(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월25일
(11) 등록번호 10-2688870
(24) 등록일자 2024년07월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/75 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/50 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07C 255/57* (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/75 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018762
(22) 출원일자(국제) 2018년12월11일
심사청구일자 2021년11월03일
(85) 번역문제출일자 2020년06월29일
(65) 공개번호 10-2020-0098557
(43) 공개일자 2020년08월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/084290
(87) 국제공개번호 WO 2019/115498
국제공개일자 2019년06월20일
(30) 우선권주장
17382845.0 2017년12월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO1999024404 A1
KR1020150018789 A
KR1020130113931 A

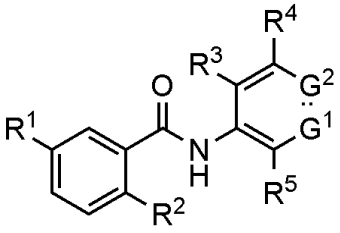
(73) 특허권자
메디바이오파마 에스.엘.
스페인 나바라 이-31110 노아인 폴리고노 인더스트리얼 모촐리. 네이브 비-2 플라자 세인
(72) 발명자
카스트로 팔로미노 라리아 홀리오
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 01 플란타 4 아베니다 에르네스트 루취 32 테크노캠퍼스 마타로 3
까마초 고메즈 후안
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 01 플란타 4 아베니다 에르네스트 루취 32 테크노캠퍼스 마타로 3
로드리게즈 이글레시아스 로돌포
스페인 바르셀로나 이-08330 프레미아 데 마르 4 29 엔릭 그라나도스 메디바이오파마 에스.엘.
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 **PPAR-감마 조절제로서 신규 벤즈아미드 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 PPAR-감마 수용체의 조절제로서의 식 (I)의 신규 벤즈아미드 유도체, 이의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병태, 장애 또는 질환, 예를 들어, 암, 대사성 질환, 염증성 질환, 호흡기 질환, 자가 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환 및 신장 질환의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물에 관한 것이다.



(I)

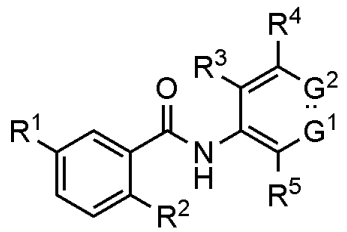
(52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/50 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07C 255/57 (2013.01)
C07D 237/20 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

상기 식에서:

- R^2는 Cl 및 F 원자로부터 선택되고,

- R^1은 시아노기이고,

- G^1 및 G^2는 독립적으로 N 원자 및 $-CR^9$로부터 선택된 기이고, 여기서 G^1 및 G^2는 동시에 CR^9가 아니며,

- R^9는 독립적으로 하기 a), b), c) 및 d)로 이루어진 군에서 선택되고:

a) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬 및 C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 5 또는 6원성 헤테로아릴 고리,

b) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬, C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

c) N 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 고리의 일부로서 포함하는 5 또는 6원성 포화 헤테로사이클릭 고리로서, 헤테로사이클은 C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_4 사이클로알킬기로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고, 및

d) -C_3-C_6 사이클로알킬기;

$-R^3$, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^3, R^4 및 R^5가 독립적으로 수소 원자 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서 ,

R^3, R^4 및 R^5가 수소 원자인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서 ,

G^1이 N 원자이고 G^2가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 하기 a), b) 및 c)로부터 선택되는, 화합물:

a) 할로겐 원자, -COOH기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

b) 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리,

c) C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_6 사이클로알킬기로부터 선택되는 기에 의해 선택적으로 치환된 모르폴리닐 및 피페라지닐 기.

청구항 5

제1항에 있어서,

G^2가 N 원자이고 G^1이-CR^9 기이고, 여기서 R^9가 하기 a), b) 및 c)로부터 선택되는, 화합물:

a) 할로겐 원자 및-COOH기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

b) 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리디닐 고리,

c) C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_6 사이클로알킬기로부터 선택되는 기에 의해 선택적으로 치환된 모르폴리닐 및 피페라지닐 기.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 수소 원자이고, G^1 이 N 원자이고, G^2 가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 할로겐 원자, -COOH 기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 원자이고, G^1 이 N 원자이고, G^2 가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 할로겐 원자, 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기제 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 원자이고, G^2 가 N 원자이고, G^1 이-CR^9 기이고, 여기서 R^9가 하기 c) 및 d)로부터 선택되는, 화합물:

c) 할로겐 원자, -COOH 기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

d) 할로겐 원자, 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리.

청구항 9

제1항에 있어서,

하기 화합물들 중 하나인, 화합물:

2-클로로-5-시아노-N-(2-페닐피리딘-4-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(6-페닐피리딘-3-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드

N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

N-([2,4'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

N-([2,4'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

5-시아노-2-플루오로-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드

5-시아노-2-플루오로-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드

N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

N-([2,2'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(2-모르폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)벤즈아미드

N-([2,4'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

N-([2,4'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드

5-시아노-2-플루오로-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드

2-클로로-5-시아노-N-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)벤즈아미드

3-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산

4-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산

및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 병리학적 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 약물로서의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따라 정의되는 화합물로서,

상기 질환 또는 병리학적 병태가, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암; 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, I 형 및 II 형 당뇨병, 지질 대사 장애, 췌장염, 포도당 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병 합병증, 고요산혈증으로부터 선택되는 대사성 질환; 건선, 아토피 피부염, 습진, 여드름, 기타 피부염 및 소양증으로부터 선택되는 염증성 질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 폐 질환; 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병으로부터 선택되는 신경 퇴행성 질환; 죽상동맥경화증, 정맥 및 동맥 폐쇄성 질환, 침습적 시술 후 재협착, 심근병증, 심근섬유증, 울혈성 심부전, 신생물 질환(neoplastic disease)에서의 혈관신생(angiogenesis) 및 신생혈관형성(neovascularization)으로부터 선택되는 심혈관 질환

으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따라 정의되는 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는,

PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 병리학적 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 질환 또는 병리학적 병태가, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암; 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, I 형 및 II 형 당뇨병, 지질 대사 장애, 췌장염, 포도당 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병 합병증, 고요산혈증으로부터 선택되는 대사성 질환; 건선, 아토피 피부염, 습진, 여드름, 기타 피부염 및 소양증으로부터 선택되는 염증성 질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 폐 질환; 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병으로부터 선택되는 신경 퇴행성 질환; 죽상동맥경화증, 정맥 및 동맥 폐쇄성 질환, 침습적 시술 후 재협착, 심근병증, 심근섬유증, 울혈성 심부전, 신생물 질환(neoplastic disease)에서의 혈관신생(angiogenesis) 및 신생혈관형성(neovascularization)으로부터 선택되는 심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PPAR-감마 수용체의 조절제로서 신규하고, 선택적으로 치환된, 벤즈아미드 유도체에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 다른 목적은 이들 화합물의 제조 공정; 이들 화합물의 유효량을 포함하는 약학 조성물; PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 병리학적 병태 또는 질환, 예를 들어, 암 질환, 대사성 장애, 포도당 대사 장애, 염증성 질환, 자가 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 신생물 질환(neoplastic disease) 및 신장 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약제의 제조에 사용하기 위한 이들 화합물들의 용도; 상기 질환들의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 상기 화합물; 및 상기 질환들의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다.

배 경 기 술

[0003] 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)는 핵 수용체 슈퍼패밀리에 속하는 전사인자이다 (CHAWLA, Ajay, et al. *Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files*. Science, 2001, vol. 294, no 5548, p. 1866-1870). 이들은 주로 지방 조직에서, 그리고 단핵구, 대식세포, B 및 T 림프구, 자연 살해 세포, 수지상 세포, 호중구, 호산구 및 비만 세포를 포함하는 면역계의 다양한 세포에서 발현된다 (CHAWLA, Ajay, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation*. Endocrinology, 1994, vol. 135, no 2, p.798-800).

[0004] PPAR은 내인성 포화 및 불포화 지방산, 이들의 대사산물 및 합성 리간드를 포함한 소분자 리간드에 의해 활성화된다. PPAR은 레티노이드 X 수용체 (retinoid X receptor, RXR)와 함께 절대(obligate) 이종이량체로서 기능하며, 이는 리간드-의존적 방식으로 표적 유전자의 전사를 조절하는 유전자의 조절 도메인에 위치한 퍼옥시좀 증식자-반응 요소 (peroxisome proliferator response element, PPRE)에 결합한다. PPAR에 결합하는 리간드는 이

들의 형태를 안정화시키고, 이후 보조인자 모집(cofactor recruitment)을 조절하여 전사 활성화를 초래한다. 지금까지 PPAR 에 대하여 상이한 분포 및 특정 역할을 가지는 세 가지 아형, PPARα (PPAR 알파), PPAR β/δ (PPAR 베타/델타), 및 PPARɣ (PPAR-감마)가 확인되었다. 이 세 가지 PPAR은 구조, 기능 및 조직 분포가 상이하다 (BERGER, Joel; MOLLER, David E. *The mechanisms of action of PPARs.* Annual review of medicine, 2002, vol. 53, no 1, p. 409-435).

[0005] PPAR-감마의 주요 생물학적 활성은 정상 조직들 중에서 가장 높은 수준으로 PPAR-감마를 발현하는 세포 타입인, 지방 세포의 분화 유도이다. 그러나, 골격근, 간, 유방, 전립선, 결장, 제2형 폐포세포(type 2 alveolar pneumocyte), 일부 내피 세포, 단핵구 및 B-림프구와 같은 다른 정상 조직 및 세포 타입에서는 낮은 수준의 PPAR-감마가 관찰된다 (BURTON, Jack D.; GOLDENBERG, David M.; BLUMENTHAL, Rosalyn D. *Potential of peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist compounds as therapeutic agents for a wide range of cancer types*. PPAR research, 2008, vol. 2008).

[0006] **PPAR-감마와 암**

[0007] PPAR-감마는 다양한 상피세포 종양에서 잠재적인 치료적 암 표적이 되어왔다. PPAR-감마 활성화는 종양 세포 복제를 억제하고 종양 세포 생존을 감소시킴으로써 신생물성 진행(neoplastic process)을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다 (PANIGRAHY, Dipak, et al. *Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents*. Expert opinion on investigational drugs, 2003, vol. 12, no 12, p. 1925-1937).

[0008] PPAR-감마 리간드는 결장암, 유방암, 전립선암, 위암, 방광암 및 췌장암을 포함한 다양한 암 세포에서 분화 및 세포사멸(apoptosis)을 촉진하는 것으로 나타났다 (YOUSEFI, Bahman, et al. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands and Their Role in Chronic Myeloid Leukemia: Therapeutic Strategies*. Chemical biology & drug design, 2016, vol. 88, no 1, p.17-25, and its references) (ELSTNER, Elena, et al. *Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor ɣ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998, vol. 95, no 15, p.8806-8811). 또한, PPAR 리간드는 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML) 환자에서 사용되는, 이마티닙(imatinib)과 같은 티로신 키나제 억제제와 함께 사용될 때 상승 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0009] 여러 연구에서 폐암에 대한 신규한 단일 요법에서 PPAR-감마 작용제의 잠재력과 효과가 입증되었고 (CHANG, Tsg-Hui; SZABO, Eva. *Induction of differentiation and apoptosis by ligands of peroxisome proliferator-activated receptor ɣ in non-small cell lung cancer*. Cancer research, 2000, vol. 60, no 4, p.1129-1138), 표준 세포독성 화학요법제와의 조합에서도 역시 입증되었다. PPAR-감마 작용제(agonist)는 전통적인 화학요법제와 함께 상승 효과를 나타내어 암 세포에 대한 세포 독성 효과를 강화시킨다 (REDDY, Aravind T.; LAKSHMI, Sowmya P.; REDDY, Raju C. *PPAR*-gamma *as a novel therapeutic target in lung cancer*. PPAR research, 2016, vol. 2016).

[0010] 마찬가지로, 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체-감마 (PPAR-감마)는 여러 인간 백혈병 세포에서 검출되었다. 최근의 연구는 PPAR-감마 리간드가 정상 및 악성 B-계통 세포 둘 다에서 세포 증식을 억제하고 세포사멸을 유도하는 것으로 보고하였다 (TAKENOKUCHI, M., et al. *Troglitazone inhibits cell growth and induces apoptosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia cells with t* (14; 18). Acta Haematologica, 2006, vol. 116, no 1, p.30-40).

[0011] 그러나, 일부 경우에 PPAR-감마 활성화가 종양 세포 사멸과 관련되어 있는 반면, 몇몇 관찰은 PPAR-감마 기능의 억제가 또한 특정 암의 치료에 유리할 수 있음을 시사한다.

[0012] PPAR-감마는 위, 유방 및 폐의 세포를 포함하여 많은 상피 종양 세포에서 과발현되며, 종양 생존 인자를 나타낼 수 있다 (MUELLER, Elisabetta, et al. *Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR*-gamma. Molecular cell, 1998, vol. 1, no 3, p. 465-470.)

[0013] 다른 연구에 따르면 PPAR-감마 또는 RXRA의 변경을 활성화하면 방광암에서 특정 유전자 발현 시그니처가 유도되는 것으로 나타났다. 약리학적 억제 또는 유전적 제거에 의한 PPAR-감마 활성의 감소는 PPAR-감마-활성화 방광암 세포의 증식을 억제하였다 (GOLDSTEIN, Jonathan T., et al. *Genomic activation of PPARG reveals a candidate therapeutic axis in bladder cancer*. Cancer Research, 2017, p. canres. 1701.2017).

[0014] 다른 연구에서, 구강의 종양으로부터 유래된 4개의 편평상피암종 세포주에 대하여 PPAR-감마 길항제

(antagonist)인 BADGE, GW9662 및 T0070907의 효과를 평가하였다. 상기 3가지 길항제에서 항증식 효과가 나타났지만, 작용제인 피오글리타존에는 나타나지 않았는데, 이는 다양한 화학 구조를 갖는 PPAR-감마 길항제 화합물들이 유방, 결장, 호흡소화기의 편평세포 및 간세포를 포함하는 상피암 모델 시스템에서 시험관내 및 생체내에서 여러 유의적인 항암 효과를 가진다는 것을 시사한다 (MASUDA, Tomotake, et al. *Critical role of peroxisome proliferator-activated receptor γ on anoikis and invasion of squamous cell carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2005, vol. 11, no 11, p.4012-4021).

[0015] 조혈암 모델 시스템에서, 초기 스크리닝 결과 비-호지킨 림프종 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 세포주로서의 몇몇 골수종 (MM)이 길항제인 GW9662 및 T0070907의 항증식 효과에 가장 큰 민감성을 가지는 것으로 나타났다 (BURTON, Jack D., et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor-γ antagonists exhibit potent antiproliferative effects versus many hematopoietic and epithelial cancer cell lines*. Anti-cancer drugs, 2007, vol. 18, no 5, p.525-534.)

[0016] 다른 연구는 인간 Burkitt 타입 B 림프종 세포에서 RNAi에 의해 PPAR-감마 발현을 침묵(silencing)시키는 것이 기저 및 미토겐-유도된 증식 및 생존을 증가시키는 것을 입증한다. 이들 세포는 또한 PPAR-감마 리간드에 노출시 생존을 증가시켰으며 덜 분화된 표현형을 나타냈다 (GARCIA-BATES, Tatiana M., et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma overexpression and knockdown: impact on human B cell lymphoma proliferation and survival*. Cancer immunology, immunotherapy, 2009, vol. 58, no 7, p.1071-1083).

[0017] 다른 연구는 PPAR-감마 리간드 및 그의 억제제 GW9662를 사용한 병용 요법이 교모세포종 줄기 세포를 표적으로 하는 잠재적인 치료 전략일 수 있음을 시사한다 (IM, Chang-Nim. *Combination Treatment with PPARγ Ligand and Its Specific Inhibitor GW9662 Downregulates BIS and 14-3-3 Gamma, Inhibiting Stem-Like Properties in Glioblastoma Cells*. BioMed Research International, 2017, vol. 2017).

[0018] **PPAR-감마 및 대사성 질환**

[0019] 시험관내에서의 중대한 연구들은 이 수용체가 지방세포 분화에 필수적이고 충분하며, 지방세포에 의한 지질 축적을 촉진한다는 것을 입증하였다. PPAR-감마 작용제인 항-당뇨성 티아졸리딘디온 (thiazolidinedione, TZD) 패밀리는, 지방 조직에서, 그리고 낮은 농도의 PPAR-감마를 함유하는 골격근 및 간에서 인슐린 저항성을 억제하는 것으로 알려져있다. 이와 일치하게, 이들은 지방세포에서 지질 흡수, 지질 대사 및 인슐린 작용에 관여하는 유전자의 발현을 변경시키는 것으로 입증되었다. 제2형 당뇨병 (T2DM) 및 전임상 종(preclinical species)을 가진 환자의 데이터는 PPAR 감마 작용제가 인슐린 저항성 및 지방분해성 내장 지방 저장소의 지질을, 새롭게 분화된 작은 인슐린-반응성 지방 세포를 함유하는 피하 지방으로 재분배하는 '지방 리모델링 인자'로서 기능함을 또한 입증한다 (BERGER, Joel P.; AKIYAMA, Taro E.; MEINKE, Peter T. *PPARs: therapeutic targets for metabolic disease.*Trends in pharmacological sciences, 2005, vol. 26, no 5, p.244-251, and its references).

[0020] **죽상동맥경화증**

[0021] PPAR-감마는 또한 내피 세포, 평활근 세포 및 단핵구/대식세포를 포함하는 다양한 혈관 세포에서 비교적 높은 수준으로 발현된다. PPAR-감마 작용제는 유전성 마우스 모델 $LDLR^{-/-}$ 및 $ApoE^{-/-}$ 에서 죽상동맥경화증을 약화시키키거나 인간 환자에서 내막 대 중막 두께비(intimal to medial ratio)를 감소시키는 것으로 보고되었다. 다른 연구에서, 이전에 HFD 또는 고-과당식이로 유지된 수컷 $LDLR^{-/-}$ 마우스에 대한 트로글리타존 처리는 죽상동맥경화성 병변을 유의하게 감소시켰다 (HAN, Lu, et al. *PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-β/δ and PPAR-γ*. Future cardiology, 2017). 다른 연구는 PPAR-감마 활성화제의 투여가 저밀도 지단백질 수용체 녹아웃 (LDLRK/K)에서 죽상동맥경화성 병변의 크기를 감소시키는 것을 보여주었다 (LI, Andrew C., et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice.* The Journal of clinical investigation, 2000, vol. 106, no 4, p.523-531). 이러한 항동맥경화 활성은 이상지질혈증, 인슐린 저항성 및 고혈압의 개선과 독립적으로 발생하는데, 이는 직접적인 혈관 효과임을 나타낸다; 결과적으로, PPAR-감마 작용제는 시험관내에서 및 죽상동맥경화증의 동물 모델에서 광범위한 항동맥경화 효과를 또한 발휘한다 (HSUEH, Willa A.; BRUEMMER, Dennis. *Peroxisome proliferator-activated receptor γ: implications for cardiovascular disease.* Hypertension, 2004, vol. 43, no 2, p.297-305).

[0022] **간, 골격근 및 심장에서 PPAR-감마의 대사 기능 조절**

[0023] 지방조직과는 달리, 간, 골격근 및 심장은 PPAR-감마 단백질을 낮은 수준 내지 중간 수준으로만 발현한다. 그러나, 특정 병리생리학적 조건 하에서, PPAR-감마 단백질의 발현은 이들 조직에서 유의적으로 상향 조절된다. 여러 연구에서 간 PPAR-감마의 발현이 다양한 정도의 지방증을 갖는 당뇨병, 인슐린 저항성 및 비만 (지방조직위축증 (lipoatrophy) 및 과식성 비만(hyperphagic obesity))의 많은 모델들에서 현저하게 상향 조절된다는 증거를 제공하였다 (NEUSCHWANDER-TETRI, Brent A., et al. *Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-γ ligand rosiglitazone*. Hepatology, 2003, vol. 38, no 4, p.1008-1017.).

[0024] 마찬가지로, 저산소증-유도성 인자 (HIF-1α) 및 PPAR-감마의 발현 증가가 비대성 심근증(hypertrophic cardiomyopathy)을 갖는 인간 및 마우스의 심실 생검 샘플에서 보고된다 (KRISHNAN, Jaya, et al. *Activation of a HIF1α-PPARγ axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy*. Cell metabolism, 2009, vol. 9, no 6, p.512-524.). 마우스 샘플에서의 추가적인 평가는 HIF-1α가 PPAR-감마 유전자 발현을 유도하고, 이후 심장 지방증(cardiac steatosis), 세포사멸 및 심부전을 유도한다는 것을 밝혀내었다 (KINTSCHER, Ulrich; LAW, Ronald E. *PPARγ-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 2005, vol. 288, no 2, p.E287-E291).

[0025] 또한, PPAR-감마 유전자 발현은 T2DM을 가진 비만 환자의 골격근에서 상향 조절되는 것으로 보고되었다 (PARK, Kyong Soo, et al. *PPAR-γ gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects*. Diabetes, 1997, vol. 46, no 7, p.1230-1234.).

[0026] **염증, 고혈압 및 혈관계**

[0027] PPAR-감마 리간드는 또한 단핵구/대식세포, 상피 세포, 평활근 세포, 내피 세포, 수지상 세포 및 림프구를 포함한 다양한 세포 타입에서 많은 염증 매개인자 및 사이토카인의 생성을 억제하는 것으로 나타났다 (reviewed in [DAYNES, Raymond A.; JONES, Dallas C. *Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity*. Nature reviews. Immunology, 2002, vol. 2, no 10, p.748., KOSTADINOVA, Radina; WAHLI, Walter; MICHALIK, Liliane. *PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation*. Current medicinal chemistry, 2005, vol. 12, no 25, p.2995-3009). 또한, PPAR-감마 리간드는 죽상동맥경화증, 비만-유도 인슐린 저항성, 알레르기 성 뇌척수염, 파킨슨, 알츠하이머, 건선, 염증성 장 질환 및 관절염을 포함한 여러 질환 모델에서 항-염증 효과를 갖는 것으로 나타났다 (RICOTE, Mercedes; GLASS, Christopher K. *PPARs and molecular mechanisms of transrepression*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2007, vol. 1771, no 8, p.926-935., and its references).

[0028] 고혈압에 대한 PPAR-감마의 효과와 관련하여, 유전자 분석 결과 PPAR-감마에서 2 개의 우세한 음성 돌연변이가 인간에서 중증 고혈압과 관련되어 있어 혈압 조절에서 PPAR-감마가 중요한 역할을 하고 있는 것으로 나타났다. PPAR-감마 작용제는 당뇨병 마우스에서 혈압을 낮춘다 (RYAN, Michael J., et al. *PPARγ agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice*. Hypertension, 2004, vol. 43, no 3, p.661-666).

[0029] PPAR-감마 작용제는 강력한 항-염증 효과를 나타내며 직접적인 신경 보호 작용을 한다. PPAR-감마 작용제는 알츠하이머 병, 뇌졸중, 다발성 경화증, 파킨슨 병 및 근위축성 측삭경화증의 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다 (SUNDARARAJAN, Sophia, et al. *PPARγ as a therapeutic target in central nervous system diseases*. Neurochemistry international, 2006, vol. 49, no 2, p.136-144, and its references).

[0030] **심혈관 질환**

[0031] PPAR-감마 작용제는 심혈관 질환과 관련된 위험 인자로 알려진, 당뇨병 및 죽상동맥경화증에서 이점을 제공하는 것으로 알려져 있다. 전임상 연구는 PPAR의 약리학적 조절이 심근 세포에서 지방산 산화 유전자들의 발현을 상향 조절할 수 있음을 보여주었다. 또한, PPAR 작용제는 항염증제, 항산화제, 항섬유증제 및 항세포사멸(anti-apoptotic) 활성을 통해 심실 수축력을 향상시키고 동물 모델에서 심장 리모델링(cardiac remodeling)을 감소시킬 수있는 것으로 입증되었다 (ABUSHOUK, Abdelrahman Ibrahim, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic targets for heart failure*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, vol. 95, p.692-700).

[0032] **면역 요법**

[0033] PPAR-감마 길항제는 골수(BM) 지방생성의 억제와 더불어 T 세포의 음성 조절자로서 작용하는 것으로 알려져있다. 이것은 실험실과 임상 모두에서 면역-매개성 병태생리학에서 PPAR-감마 길항제의 적용에 영향을 미친다 (SATO, Kazuya, et al. *PPARγ antagonist attenuates mouse immune-mediated bone marrow failure by inhibition of T cell function*. haematologica, 2016, vol. 101, no 1, p.57-67.)

[0034] 다른 연구에서, PPAR-감마-결핍 T 세포는 TCR 자극에 대해 과민 반응성인 것으로 알려져 있다. 리터메이트(littermate) 대조군 T 세포와 비교하여 IFN-c, IL-4, IL-17 및 IL-2를 포함하는 다양한 사이토카인이 PPAR-감마-결핍 T 세포에서 증가하였는데, 이는 이들 세포가 TCR 자극에 과민 반응성임을 시사한다. 또한, PPAR-감마-결핍 T 세포가 대조군 CD4+ T 세포보다 현저하게 증식하였는데, 이는 PPAR-감마가 T 세포 활성화 및 증식의 음성 조절자로서 역할을 한다는 것을 시사한다 (PARK, Hong-Jai, et al. *PPARγ negatively regulates T cell activation to prevent follicular helper T cells and germinal center formation*. PloS one, 2014, vol. 9, no 6, p. e99127).

[0035] 한편, PPAR-감마 길항제의 처리 또는 PPAR-감마 유전자의 하나의 대립 유전자의 무효화에 의한 PPAR-감마 활성의 감소는 고지방식이-유도된 지방세포 비대 및 인슐린 저항성을 감소시키는 것으로 보고되었다. PPAR-감마 길항제의 처리는 또한 당뇨병 마우스에서 인슐린 감수성을 극적으로 향상시킨다. 따라서, 항비만 및 항당뇨병 효과 둘 다를 입증한다 (EUSSET, Jennifer, et al. *A new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ antagonist with antiobesity and antidiabetic activity*. Molecular Endocrinology, 2002, vol. 16, no 11, p.2628-2644).

[0036] 인간 유전자 연구 및 PPAR-감마 이형접합 녹아웃 마우스로부터의 데이터는, PPAR-감마 활성의 감소가 역설적으로 인슐린 감수성을 개선시킬 수 있음을 나타낸다. 이러한 발견은 보조인자(cofactor) 모집에 영향을 미치는 화합물 또는 부분 작용제에 의한 PPAR-감마 활성의 조절이 인슐린 저항성 치료의 가능성을 가질 수 있음을 시사한다.

[0037] 한편, 퍼옥시좀 증식 수용체-감마 (PPAR-감마)의 활성의 감소가 인슐린 감수성을 증가시킬 수 있다는 유전적 증거가있다 (DOGGRELL, Sheila. *Do peroxisome proliferation receptor-γ antagonists have clinical potential as combined antiobesity and antidiabetic drugs?*. Expert opinion on investigational drugs, 2003, vol. 12, no 4, p.713-716).

[0038] PPAR-감마 길항제는 뼈 조직을 형성하는 기능을하며, 예를 들어 골다공증 등의 치료제로서 효과적이라는 것이 밝혀졌다 (DUQUE, Gustavo, et al. *Pharmacological inhibition of PPARγ increases osteoblastogenesis and bone mass in male C57BL/6 mice*. Journal of Bone and Mineral Research, 2013, vol. 28, no 3, p.639-648).

발명의 내용

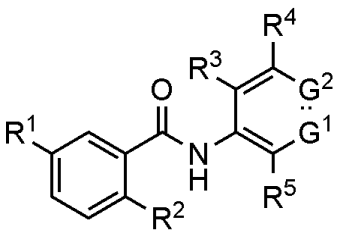
해결하려는 과제

[0039] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 PPAR-감마 수용체의 조절제로서, 특히 PPAR-감마 수용체의 길항제로서의 화합물을 제공하는 것이다.

[0040] 본 발명자들은 PPAR-감마 수용체의 강력한 조절제로서 적절히 치환된 새로운 벤즈아미드 유도체를 개발하였다.

과제의 해결 수단

[0041] 일 양태(양태 1)에서, 본 발명은 식 (I)의 신규한 벤즈아미드 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



(I)

[0042]

[0043] 상기 식에서:

[0044] - R^2는 Cl 및 F 원자로부터 선택되고,

[0045] - R1은 시아노기이고,

[0046] - G^1 및 G^2는 독립적으로 N 원자 및 $-CR^9$로부터 선택된 기이고, 여기서 G^1 및 G^2는 동시에 CR^9가 아니며,

[0047] - R^9는 독립적으로 하기 a), b), c) 및 d)로 이루어진 군에서 선택되고:

[0048] a) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬 및 C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 5 또는 6원성 헤테로아릴 고리,

[0049] b) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬, C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

[0050] c) N 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 고리의 일부로서 포함하는 5 또는 6원성 포화 헤테로사이클릭 고리로서, 헤테로사이클은 C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_4 사이클로알킬기로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고, 및

[0051] d) -C_3-C_6 사이클로알킬기;

[0052] $-R^3$, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0053] 본 발명은 하기와 같은 다른 양태들을 포함한다:

[0054] 양태 2) 양태 1의 화합물의 제조 방법,

[0055] 양태 3) 양태 1의 화합물을 유효량으로 포함하는 약학 조성물.

[0056] 양태 4) 화학치료제 (chemotherapeutics agent), 항-염증제, 스테로이드, 면역치료제, 및 치료 항체와 같은 기타 약제를 치료학적 유효량으로 더 포함하는, 양태 3에 따른 약학 조성물.

[0057] 양태 5) PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 양태 1의 화합물.

[0058] 양태 6) 양태 1의 화합물 또는 양태 3 또는 4의 약학 조성물을 치료가 필요한 개체에게 투여함으로써 PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 질환이 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암; 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, I 형 및 II 형 당뇨병, 지질 대사 장애, 췌장염, 포도당 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병 합병증, 고요산혈증으로부터 선택되는 대사성 질환; 건선, 아토피 피부염, 습진, 여드름, 기타 피부염 및 소양증으로부터 선택되는 염증성 피부 질환과 같은 염증성 질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 폐 질환; 자가 면역 질환; 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병으로부터 선택되는 신경 퇴행성 질환; 죽상동맥경화증, 정맥 및 동맥 폐쇄성 질환, 침습적 시술 후 재협착, 심근병증, 심근섬유증, 울혈성 심부전, 신생물 질환(neoplastic disease)에서의 혈관신생(angiogenesis) 및 신생혈관형성(neovascularization)으로부터 선택되는 심혈관 질환; 및 신장질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0059] 양태 7) 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 PPAR-감마 수용체의 조절과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위해 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는, 화학치료제, 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제, 및 치료 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 조합물. 하나 이상의 부가적인 약학적 물질은 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0060] 화학치료제의 예로는 프로테오좀 저해제 (예, 보르테조밉 (bortezomib)), CNS 암 치료용 화학치료제, 예를 들어 테모졸로미드, 카보플라틴 (carboplatin), 카르무스틴 (carmustine) (BCNU), 시스플라틴 (cisplatin), 사이클

로포스파미드 (cyclophosphamide), 에토포시드 (etoposide), 이리노테칸 (irinotecan), 로무스틴 (lomustine) (CCNU), 메토트렉세이트 (methotrexate), 프로카바진 (procarbazine), 빈크리스틴 (vincristine), 및 기타 화학치료제, 예를 들어, 탈리도미드 (thalidomide), 레블리미드 (revlimid), 및 DNA-손상제 (DNA-damaging agent), 예를 들어 멜팔란 (melphalan), 독소루비신, 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 빈크리스틴 (vincristine), 에토포시드 (etoposide), 카르무스틴 (carmustine) 등이 있다.

[0061] 항-염증성 화합물의 예로는 아스피린, 콜린 살리실레이트, 셀레콕십 (celecoxib), 디클로페낙 (diclofenac) 칼륨, 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 나트륨 + 미소프로스톨 (misoprostol), 디플루니살 (diflunisal), 에토돌락 (etodolac), 페노프로펜 (fenoprofen), 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜 (ketoprofen), 메클로페나메이트 (meclofenamate) 나트륨, 메페남산 (mefenamic acid), 나부메톤 (nabumetone), 나프록센 (naproxen), 나프록센 나트륨, 옥사프로진 (oxaprozin), 피록시칸 (piroxican), 로페콕십 (rofecoxib), 살살레이트 (salsalate), 살리실산 나트륨, 설린닥 (sulindac), 톨메틴 (tolmetin) 나트륨, 발데콕십 (valdecoxib) 등이 있다.

[0062] 스테로이드의 예로는 코르티코스테로이드, 예를 들어 코르티손, 덱사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니손 (prednisone) 등이 있다.

[0063] 면역억제제의 예로는 아자티오프린 (azathioprine), 클로람부실 (chlorambucil), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 사이클로스포린 (cyclosporine), 다클리주맵 (daclizumab), 인플릭시맵 (infliximab), 메토트렉세이트 (methotrexate), 타크롤리무스 (tacrolimus) 등이 있다.

[0064] 병용 요법에 사용하기 위한 치료 항체의 예로는 비-제한적으로 트라스투주맵 (trastuzumab) (예, 항-HER2), 라니비주맵 (ranibizumab) (예, 항-VEGF-A), 베박시주맵 (bevacizumab) (예, 항-VEGF), 파니투무맵 (panitumumab) (예, 항-EGFR), 세투시맵 (cetuximab) (예, 항-EGFR), 리툭산 (rituxan) (항-CD20) 및 c-MET에 대한 항체 등이 있다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 유방암, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 신암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암의 치료에 유용한 하나 이상의 면역 치료제를 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0066] 바람직한 구현예에서, 조합물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이필리무맵 (Ipilimumab) 및 트레멜리무맵 (Tremelimumab)과 같은 항체 항-CTLA4, MDX-1106 (니볼루맵 (nivolumab)), MK3475 (펨브롤리주맵 (pembrolizumab)), CT-011 (피딜리주맵 (pidilizumab)), PDR001 및 AMP-224와 같은 항체 항-PD1, 및 MPDL3280A(아테졸리주맵(atezolizumab)), 아벨루맵(Avelumab) (MSB0010718C), 더발루맵 (Durvalumab) (MEDI4736)및 MDX-1105와 같은 항체 항-PDL1, 및 디누툭시맙(dinutuximab)과 같이 당지질 GD2를 표적으로하는 단클론 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 면역치료제를 포함한다. 조합물의 구성 성분들은 동일한 제형이거나 또는 별개의 제형들이다.

[0067] 다른 가능한 구현예에서, 조합물은 로지글리타존 및 피오글리타존으로부터 선택되는 PPAR-감마 활성화제를 포함한다. 이들 약물은 세포주기의 G1 기에서 암 세포를 정지시키며(arrest) PPAR-감마 의존 작용을 통해 이러한 효과를 유발하지 않을 수 있다. 활성화제의 PPAR-감마-독립적 효과 및 함께 사용되는 길항제의 PPAR-감마-의존적 효과는 상승적일 수 있다.

[0068] 따라서, 본 발명의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이러한 화합물 및/또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물은, 치료가 필요한 개체에게 본 발명의 벤즈아미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 인체의 질환 또는 병리학적 병태의 치료 방법에 사용할 수 있다.

[0069] 전술한 바와 같이, 본 발명의 벤즈아미드 유도체는 PPAR-감마 수용체의 조절제를 이용한 치료에 의해 개선하기 쉬운 것으로 알려진 질환을 치료 또는 예방하는데 이용가능하다. 이러한 질환으로는 암, 예를 들어 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암; 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, I 형 및 II 형 당뇨병, 지질 대사 장애, 췌장염, 포도당 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병 합병증, 고요산혈증으로부터 선택되는 대사성 질환; 건선, 아토피 피부염, 습진, 여드름, 기타 피부염 및 소양증으로부터 선택되는 염증성 피부 질환과 같은 염증성 질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 폐 질환; 자가 면역 질환; 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병으로부터 선택되는 신경 퇴행성 질환; 죽상동맥경화증, 정맥 및

동맥 폐쇄성 질환, 침습적 시술 후 재협착, 심근병증, 심근섬유증, 울혈성 심부전, 신생물 질환(neoplastic disease)에서의 혈관신생(angiogenesis) 및 신생혈관형성(neovascularization)으로부터 선택되는 심혈관 질환; 및 신장질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0070] 본원에서, 용어 할로겐 원자는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬 원자를 포함한다. 용어 할로가 접두사로 사용된 경우 동일한 의미를 가진다.

[0071] 본원에서, 용어 C_1-C_3 할로알킬은 하나 이상의 할로겐 원자, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 할로겐 원자에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 할로겐 원자는 불소 또는 염소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 할로알킬 기는 3개의 불소 원자에 의해 치환된 C_1 알킬(트리플루오로메틸 기)이다.

[0072] 본원에서, 용어 C_1-C_3 알킬은 탄소 원자 1개 내지 3개를 가진 선형 또는 분지형의 탄화수소 라디칼 (C_nH_{2n+1})를 지칭하는데 사용된다. 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 라디칼을 포함한다.

[0073] 본원에서, 용어 C_n-C_m 사이클로알킬은 n 내지 m개, 예를 들어 3 내지 6개 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 가진 탄화수소 모노사이클릭 기를 포괄한다. 이러한 사이클로알킬 기는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0074] 본원에서, 용어 C_1-C_3 알콕시는 산소 원자가 연결된 선형 또는 분지형의 C_1-C_3 알킬 기를 포함하는 라디칼 (C_nH_{2n+1}-O-)을 지칭하는데 사용된다. 바람직한 알콕시 라디칼은 메톡시이다.

[0075] 본원에서, 용어 C_3-C_4 사이클로알콕시는 산소 원자가 연결된 C_3-C_4 사이클로알킬 기를 포함하는 라디칼을 지칭하는데 사용된다.

[0076] 본원에서, 용어 5 또는 6원성 헤테로아릴 고리는 탄소, 수소, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를, 퓨란, 피리딘, 피라진, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸 및 티오펜과 같은 고리의 일부로서 포함하는 헤테로방향족 고리를 지칭하는데 사용된다. 상기 라디칼은 각 경우에 따라 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 라디칼은 선택적으로 치환된 피리딜, 피리미디닐이다. 헤테로아릴 라디칼이 2 이상의 치환기를 가지는 경우, 치환기들은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0077] 본원에서, 용어 5 또는 6원성 포화 헤테로사이클 고리는 탄소, 수소, 및 N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를, 피롤리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 디옥소라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 모르폴리닐과 같은 고리의 일부로서 포함하는 포화 헤테로사이클릭 고리를 지칭하는데 사용된다. 상기 라디칼은 각 경우에 따라 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 라디칼은 선택적으로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐이다. 헤테로사이클릭 라디칼이 2개 이상의 치환기를 가지는 경우, 치환기들은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0078] 본원에서, 본 발명의 일반 구조식에 존재하는 원자, 라디칼, 쇄 또는 사이클들 중 일부는 "선택적으로 치환"된다. 이는, 이들 원자, 라디칼, 쇄 또는 사이클이 비치환되거나, 또는 임의 위치에서 하나 이상의, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 치환되어, 비치환된 원자, 라디칼, 쇄 또는 사이클에 결합된 수소 원자가 화학적으로 허용가능한 원자, 라디칼, 쇄 또는 사이클로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 2 이상의 치환기가 존재할 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0079] 본원에서, 용어 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 염을 지칭하는데 사용된다. 약제학적으로 허용가능한 산은 무기산, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 이인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 및 질산, 그리고 유기산, 예를 들어 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 만델산, 아스코르브산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염기는 알칼리 금속 (예, 나트륨 또는 칼륨), 알칼리 토 금속 (예, 칼슘 또는 마그네슘) 하이드록사이드, 및 유기 염기, 예를 들어 알킬 아민, 아릴알킬 아민 및 헤테로사이클릭 아민을 포함한다.

[0080] 본 발명에 따른 다른 바람직한 염은, 소정의 당량의 음이온 (X^{-n})이 N 원자의 양전하와 조합된 4급 암모늄 화합물이다. X^{-n}은, 예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트와 같은

다양한 무기산 (mineral acid)의 음이온, 또는 예를 들어, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 사이트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트와 같은 유기산의 음이온일 수 있다. X^{-n}은 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트, 숙시네이트 또는 트리플루오로아세테이트로부터 선택되는 음이온이다. 더 바람직하게는, X^{-n}은 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트이다.

[0081] 본원에서, 용어 "조절제"는, 특정한 생물학적 활성을 차단하거나 또는 방해하는, 화합물, 약물, 효소 또는 호르몬과 같은 분자를 말한다.

[0082] 본원에서, 용어 "IC_{50}"는, 대조군 특이적 결합의 최대 억제의 50%를 유발하는 농도를 말한다. IC_{50} 값은 적절한 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있고, 보다 정확하게는 IC_{50} 값은 비선형 회귀 분석을 사용하여 결정될 수 있다.

[0083] 본 발명의 일 구현예에서, R^3, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택된다.

[0084] 본 발명의 일 구현예에서, R^3, R^4 및 R^5 는 수소 원자이다.

[0085] 본 발명의 일 구현예에서, G^1 은 질소 원자이고 G^2는 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 하기 a), b) 및 c)로부터 선택된다:

[0086] a) 할로겐 원자, -COOH기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

[0087] b) 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리,

[0088] c) C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_6 사이클로알킬기로부터 선택되는 기에 의해 선택적으로 치환된 모르폴리닐 및 피페라지닐 기.

[0089] 본 발명의 다른 구현예에서, G^2가 질소 원자이고 G^1이 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 하기 a), b) 및 c)로부터 선택된다:

[0090] a) 할로겐 원자 및-COOH기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

[0091] b) 할로겐 원자 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리디닐 고리,

[0092] c) C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_6 사이클로알킬기로부터 선택되는 기에 의해 선택적으로 치환된 모르폴리닐 및 피페라지닐 기.

[0093] 본 발명의 일 구현예에서, R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 수소 원자이고, G^1 이 N 원자이고, G^2 가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 할로겐 원자, -COOH 기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기이다.

[0094] 본 발명의 다른 구현예에서, R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 원자이고, G^1 이 N 원자이고, G^2 가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 할로겐 원자, 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리이다.

[0095] 다른 바람직한 구현예에서, R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 원자이고, G^1 이 N 원자이고, G^2 가 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 할로겐 원자, 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리이다.

[0096] 다른 바람직한 구현예에서, R^1이 시아노기이고, R^3, R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소 원자이고, G^2 가 N 원자이고, G^1 이 $-CR^9$ 기이고, 여기서 R^9가 하기 a) 및 b)로부터 선택된다:

[0097] a) 할로겐 원자, -COOH 기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

[0098] b) 할로겐 원자, 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 피리딜 고리.

[0099] 본 발명의 구체적인 개별 화합물들은 하기를 포함한다:

[0100] 2-클로로-5-시아노-N-(2-페닐피리딘-4-일)벤즈아미드

[0101] 2-클로로-5-시아노-N-(6-페닐피리딘-3-일)벤즈아미드

[0102] 2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드

[0103] 2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드

[0104] N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0105] N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0106] *N*-([2,4'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0107] N-([2,4'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0108] N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

[0109] 5-시아노-2-플루오로-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드

[0110] 5-시아노-2-플루오로-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드

[0111] N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

[0112] N-([2,2'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0113] 2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드

[0114] 2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)벤즈아미드

[0115] 2-클로로-5-시아노-N-(2-모르폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드

[0116] 2-클로로-5-시아노-N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)벤즈아미드

[0117] *N*-([2,4'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

[0118] N-([2,4'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드

[0119] 2-클로로-5-시아노-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드

[0120] 5-시아노-2-플루오로-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드

[0121] 2-클로로-5-시아노-N-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)벤즈아미드

[0122] 3-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산

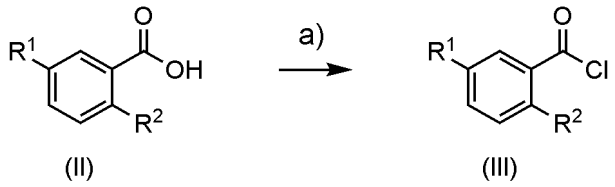
[0123] 4-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산

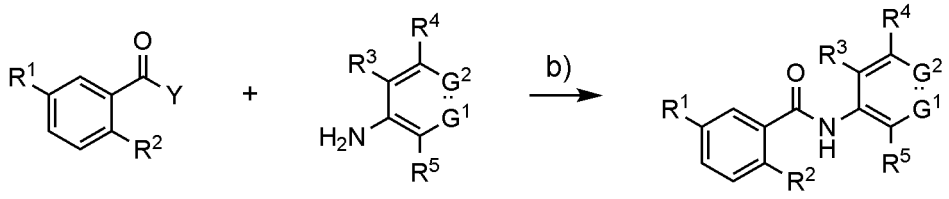
[0124] 본 발명의 화합물들은 아래 기재된 공정을 사용하여 제조될 수 있다. 공정의 기재를 용이하게 하기 위하여, 구체적인 예시들이 사용되었지만, 이들은 어떤 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0125] 식 (I)의 화합물의 합성은 하기 반응식으로 도시된다.

[0126] **반응식 1**

[0127] 반응식 1에서, 식 (III)의 중간체 화합물 및 식 (I)의 화합물의 합성이 기재된다.

[0128] 

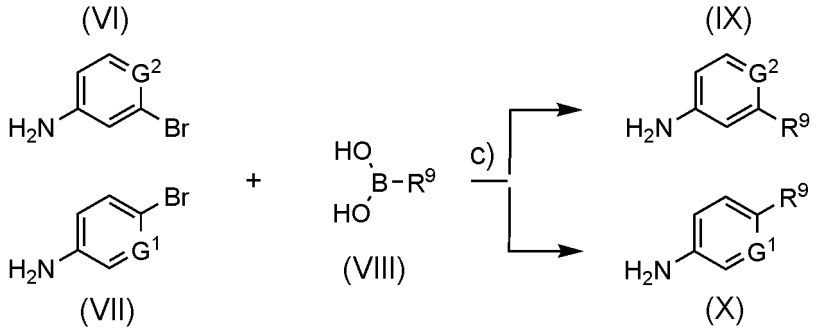
[0129] 

[0130] 시약 및 조건: a) $SOCl_2$; b) Y = Cl 또는 OH; (Y= Cl), TEA, DMAP, 아세토니트릴, 40℃; (Y = OH), HATU, DIPEA, DCM, RT / EDC, 피리딘, 60℃.

[0131] 식 (V)의 아민은 식 (II)의 카르복실산 또는 식 (III)의 아실 클로라이드 유도체를 사용하여 아실화될 수 있으며, 여기서 R^1은 상기 정의된 바와 같으며, 본 발명의 청구항에 기재된 화합물들의 구체적인 경우에 해당하는 식 (I)의 아미드 유도체를 제공한다. 상업적으로 입수가능한 식 (II)의 산을 티오닐 클로라이드와 반응시켜 식 (III)의 아실 클로라이드를 수득한다. 식 (II)의 카르복실산을 사용하여 식 (I)의 아미드를 제조하기 위해, 실온에서 트리에틸아민 또는 DIPEA와 같은 염기 및 대응되는 식 (IV) 헤테로아릴 아민의 존재하에, HATU, EDC와 같은 전형적인 커플링 시약을 사용하여 산을 활성화한다.

[0132] **반응식 2**

[0133] 반응식 2에서, 식 (IX) 및 (X)의 중간체 화합물의 합성이 기재된다.

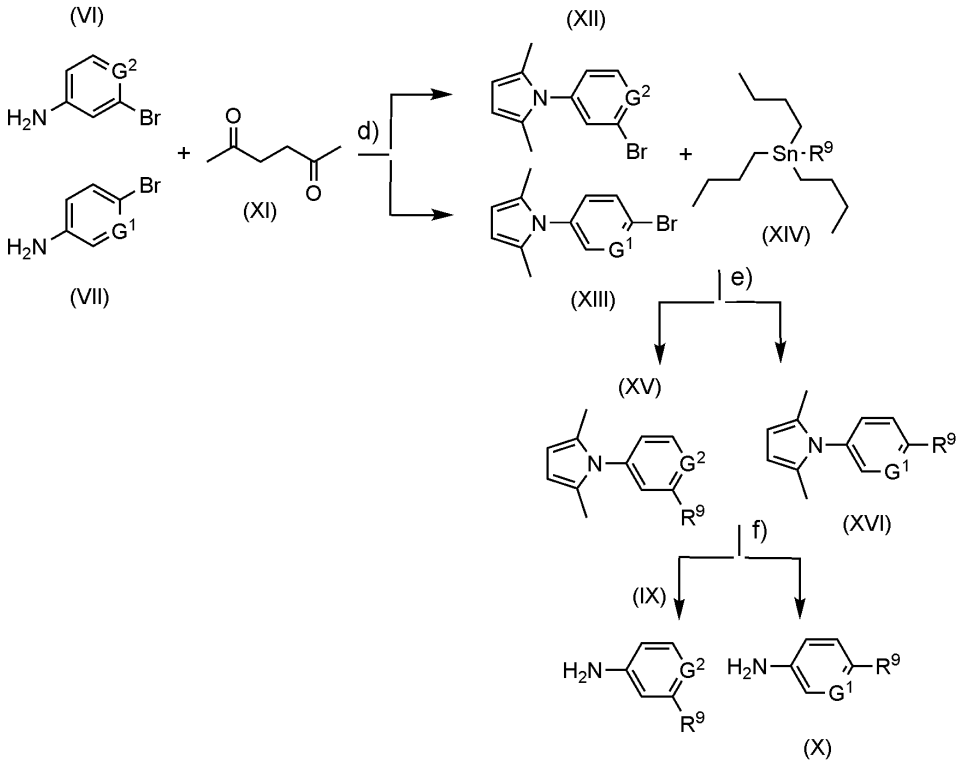
[0134] 

[0135] 시약 및 조건:c)[1,1'-비스 (디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II), Cs_2CO_3, 1,4-디옥산/H_2O, 100℃, 12h.

[0136] 식 (V)의 아민의 특정한 경우인, 식 (IX) 및 (X)의 아민의 합성은, 25℃ 내지 110℃ 의 온도 및 탄산세슘과 같은 염기의 수용액의 존재에서, 디옥산 내 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II)과 같은 팔라듐 촉매를 사용하여, 식 (VI) 또는 (VII)의 헤테로아릴 아민과 R^9 의 보론산 또는 보로네이트 유도체를 스즈키 형 커플링하여 수행된다.

[0137] **반응식 3**

[0138] 반응식 3에서, 식 (IX) 및 (X)의 중간체 화합물의 합성이 기재된다.



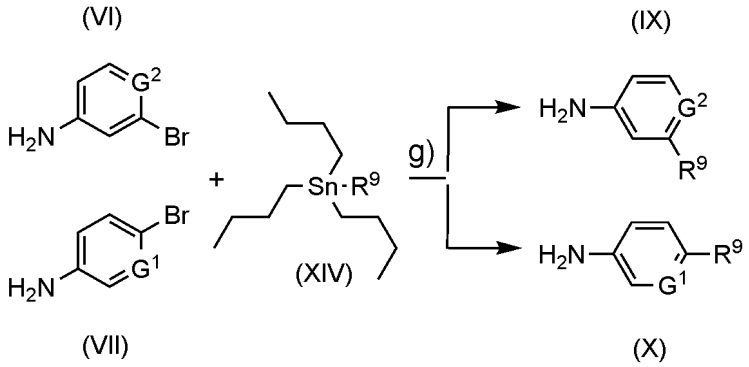
[0139]

[0140] 시약 및 조건: d) 분자체, p-톨루엔설폰산, 톨루엔, 환류에서 4 시간; e) 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 톨루엔, N_2, 130℃ 밤새; f) 하이드록실아민 히드로 클로라이드, 트리에틸아민, 에탄올/H_2O, 80℃, 20h.

[0141] 트리부틸스타닐 유도체는 일부 특정 경우에 R^9 치환기를 도입하는데 사용한다. 반응은 건조 톨루엔 중에서 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 사용하여, N_2 대기 하에서, 130℃에서 밤새 수행한다. 아미노기는 헥산-2,5-디온 (XI)과의 반응 및 2,5-디메틸-1H-피롤 유도체 (XII) 또는 (XIII)의 형성에 의해 미리 보호된다. 아미노기는 에탄올 수용액에서 트리에틸아민의 존재하에 하이드록실아민과 함께 80℃에서 20 시간 동안 다시 방출되어 식 (IX) 또는 (X)의 중간체를 제공하였다.

[0142] **반응식 4**

[0143] 반응식 4에서, 식 (IX) 및 (X)의 중간체 화합물의 합성이 기재된다.



[0144]

[0145] 시약 및 조건: g) 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 톨루엔, N_2, 130℃, 48h.

[0146] 아미노 보호기 없이 반응을 수행하는 것도 가능하다. 이 경우, 식 (VI) 또는 (VII)의 헤테로아릴 아민은 건조 톨루엔 중에서 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 사용하여, N_2 대기 하에서, 130℃에서 48시간 동안 트리부틸스타닐 유도체와 반응하며 양호한 수율을 가진다.

[0147] **약어**

[0148] 본 발명에서 아래 약어들이 대응되는 정의로 사용된다:

[0149] RT: 실온

[0150] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐

[0151] SPhos: 디사이클로헥실(2',6'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀

[0152] TEA: 트리에틸아민

[0153] NaHMDS: 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드

[0154] THF: 테트라하이드로푸란

[0155] DMSO: 디메틸 설폭사이드

[0156] **약리학적 활성**

[0157] **결과**

[0158] 본 발명의 화합물을 대상으로 Human PPAR-gamma(h)(agonist radioligand)Assay 에 대한 결합을 분석하고 IC_{50}을 결정하기 위하여 여러 농도에서 테스트하였다.

[0159] 화합물 결합은, 문헌 [FERRY, Gilles, et al. *Binding of prostaglandins to human PPARγ: tool assessment and new natural ligands*. European journal of pharmacology, 2001, vol. 417, no 1, p.77-89]에 기재된 바와 같이, 각 표적에 특이적인, 방사성 표지된 리간드의 결합의 억제율(%)로 계산하였다.

[0160] IC_{50} 값 (대조군 특정 결합의 최대 억제의 절반을 야기하는 농도)은 힐(Hill) 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 반복실험값으로 생성된 경쟁 곡선의 비선형 회귀분석에 의해 결정하였다:

$$Y=D+\left[\frac{A-D}{1+(C/C_{50})^{nH}}\right]$$

[0161]

[0162] 상기 식에서, Y = 특이적 결합, A = 곡선의 좌측 점근선, D = 곡선의 우측 점근선, C = 화합물 농도, C_{50} = IC_{50} 및 nH = 기울기 계수. 이러한 분석은 EUROFINS Cerep Company (Hill 소프트웨어)에서 개발한 소프트웨어를 사용하여 수행되었으며 Windows ®(ⓒ 1997 by SPSS Inc.)에 대한 상업용 소프트웨어 SigmaPlot® 4.0에 의해 생성된 데이터와의 비교에 의해 검증되었다.

[0163] 억제 상수(Ki)는 Cheng Prusoff 방정식을 사용하여 계산하였다:

$$K_i=\frac{IC_{50}}{(1+L/K_D)}$$

[0164]

[0165] 상기 식에서, L = 분석(assay)에서 방사리간드의 농도, KD = 수용체에 대한 방사리간드의 친화도이다. 스캐차드 플롯을 사용하여 KD를 구한다.

[0166] 표 1은 본 발명의 일부 화합물들의 IC_{50} 값을 나타낸다.

[0167] IC_{50} 범위: A<0,2 μM; 0,2 μM<= B <1 μM; 1 μM<= C <50 μM m, D>=50 μM.

표 1

[0168]

실시예 번호	IUPAC 명칭	IC50 (nM)
1	2-클로로-5-시아노-N-(2-페닐피리딘-4-일)벤즈아미드	A
2	2-클로로-5-시아노-N-(6-페닐피리딘-3-일)벤즈아미드	A
3	2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드	B

4	2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드	A
5	N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드	A
6	N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드	C
7	N-([2,4'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드	C
9	N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드	A
10	5-시아노-2-플루오로-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드	A
13	N-([2,2'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드	A
14	2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드	C
15	2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)벤즈아미드	D
16	2-클로로-5-시아노-N-(2-모르폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드	C
17	2-클로로-5-시아노-N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)벤즈아미드	C

[0169] 표 1에 나타낸 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PPAR-감마 수용체의 조절제이다.

[0170] 본 발명의 화합물은 PPAR-감마 수용체의 조절에 의해 개선될 수 있는 것으로 알려진 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 이러한 질환은, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택되는 암; 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, I 형 및 II 형 당뇨병, 지질 대사 장애, 췌장염, 포도당 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병 합병증, 고요산혈증으로부터 선택되는 대사성 질환; 건선, 아토피 피부염, 습진, 여드름, 기타 피부염 및 소양증으로부터 선택되는 염증성 피부 질환과 같은 염증성 질환; 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 폐 질환; 자가 면역 질환; 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 죽상 동맥 경화증, 정맥 및 동맥 폐쇄성 질환, 침습적 시술 후 재협착, 심근병증, 심근섬유증, 울혈성 심부전, 신생물 질환(neoplastic disease)에서의 혈관신생(angiogenesis) 및 신생혈관형성(neovascularization)으로부터 선택되는 심혈관 질환; 및 신장질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 이에, 본 발명의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 상기한 화합물 및/또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물은, 본 발명의 벤즈아미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인체의 장애를 치료하는 방법에 사용할 수 있다.

[0172] 본 발명의 화합물의 하나의 치료학적 용도는 암과 같은 증식성 질환 또는 장애를 치료하는 것이다. 암은 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암, 또는 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병으로부터 선택되는 조혈암으로부터 선택된다.

[0173] 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 치료학적 용도는 방광암을 치료하는 것이다.

[0174] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 적어도 식 (I)의 벤즈아미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 다른 치료학적 물질과 조합하여 포함하는, 약학 조성물을 제공한다. 활성 성분은 제형의 특성 및 사용 전 추가적인 희석을 수행하는지에 따라 조성물의 0.001 중량% 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 중량% 내지 90 중량%를 구성할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 국소, 코, 직장, 경피 또는 주입가능한 투여에 적합한 형태로 제조된다.

[0175] 본 발명의 조성물을 제조하기 위해, 활성 화합물 또는 이러한 화합물의 염과 혼합되는 약제학적으로 허용가능한 부형제는 그 자체가 잘 알려져 있으며, 사용되는 실제 부형제는 특히 조성물의 의도한 투여 방법에 따라 결정된다.

[0176] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 주입가능한 및 경구 투여에 맞게 조정된다. 이 경우, 경구 투여용 조성물은, 본 발명의 화합물을 함유한, 정제, 지연 정제 (retard tablet), 설하정, 캡슐제, 흡입 에어로졸, 흡입 용액, 건조 분말 흡입 또는 액체 제제, 예를 들어 혼합물, 엘릭실제 (elixir)s, 시럽제 또는 현탁제의 형태를 취할 수 있으며, 이러한 제제는 당해 기술 분야에 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다.

[0177] 조성물의 제조에 사용될 수 있는 희석제로는, 원하는 경우 착색제 또는 향미제와 함께, 활성 성분과 혼용가능한, 액체 및 고체 희석제를 포함한다. 정제 또는 캡슐제는 편리하게는 활성 성분 2 - 500 mg 또는 이의 염을 등가의 당량으로 함유할 수 있다.

[0178] 경구 용도로 적합한 액체 조성물은 용액 또는 현탁액 형태일 수 있다. 용액은, 예를 들어, 시럽을 형성하기 위해 슈크로스와 조합한, 활성 화합물의 가용성 염 또는 기타 유도체의 수용액일 수 있다. 현탁액은 본 발명의 불용성 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을, 현탁화제 또는 향미제와 함께, 물과 조합하여 포함할 수 있다.

[0179] 비경구 주입용 조성물은, 동결-건조가능하거나 또는 가능하지 않을 수 있으며 발열원이 없는 수성 매질 또는 그 외 적절한 비경구 주입 유체에 용해될 수 있는, 가용성 염으로부터 제조될 수 있다.

[0180] 유효량은 일반적으로 1일 당 활성 성분 2-2000 mg 범위이다. 1일 투여량은 1일 당 1회 이상, 바람직하게는 1-4회 처리로 투여할 수 있다.

[0181] 본 발명은 아래 실시예를 들어 추가적으로 설명될 것이다. 실시예는 예시로서 제공되며, 어떤 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 발명의 화합물의 합성은 중간산물의 제조를 포함하는 아래 실시예에 의해 예시되지만, 어떤 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0182] **실시예**

[0183] **일반적인 사항.** 시약, 용매 및 출발 물질은 시판 소스로부터 구입하였다. 용어 "농축"은 Buchi 회전증발농축기를 사용한 진공 증발을 의미한다. 반응 산물은, 언급된 경우, 실리카 겔 (40-63 ㎛)에서의 지정된 용매 시스템을 사용한 "플래쉬" 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분광측정 데이터는 Varian 수은 400 분광기에서 측정하였다. Buchi 535 장치에서 융점을 측정하였다. HPLC-MS는 Gilson 321 피스톤 펌프, Gilson 864 진공 탈기장치, Gilson 189 주입 모듈, 1/1000 Gilson 스플리터, Gilson 307 펌프, Gilson 170 검출기 및 Thermoquest Fennigan aQa 검출기가 장착된 Gilson 장치에서 수행하였다.

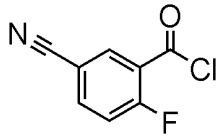
[0184] **중간체 1: 2-클로로-5-시아노벤조일 클로라이드**

[0185] 

[0186] 2-클로로-5-시아노벤조산 (100mg, 0.55mmol)을 1mL의 티오닐 클로라이드에 현탁시키고 반응 혼합물을 밤새 환류 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 진공 하에서 제거하였다. 고체를 추가 정제없이 다음 반응 단계에 사용하였다.

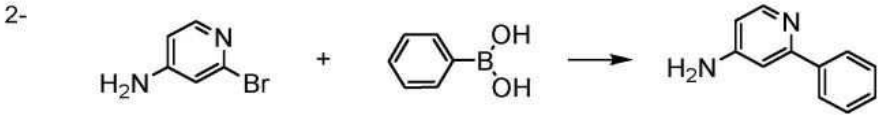
[0187] 아래 중간체들을 5-시아노-2-플루오로벤조산을 출발 물질로 하여 중간체 1에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

[0188] **중간체 2: 5-시아노-2-플루오로벤조일 클로라이드**

[0189] 

[0190] 카르복실산의 클로라이드 역시 추가 정제없이 다음 반응 단계에 사용하였다.

[0191] **중간체 3: 2-페닐피리딘-4-아민**

[0192] 

[0193] 2-브로모피리딘-4-아민 (150 mg, 0.86 mmol), 페닐보론산 (211.4 mg, 1.73 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (42.46 mg, 0.054 mmol)을 물 중의 Cs_2CO_3 2M (1.3 mL, 2.60 mmol) 및 6.5 mL의 1,4-디옥산의 혼합물에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 탈기시키고 바이알을 밀봉하고 110 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응을 NaOH 1M로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기층을 세척하고 (포화 $NaHCO_3$ 포화 및

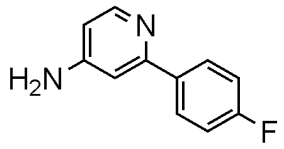
염수), 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 물질(crude)을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피(사이클로헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 아민 유도체를 수득 하였다 (91.2 mg, 61.8 %).

[0194] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.08 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.07 (s, 2H).

[0195] HPLC-MS: Rt 3.014; m/z 170.9 (MH^+).

[0196] 아래 중간체들을 대응되는 피리디닐 할라이드 및 보론산 유도체를 출발 물질로 하여 중간체 3에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

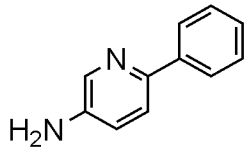
[0197] **중간체 4: 2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-아민**

[0198] 

[0199] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.07 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.25 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.06 (s, 2H).

[0200] HPLC-MS: Rt 3.328; m/z 189.1 (MH^+).

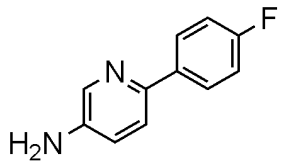
[0201] **중간체 5: 6-페닐피리딘-3-아민**

[0202] 

[0203] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.02 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.45 (s, 2H).

[0204] HPLC-MS: Rt 3.442; m/z 170.9 (MH^+).

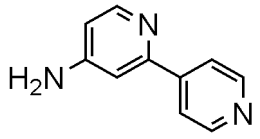
[0205] **중간체 6: 6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민**

[0206] 

[0207] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.99 (dd, 1H), 5.45 (s, 2H).

[0208] HPLC-MS: Rt 3.670; m/z 188.9 (MH^+).

[0209] **중간체 7: [2,4'-비피리딘]-4-아민**

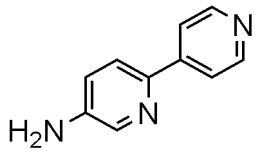
[0210] 

[0211] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.64 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H),

6.21 (s, 2H).

[0212] HPLC-MS: Rt 2.326; m/z 172.0 (MH^+).

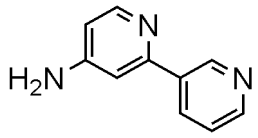
[0213] 중간체 8: [2,4'-비피리딘]-5-아민

[0214] 

[0215] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.54 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.76 (s, 2H).

[0216] HPLC-MS: Rt 2.479; m/z 171.9 (MH^+).

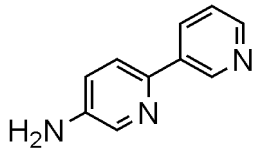
[0217] 중간체 9: [2,3'-비피리딘]-4-아민

[0218] 

[0219] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.02 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H).

[0220] HPLC-MS: Rt 2.303; m/z 172.0 (MH^+).

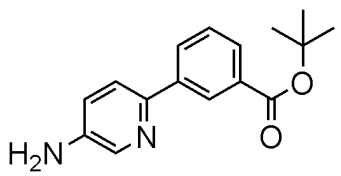
[0221] 중간체 10: [2,3'-비피리딘]-5-아민

[0222] 

[0223] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.10 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.58 (s, 2H).

[0224] HPLC-MS: Rt 2.471; m/z 172.0 (MH^+).

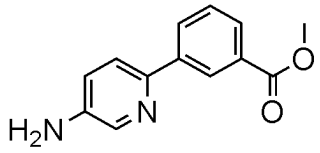
[0225] 중간체 11: tert-부틸 3-(5-아미노피리딘-2-일)벤조에이트

[0226] 

[0227] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.45 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.55 (s, 2H), 1.57 (s, 9H).

[0228] HPLC-MS: Rt 4.808; m/z 271.1 (MH^+)

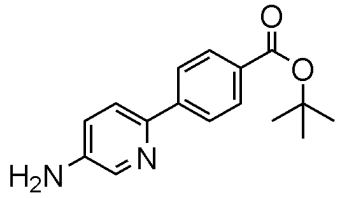
[0229] **중간체 12: 메틸 3-(5-아미노피리딘-2-일)벤조에이트**

[0230] 

[0231] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.55 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0232] HPLC-MS: Rt 3.731; m/z 229.1 (MH^+)

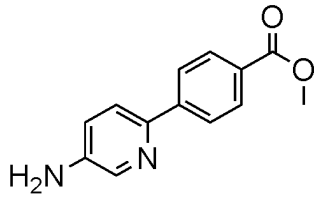
[0233] **중간체 13: tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)벤조에이트**

[0234] 

[0235] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.04 (d, 3H), 7.90 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0236] HPLC-MS: Rt 4.589; m/z 271.1 (MH^+)

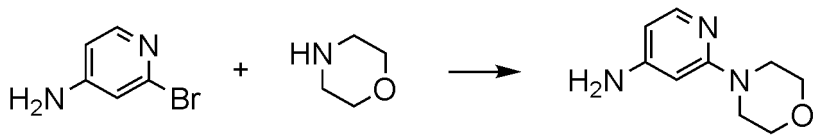
[0237] **중간체 14: 메틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)벤조에이트**

[0238] 

[0239] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.07 (d, 3H), 7.97 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0240] HPLC-MS: Rt 3.724; m/z 229.1 (MH^+)

[0241] **중간체 15: 2-모르폴리노피리딘-4-아민**

[0242] 

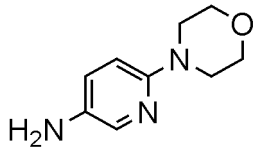
[0243] 밀봉된 플라스크에서 2-브로모피리딘-4-아민 (100 mg, 0.58 mmol) 및 모르폴린 (0.25 mL, 2.9 mmol)을 0.8 mL의 건조 DMSO 중에 용해시켰다. 탄산 칼륨 (239.6 mg, 1.73 mmol)을 혼합물에 첨가하고 반응물을 190 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조 및 농축시켰다. 조 물질을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 목적 생성물을 수득 하였다 (25 mg, 24.1 %).

[0244] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.63 (d, 1H), 5.98 (dd, 1H), 5.85 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.27 (m, 4H).

[0245] HPLC-MS: Rt 1.661; m/z 180.0 (MH^+).

[0246] 아래 중간체들을 대응되는 피리디닐 할라이드 및 아민을 출발 물질로 하여 중간체 15에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

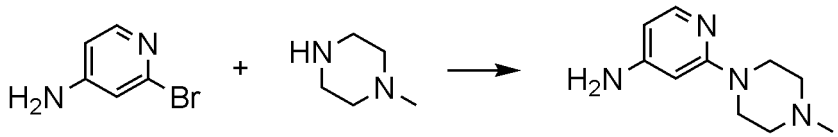
[0247] **중간체 16: 6-모르폴리노피리딘-3-아민**

[0248] 

[0249] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.61 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.17 (s, 4H).

[0250] HPLC-MS: Rt 1.730; m/z 179.9 (MH^+).

[0251] **중간체 17: 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-아민**

[0252] 

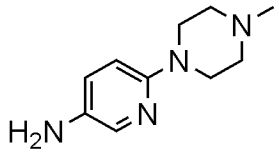
[0253] 1-메틸피페라진 (0.64 mL, 5.8 mmol) 중의 2-브로모피리딘-4-아민 (100 mg, 0.58 mmol)을 밀봉 된 바이알에서 135 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 디에틸 에테르 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시키고 농축시켰다. CombiFlash 크로마토그래피 컬럼 (DCM/MeOH)로 고체의 정제를 수행하여 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-아민을 수득하였다(84.2 mg, 75.7 %).

[0254] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.61 (d, 1H), 5.95 (dd, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

[0255] HPLC-MS: Rt 1.995; m/z 193.0 (MH^+).

[0256] 아래 중간체들을 대응되는 피리디닐 할라이드 및 아민을 출발 물질로 하여 중간체 17에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

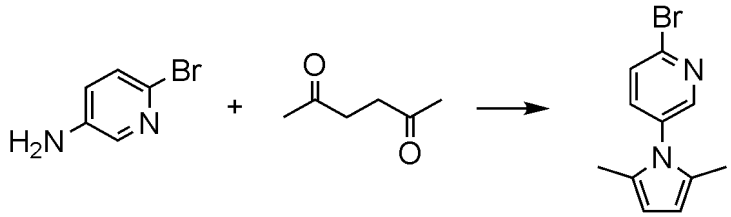
[0257] **중간체 18: 6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민**

[0258] 

[0259] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.59 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.25 (s, 3H).

[0260] HPLC-MS: Rt 1.903; m/z 192.9 (MH^+).

[0261] **중간체 19: 2-브로모-5-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)피리딘**



[0262]

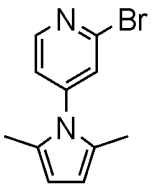
[0263] 분자체가있는 침전된 튜브에서 6-브로모피리딘-3-아민 (100 mg, 0.58 mmol), 헥산-2,5-디온 (0.075 mL, 0.64 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 (1.5 mg, 0.008 mmol)을 2 mL의 톨루엔 무수물에 첨가 하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고 톨루엔 (x2)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 진공하에 농축시키고, CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 중간체를 수득 하였다(83.2 mg, 57.3 %).

[0264] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.39 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 1.99 (s, 6H).

[0265] HPLC-MS: Rt 4.958; m/z 251.8 (MH^+).

[0266] 아래 중간체들을 대응되는 아민을 출발 물질로 하여 중간체 19에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

[0267] **중간체 20: 2-브로모-4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)피리딘**

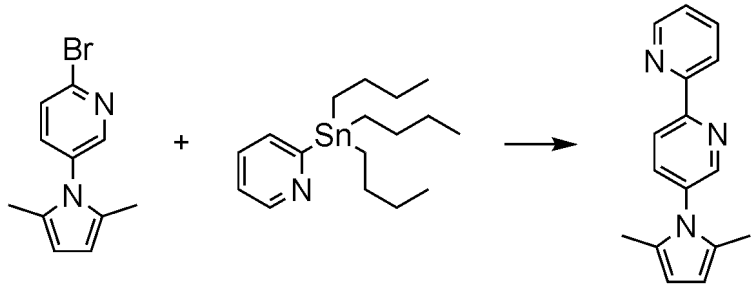


[0268]

[0269] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.51 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).

[0270] HPLC-MS: Rt 4.892; m/z 251.8 (MH^+).

[0271] **중간체 21: 5-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-2,2'-비피리딘**



[0272]

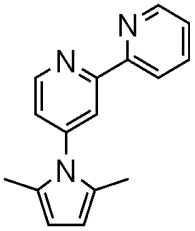
[0273] 실온에서 1.5 mL의 건조 톨루엔 중의 2-브로모-5-(2,5-디메틸-1*H*-피롤-1-일)피리딘 (73.2 mg, 0.29 mmol)의 용액에 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(0.02 mL, 0.44 mmol)을 N_2 대기 하에서 적가하여 첨가한 후 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10.1 mg, 0.009 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기하고 130 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 다음으로, 혼합물을 NaOH 2M에 용해시키고 에틸 아세테이트 (x2)로 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하였다. 조 물질을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 화합물을 수득 하였다(60.2 mg, 82.9 %).

[0274] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.77 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.60 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.04 (s, 6H).

[0275] HPLC-MS: Rt 5.044; m/z 249.9 (MH^+).

[0276] 아래 중간체를 대응되는 (2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)피리딘 유도체를 출발 물질로 하여 중간체 21에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

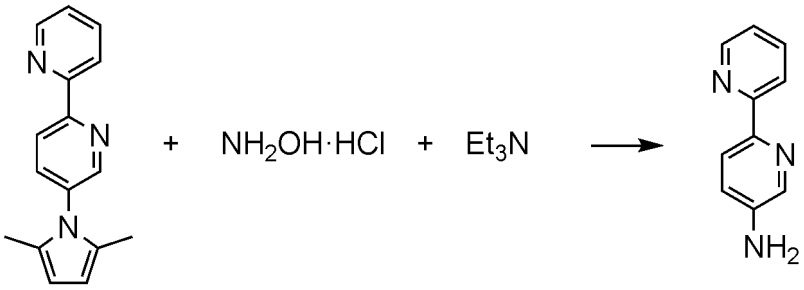
[0277] **중간체 22: 4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-2,2'-비피리딘**

[0278] 

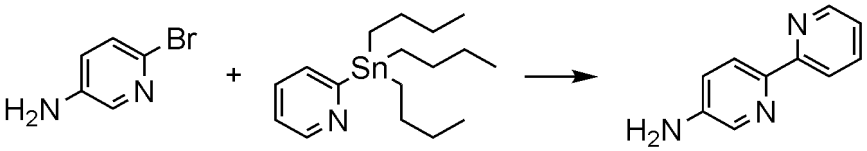
[0279] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.82 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 2.08 (s, 6H).

[0280] HPLC-MS: Rt 5.056; m/z 249.9 (MH^+).

[0281] **중간체 23: [2,2'-비피리딘]-5-아민**

[0282] 

[0283] 방법 A: 1.4mL 에탄올 및 0.6mL의 H_2O 중의 5-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-2,2'-비피리딘 (75.6 mg, 0.3 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (210.7 mg, 3.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.084mL, 0.6mmol) 혼합물을 80 ℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl 1M에 붓고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성층을 pH = 9-10이 될 때까지 NaOH 5M 및 NaOH 2M로 중화 및 염기성화하고 디클로로메탄 (x3)으로 추출하였다. 상이한 유기층을 수집하고 건조시켰다. 조 물질을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/디클로로메탄:메탄올 20%)로 정제하여 아민 유도체를 수득 하였다 (19.6 mg, 37.8 %).

[0284] 

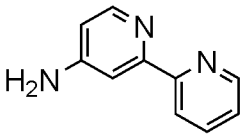
[0285] 방법 B: 실온에서 1.5 mL의 건조 톨루엔 중의 6-브로모피리딘-3-아민 (50 mg, 0.29 mmol)의 용액에 N_2 대기 하에서 2-(트리부틸스탄닐)피리딘 (0.013 mL, 0.35 mmol)을 적가하여 첨가한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (40.2 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기하고 130 ℃에서 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 다음으로, 혼합물을 NaOH 2M에 용해시키고 에틸 아세테이트 (x2)로 분리 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하였다. 조 물질을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (DCM/DCM:MeOH 20%)으로 정제하여 목적 화합물을 수득 하였다(21.6 mg, 43.5 %).

[0286] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.54 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.65 (s, 2H).

[0287] HPLC-MS: Rt 2.746; m/z 172.0 (MH^+).

[0288] 아래 중간체를 대응되는 유도체를 출발 물질로 하여 중간체 23에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

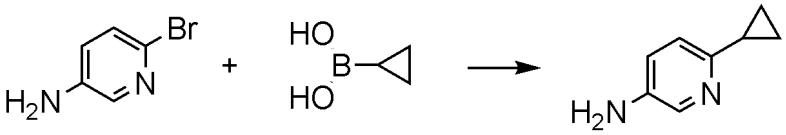
[0289] **중간체 24: [2,2'-비피리딘]-4-아민**

[0290] 

[0291] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.62 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.27 (s, 2H).

[0292] HPLC-MS: Rt 2.851; m/z 171.9 (MH^+).

[0293] **중간체 25: 6-사이클로프로필피리딘-3-아민**

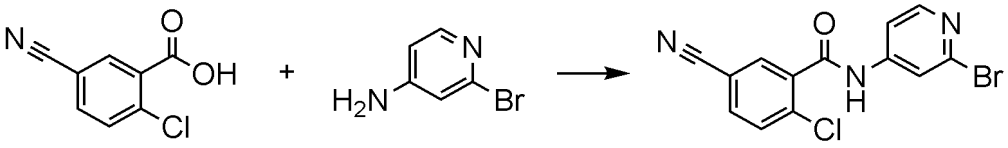
[0294] 

[0295] 밀봉된 튜브에서 300mg (1.73mmol)의 6-브로모피리딘-3-아민, 297.9mg (3.47mmol)의 사이클로프로필보론산, 97.25mg (0.35mmol)의 트리사이클로헥실포스핀, 38.92mg (0.17mmol)의 팔라듐 아세테이트 및 1104 mg (5.20 mmol)의 칼륨 포스페이트를 12 mL의 톨루엔 및 0.6 mL의 H_2O 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 N_2로 탈기하고 100 ℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 처리하고 NaOH 1M (x2)로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조하고, 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (Combi-Flash 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 28 mg (0.21 mmol, 12.03 %)의 6-사이클로프로필피리딘-3-아민을 수득하였다.

[0296] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.77 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.85 (m, 1H), 0.75 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[0297] HPLC-MS: Rt 2.589; m/z 135.1 (MH^+)

[0298] **중간체 26: N-(2-브로모피리딘-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

[0299] 

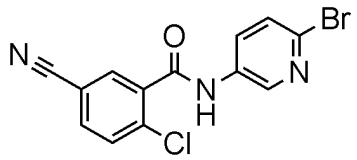
[0300] 0.5 mL의 피리딘 중의 2-클로로-5-시아노벤조산 (50 mg, 0.27 mmol), 2-브로모피리딘-4-아민 (47.6 mg, 0.27 mmol) 및 EDC (116.2 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 60℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 피리딘을 진공 하에서 제거하고 생성된 조 물질을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다(6.2 mg, 6.7 %).

[0301] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.23 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H).

[0302] HPLC-MS: Rt 4.289; m/z 337.9 (MH^+).

[0303] 아래 중간체들을 대응되는 유도체를 출발 물질로 하여 중간체 26에 대해 기술된 공정으로 합성하였다.

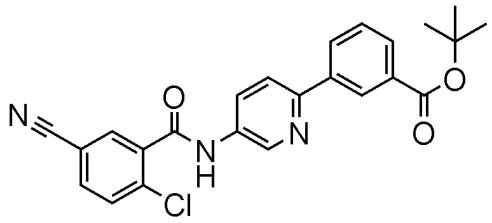
[0304] 중간체 27: N-(6-브로모피리딘-3-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0305] 

[0306] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

[0307] HPLC-MS: Rt 4.243; m/z 337.9 (MH^+).

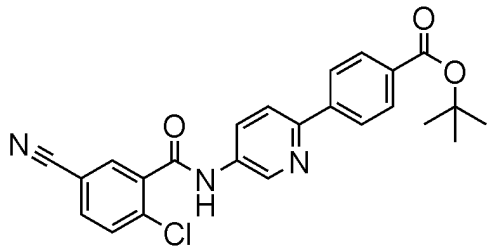
[0308] 중간체 28: tert-부틸 3-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조에이트

[0309] 

[0310] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.01 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 1.59 (s, 9H).

[0311] HPLC-MS: Rt 5.584; m/z 434.1 (MH^+)

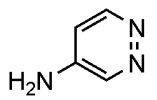
[0312] 중간체 29: tert-부틸 4-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조에이트

[0313] 

[0314] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.05 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 1.57 (s, 9H).

[0315] HPLC-MS: Rt 5.610; m/z 434.1 (MH^+)

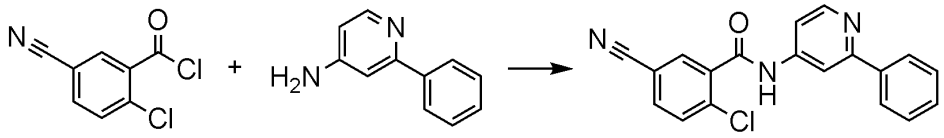
[0316] 중간체 30: 피리다진-4-일아민

[0317] 

[0318] 이 제품은 시판되고 있으며, 문헌 [Hara, H. and Van Der Plas, H. C. (1982), On the amination of azaheterocycles. A new procedure for the introduction of an amino group. Journal of Heterocyclic Chemistry, 19: 1285-1287. doi:10.1002/jhet.5570190605] 에 기술된 바와 같이 수득할 수도 있다.

[0319] 최종 산물:

[0320] **실시예 1: 2-클로로-5-시아노-N-(2-페닐피리딘-4-일)벤즈아미드**

[0321] 

[0322] 건조 DCM 중의 2-클로로-5-시아노벤조일 클로라이드 (중간체 1)(55.1 mg, 0.27 mmol)를 1 mL의 건조 DCM 중 의 트리에틸아민(0.05 mL, 0.37 mmol)과 2-페닐피리딘-4-아민 (중간체 3)(42.5 mg, 0.25 mmol)의 냉각 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 를 사용하여 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켰다. 조 물질(crude)을 CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 아미드 유도체를 수득 하였다(54.2, 59.1 %).

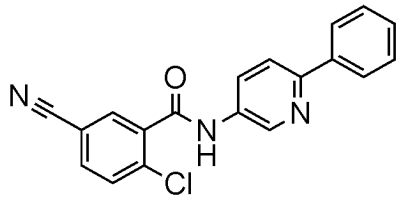
[0323] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.11 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.46 (t, 1H).

[0324] HPLC-MS: Rt 4.737; m/z 333.8 (MH^+).

[0325] 아래 실시예들을 대응되는 치환된 벤조산 클로라이드 및 아민을 출발 물질로 하여 실시예 1에 기술된 공정으로 합성하였다.

[0326] **실시예 2: 2-클로로-5-시아노-N-(6-페닐피리딘-3-일)벤즈아미드**

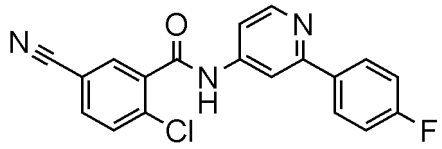
[0327] (중간체 1과 5 사용)

[0328] 

[0329] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.96 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.42 (t, 1H).

[0330] HPLC-MS: Rt 4.785; m/z 333.8 (MH^+).

[0331] **실시예 3: 2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드**

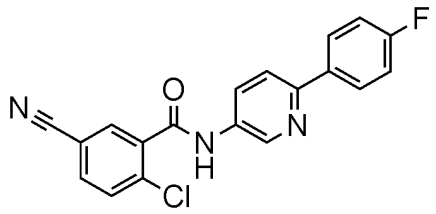
[0332] 

[0333] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.11 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (t, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (t, 2H).

[0334] HPLC-MS: Rt 4.838; m/z 351.8 (MH^+).

[0335] **실시예 4: 2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드**

[0336] (중간체 1과 6 사용)

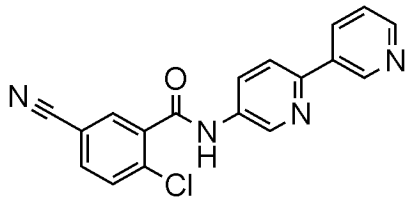
[0337] 

[0338] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.12 (m, 2H), 8.02 (t, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.31 (t, 2H).

[0339] HPLC-MS: Rt 4.870; m/z 351.8 (MH^+).

[0340] **실시예 5: N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

[0341] (중간체 1과 10 사용)

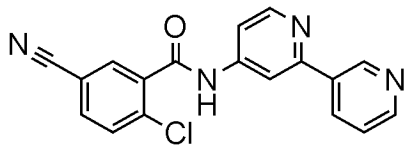
[0342] 

[0343] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.02 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (dd, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H).

[0344] HPLC-MS: Rt 3.897; m/z 334.8 (MH^+).

[0345] **실시예 6: N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

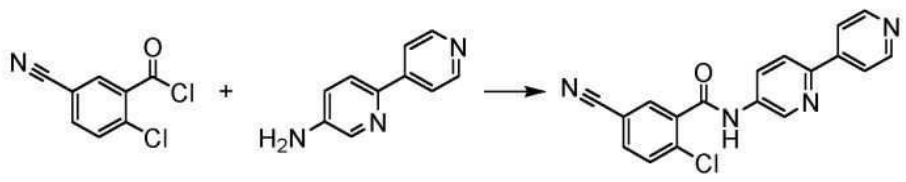
[0346] (중간체 1과 9 사용)

[0347] 

[0348] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.17 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.66 (d, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H).

[0349] HPLC-MS: Rt 3.908; m/z 334.8 (MH^+).

[0350] **실시예 7: *N*-([2,4'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

[0351] 

[0352] 건조 아세토니트릴 중의 2-클로로-5-시아노벤조일 클로라이드 (중간체 1)(64.3 mg, 0.32 mmol)를 3 mL의 건조 아세토니트릴 중의 4-DMAP (0.36 mg, 0.0029 mmol), 트리메틸 아민 (0.05 mL, 0.37 mmol), [2,4'-비피리딘]-5-아민 (중간체 8)(50 mg, 0.29)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 농축시켰다. 조 물질(crude)을

CombiFlash 컬럼 크로마토그래피 (DCM/메탄올)로 정제하여 아미드 유도체를 수득 하였다(21.7, 22.2 %).

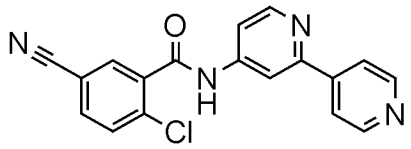
[0353] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.09 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.33 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (dd, 3H), 7.86 (d, 1H).

[0354] HPLC-MS: Rt 3.874; m/z 334.8 (MH^+).

[0355] 아래 실시예들을 대응되는 치환된 벤조산 클로라이드 및 아민을 출발 물질로 하여 실시예 7에 기술된 공정으로 합성하였다.

[0356] **실시예 8: N-([2,4'-비피리딘]-4-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

[0357] (중간체 1과 7 사용)

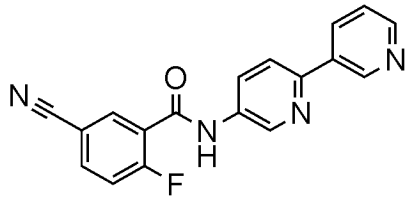
[0358] 

[0359] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.21 (s, 1H), 8.70 (m, 3H), 8.30 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).

[0360] HPLC-MS: Rt 3.902; m/z 334.8 (MH^+).

[0361] **실시예 9: N-([2,3'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드**

[0362] (중간체 2와 10 사용)

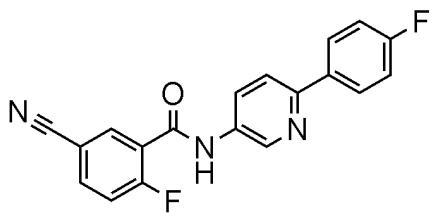
[0363] 

[0364] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.96 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.13 (dd, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H).

[0365] HPLC-MS: Rt 3.759; m/z 318.8 (MH^+).

[0366] **실시예 10: 5-시아노-2-플루오로-N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)벤즈아미드**

[0367] (중간체 2와 6 사용)

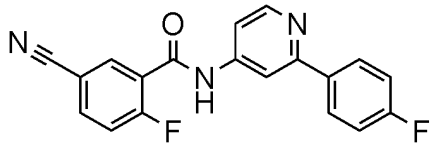
[0368] 

[0369] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.90 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.14 (td, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.31 (t, 2H).

[0370] HPLC-MS: Rt 4.816; m/z 335.8 (MH^+).

[0371] **실시예 11: 5-시아노-2-플루오로-N-(2-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)벤즈아미드**

[0372] (중간체 2와 4 사용)

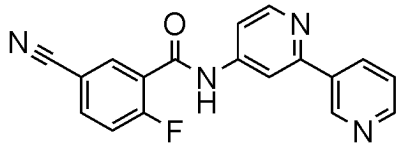
[0373] 

[0374] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.04 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.35 (t, 2H).

[0375] HPLC-MS: Rt 4.724; m/z 335.8 (MH^+).

[0376] **실시예 12: N-([2,3'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드**

[0377] (중간체 2와 9 사용)

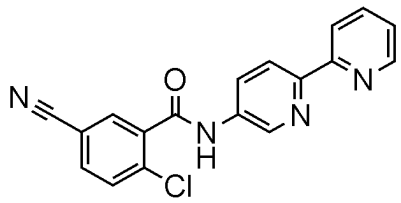
[0378] 

[0379] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.10 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.66 (d, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H).

[0380] HPLC-MS: Rt 3.756; m/z 318.9 (MH^+).

[0381] **실시예 13: N-([2,2'-비피리딘]-5-일)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드**

[0382] (중간체 1과 23 사용)

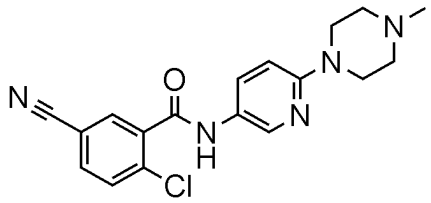
[0383] 

[0384] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.04 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.94 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H).

[0385] HPLC-MS: Rt 4.229; m/z 334.8 (MH^+).

[0386] **실시예 14: 2-클로로-5-시아노-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)벤즈아미드**

[0387] (중간체 1과 18 사용)

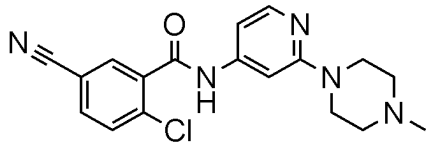
[0388] 

[0389] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.47 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

[0390] HPLC-MS: Rt 3.618; m/z 355.9 (MH^+).

[0391] **실시예 15: 2-클로로-5-시아노-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)벤즈아미드**

[0392] (중간체 1과 17 사용)

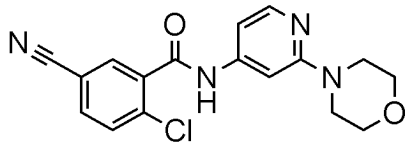
[0393] 

[0394] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.74 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.44 (d, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

[0395] HPLC-MS: Rt 3.776; m/z 355.8 (MH^+).

[0396] **실시예 16: 2-클로로-5-시아노-N-(2-모르폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드**

[0397] (중간체 1과 15 사용)

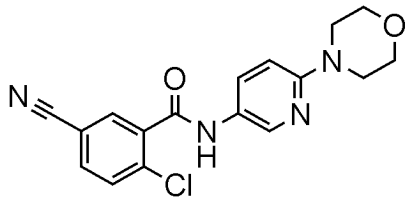
[0398] 

[0399] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.93 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.43 (s, 4H).

[0400] HPLC-MS: Rt 3.938; m/z 342.8 (MH^+).

[0401] **실시예 17**: 2-클로로-5-시아노-N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)벤즈아미드

[0402] (중간체 1과 16 사용)

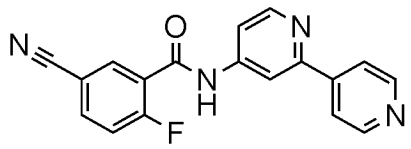
[0403] 

[0404] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.40 (m, 4H).

[0405] HPLC-MS: Rt 3.774; m/z 342.8 (MH^+).

[0406] **실시예 18: *N*-([2,4'-비피리딘]-4-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드**

[0407] (중간체 2와 7 사용)

[0408] 

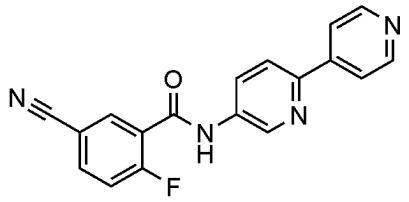
[0409] H^1-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 11.14 (s, 1H), 8.71 (dd, 3H), 8.33 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.76

(d, 1H), 7.67 (t, 1H).

[0410] HPLC-MS: 3.811; m/z 319.0 (MH^+)

[0411] **실시예 19: N-([2,4'-비피리딘]-5-일)-5-시아노-2-플루오로벤즈아미드**

[0412] (중간체 2와 8 사용)

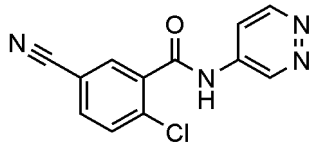
[0413] 

[0414] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.33 (dd, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.66 (t, 1H).

[0415] HPLC-MS: Rt 3.829; m/z 319.0 (MH^+).

[0416] **실시예 20: 2-클로로-5-시아노-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드**

[0417] (중간체 1과 30 사용)

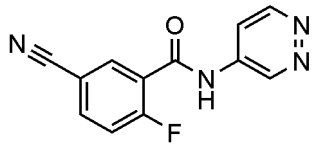
[0418] 

[0419] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.31 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H).

[0420] HPLC-MS: Rt 3.149; m/z 259.0 (MH^+).

[0421] **실시예 21: 5-시아노-2-플루오로-N-(피리다진-4-일)벤즈아미드**

[0422] (중간체 2와 30 사용)

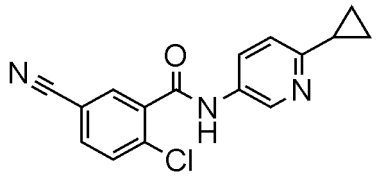
[0423] 

[0424] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.23 (s, 1H), 9.39 (m, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H).

[0425] HPLC-MS: Rt 2.958; m/z 243.0 (MH^+).

[0426] **실시예 22:** 2-클로로-5-시아노-N-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)벤즈아미드

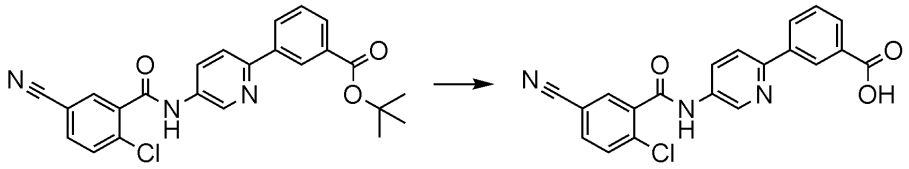
[0427] (중간체 1과 25 사용)

[0428] 

[0429] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.73 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).

[0430] HPLC-MS: Rt 4.239; m/z 296.1 (MH^+)

[0431] **실시예 23: 3-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산**

[0432] 

[0433] 2mL의 건조 DCM 중의 76mg (0.175mmol)의 터트-부틸 3-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조에이트 (중간체 28)의 용액에 0.3mL (3.5 mmol)의 트리플루오로아세트산을 첨가 하였다. 반응물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 수득 한 고체를 THF 및 메탄올로 세척하고 여과하였다. 여액을 Combi-Flash 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 목적한 카르복실산 유도체를 수득 하였다(22.3 mg, 33.7 %).

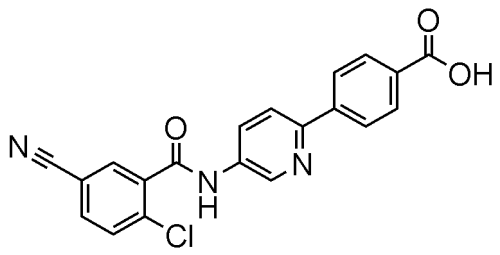
[0434] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.11 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (t, 1H).

[0435] HPLC-MS: Rt 2.991; m/z 378.0 (MH^+)

[0436] 아래 실시예를 대응되는 치환된 벤조산 클로라이드 및 아민을 출발 물질로 하여 실시예 23에 기술된 공정으로 합성하였다.

[0437] **실시예 24: 4-(5-(2-클로로-5-시아노벤즈아미도)피리딘-2-일)벤조산**

[0438] (중간체 29 사용)

[0439] 

[0440] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.05 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30 (dd, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.05 (d, 3H), 7.86 (d, 1H).

[0441] HPLC-MS: Rt 2.899; m/z 378.0 (MH^+)

【심사관 직권보정사항】

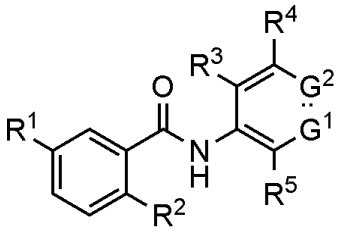
【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

상기 식에서:

- R^2는 Cl 및 F 원자로부터 선택되고,

- R1은 시아노기이고,

- G^1 및 G^2는 독립적으로 N 원자 및 $-CR^9$로부터 선택된 기이고, 여기서 G^1 및 G^2는 동시에 CR^9가 아니며,

- R^9는 독립적으로 하기 a), b), c) 및 d)로 이루어진 군에서 선택되고:

a) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬 및 C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 5 또는 6원성 헤테로아릴 고리,

b) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬, C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

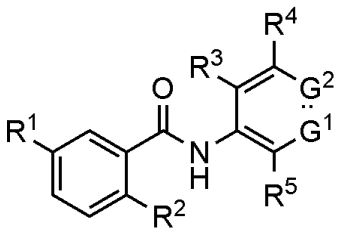
c) N 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 고리의 일부로서 포함하는 5 또는 6원성 포화 헤테로사이클릭 고리로서, 헤테로사이클은 C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_4 사이클로알킬기로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고, 및

d) -C_3-C_6 사이클로알킬기;

$-R^3$, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택됨.

【변경후】

식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(I)

상기 식에서:

- R^2는 Cl 및 F 원자로부터 선택되고,

- R^1은 시아노기이고,

- G^1 및 G^2는 독립적으로 N 원자 및 $-CR^9$로부터 선택된 기이고, 여기서 G^1 및 G^2는 동시에 CR^9가 아니며,

- R^9는 독립적으로 하기 a), b), c) 및 d)로 이루어진 군에서 선택되고:

a) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬 및 C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 5 또는 6원성 헤테로아릴 고리,

b) 할로겐 원자, 시아노기, -COOH 기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알콕시, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 할로알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬, C_3-C_4 사이클로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기,

c) N 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 고리의 일부로서 포함하는 5 또는 6원성 포화 헤테로사이클릭 고리로서, 헤테로사이클은 C_1-C_3 알킬기 및 C_3-C_4 사이클로알킬기로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고, 및

d) $-C_3$-C_6 사이클로알킬기;

$-R^3$, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬기, C_3-C_4 사이클로알킬기 및 시아노기로 이루어진 군으로부터 선택됨.