센서 (브라운 멜증겐(Braun Melsungen), 멜증겐, 독일)에 연결됨

- [0605] • 심장 혈류역학을 측정하기 위한, 경동맥에 고정된 포트를 통한 밀라 팀(Millar Tip) 카테터 (타입 350 PC, 밀라 인스트루먼츠(Millar Instruments), 미국 휴스턴)의 도입
- [0606] • 심장 박출량, 산소 포화, 폐 동맥압 및 중심 정맥압을 측정하기 위한, 경정맥을 통해 폐동맥 내로의 스완-간즈(Swan-Ganz) 카테터 (CCOMbo 7.5F, 에드워즈(Edwards), 미국 어바인)의 도입,
- [0607] • 펜토바르비탈의 주입, 액체 대체 및 혈액 샘플링 (물질의 혈장 수준 또는 다른 임상 혈액 값의 결정)을 위한 요측피 정맥에의 정맥 카테터의 배치,
- [0608] • 펜타닐의 주입 및 물질의 투여를 위한 복제 정맥에의 정맥 카테터의 배치,
- [0609] • 4 mU/kg/분의 용량까지 투여량을 증가시키면서 바소프레신 (시그마) 주입. 이어서 이러한 투여량 하에 약리 학적 물질을 시험함.
- [0610] 1차 신호를 필요한 경우에 증폭시키고 (ACQ7700, 데이터 사이언시스 인터내셔널(Data Sciences International), 미국 또는 에드워즈-비질런스-모니터(Edwards-Vigilance-Monitor), 에드워즈, 미국 어바인), 후속적으로 평가를 위해 포네마(Ponemah) 시스템 (데이터 사이언시스 인터내셔널, 미국) 내로 공급하였다. 신호를 실험 기간 전반에 걸쳐 계속해서 기록하고, 추가로 상기 소프트웨어에 의해 디지털로 처리하고 30초에 걸쳐 평균내었다.
- [0611] B-9. 정맥내 및 경구 투여 후 약동학적 파라미터의 결정
- [0612] 본 발명에 따른 화합물의 약동학적 파라미터를 수컷 C57b16-마우스, 수컷 위스타 래트, 암컷 비글 개 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 결정하였다. 마우스 및 래트의 경우 정맥내 투여는 종-특이적 혈장/DMSO 제제에 의해 수행하고, 개 및 원숭이의 경우에는 물/PEG400/에탄올 제제에 의해 수행하였다. 모든 종에서, 용해된 물질의 경구 투여는 물/PEG400/에탄올 제제를 기초로 하여 위관영양을 통해 수행하였다. 물질 투여 전에 실리콘 카테터를 우측 외경정맥에 삽입함으로써 래트로부터의 혈액 채취를 간소화하였다. 적어도 실험 1일 전에 이소플루란 마취 및 진통제의 투여 (아트로핀/리마딜 (3/1) 0.1 ml s.c.) 하에 수술을 수행하였다. 물질 투여 후 적어도 24시간 내지 최대 72시간의 말단 시점을 포함하는 시간 윈도우 내에서 (일반적으로는 적어도 10개 시점에) 혈액을 채취하였다. 혈액을 채취할 때, 헤파린처리된 튜브를 통과시켰다. 이어서, 혈장을 원심분리에 의해 수득하고, 임의로 추가 처리시까지 -20°C에서 저장하였다.
- [0613] 내부 표준 (이는 또한 화학적 비관련 물질일 수 있음)을 본 발명에 따른 화합물의 샘플, 보정 샘플 및 정성물질에 첨가한 다음, 과잉의 아세토니트릴에 의해 단백질 침전시켰다. LC 조건에 부합하는 완충제 용액을 첨가하고, 후속적으로 불택성한 다음, 1000 g에서 원심분리하였다. 상청액을 C18 또는 비페닐 역상 칼럼 및 가변 이동상 혼합물을 사용하여 LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 특이적 선택 이온 모니터링 실험의 추출된 이온 크로마토그램으로부터의 피크 높이 또는 면적을 통해 물질을 정량화하였다.
- [0614] 결정된 혈장 농도/시간 플롯을 사용하여, 검증된 약동학 계산 프로그램을 사용하여 약동학적 파라미터, 예컨대 AUC (곡선하 면적),  $C_{max}$  (최대 농도),  $t_{1/2}$  (말단 반감기), F (생체이용률), MRT (평균 체류 시간) 및 CL (클리어런스)을 계산하였다.
- [0615] 물질 정량화가 혈장에서 수행되기 때문에, 약동학적 파라미터를 상응하게 조정할 수 있도록 물질의 혈액/혈장 분포를 결정하는 것이 필요하다. 이러한 목적을 위해, 규정된 양의 물질을 해당 종의 헤파린처리된 전혈 중에서 진탕 률러 혼합기에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 1000 g에서 원심분리한 후, 혈장 농도를 측정하고 (LC-MS/MS에 의함; 상기 참조), 전혈 농도 대 혈장 농도의 비 ( $C_{혈액}/C_{혈장}$  값)를 계산하여 결정하였다.
- [0616] B-10. 대사 연구
- [0617] 본 발명에 따른 화합물의 대사 프로파일을 결정하기 위해, 이들을, 실질적으로 완전한 간 제I상 및 제II상 대사 및 대사에 수반되는 효소에 대한 정보를 수득하고 비교하기 위해, 다양한 동물 종 (예를 들어, 래트, 개, 원숭이)으로부터의 및 또한 인간 기원의 재조합 인간 시토크롬 P450 (CYP) 효소, 간 마이크로솜 또는 1차 신선 간세포와 함께 인큐베이션하였다.
- [0618] 본 발명에 따른 화합물을 약 0.1-10  $\mu$ M의 농도로 인큐베이션하였다. 이를 위해, 아세토니트릴 중 0.01-1 mM의 농도를 갖는 본 발명에 따른 화합물의 원액을 제조한 다음, 인큐베이션 혼합물 내로 1:100 희석으로 피펫팅하였

다. 간 마이크로솜 및 재조합 효소를 1 mM NADP<sup>+</sup>, 10 mM 글루코스-6-포스페이트 및 1 단위의 글루코스-6-포스페이트 데히드로제나제로 이루어진 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 (NADPH)-생성 시스템을 함유하거나 또는 함유하지 않는 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4 중에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 1차 간세포를 월리암스 E 배지 중 혼탁액에서 마찬가지로 37°C에서 인큐베이션하였다. 0 ~ 4시간의 인큐베이션 시간 후에, 인큐베이션 혼합물을 아세토니트릴 (최종 농도 약 30%)에 의해 정지시키고, 단백질을 약 15,000 x g에서 원심분리하였다. 이에 따라 정지된 샘플을 바로 분석하거나, 또는 분석 시까지 -20°C에서 저장하였다.

[0619] 자외선 및 질량 분광측정 검출을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC-UV-MS/MS)에 의해 분석을 수행하였다. 이를 위해, 인큐베이션 샘플의 상청액을 적합한 C18 역상 칼럼, 및 아세토니트릴 및 10 mM 수성 포름산암모늄 용액 또는 0.05% 포름산의 가변 이동상 혼합물을 사용하여 크로마토그래피하였다. UV 크로마토그램은 질량 분광측정 데이터와 함께, 대사물의 확인, 구조 규명 및 정량적 추정, 및 인큐베이션 혼합물 중 본 발명에 따른 화합물의 정량적 대사 평가를 위한 역할을 한다.

[0620] B-11. Caco-2 투과성 시험

[0621] 시험 물질의 투과성은 위장 장벽에서의 투과성 예측을 위한 확립된 시험관내 모델인 Caco-2 세포주의 보조 하에 결정될 수 있다 (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem. Biophys. 175 (3), 880-885). CaCo-2 세포 (ACC 번호 169, DSMZ, 도이체 잠룡 폰 미크로오르가니스멘 운트 첼쿨투렌(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), 독일 브라운슈바이크)를 24-웰 플레이트에 삽입 시딩하고, 14 내지 16일 동안 배양하였다. 투과성 연구를 위해, 시험 물질을 DMSO 중에 용해시키고, 수송 완충제 (19.9 mM 글루코스 및 9.8 mM HEPES를 함유하는 헤크 완충 염 용액, 갑코(Gibco)/인비트로젠 (Invitrogen))로 최종 시험 농도까지 희석하였다. 시험 물질의 정단측에서부터 기저측까지의 투과성 ( $P_{appA-B}$ )을 결정하기 위해, 시험 물질을 포함하는 용액을 Caco-2 세포 단층의 정단측에, 수송 완충제를 기저측에 놓았다. 시험 물질의 기저측에서부터 정단측까지의 투과성 ( $P_{appB-A}$ )을 결정하기 위해, 시험 물질을 포함하는 용액을 Caco-2 세포 단층의 기저측에, 수송 완충제를 정단측에 놓았다. 실험의 시작 시에, 샘플을 각각의 공여자 구획으로부터 취하여 이후에 질량 균형을 계산하였다. 37°C에서의 2-시간 인큐베이션 후에, 샘플을 2개의 구획으로부터 취하였다. 샘플을 LC-MS/MS에 의해 분석하고, 겉보기 투과 계수 ( $P_{app}$ )를 계산하였다. 각각의 세포 단층에 대해, 세포 층 완정성을 보장하기 위해 루시퍼 엘로우의 투과성을 결정하였다. 각각의 시험 실행에서, 또한 품질 대조군으로서 아테놀롤 (낮은 투과성에 대한 마커) 및 술파실라진 (높은 배출에 대한 마커)의 투과성을 결정하였다.

[0622] C) 제약 조성물의 작업 실시예

[0623] 본 발명에 따른 물질은 하기와 같은 제약 제제로 전환시킬 수 있다:

[0624] 정제:

[0625] 조성:

[0626] 실시예 1의 화합물 100 mg, 락토스 (1수화물) 50 mg, 옥수수 전분 50 mg, 폴리비닐피롤리돈 (PVP 25) (바스프 (BASF), 독일) 10 mg 및 스테아르산마그네슘 2 mg.

[0627] 정제 중량 212 mg. 직경 8 mm, 곡률 반경 12 mm.

[0628] 제조:

[0629] 실시예 1의 화합물, 락토스 및 전분의 혼합물을 물 중 PVP의 5% 농도 용액 (m/m)으로 과립화하였다. 건조시킨 후, 과립을 스테아르산마그네슘과 5분 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 통상적인 정제화 프레스에서 압축시켰다 (정제의 포맷에 대해서는 상기 참조).

[0630] 경구 혼탁액:

[0631] 조성:

[0632] 실시예 1의 화합물 1000 mg, 에탄올 (96%) 1000 mg, 로디겔(Rhodigel) (크산탄 겸) (FMC, USA) 400 mg 및 물 99 g.

[0633] 청구 혼탁액 10 ml는 본 발명의 화합물 100 mg의 단일 용량에 상응한다.

[0634] 제조:

[0635] 로디겔을 에탄올 중에 혼탁시키고, 혼탁액에 실시예 1의 화합물을 첨가하였다. 교반하면서 물을 첨가하였다. 로디겔의 팽윤이 완료될 때까지 혼합물을 약 6시간 동안 교반하였다.

[0636] 멸균 i.v. 용액:

[0637] 본 발명에 따른 화합물을 생리학상 허용되는 용매 (예를 들어 등장성 염화나트륨 용액, 글루코스 용액 5% 및/또는 PEG 400 용액 30%) 중에 포화 용해도 미만의 농도로 용해시켰다. 용액을 여과에 의해 멸균시키고, 멸균 및 발열원-무함유 주사 용기에 채웠다.

[0638] 본 발명이 구체적 실시양태를 참조하여 개시되었지만, 관련 기술분야의 다른 통상의 기술자가 본 발명의 진정한 취지 및 범주에서 벗어나지 않으면서 본 발명의 다른 실시양태 및 변경을 고안할 수 있음을 분명하다. 청구범위는 모든 이러한 실시양태 및 등가의 변경을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.