



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 405/14 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년08월16일
(11) 등록번호 10-0749566
(24) 등록일자 2007년08월08일

(21) 출원번호 10-2004-0027591
(22) 출원일자 2004년04월21일
심사청구일자 2005년11월17일

(65) 공개번호 10-2005-0102752
(43) 공개일자 2005년10월27일

(73) 특허권자 이화여자대학교 산학협력단
서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내

에스케이케미칼주식회사
경기도 수원시 장안구 정자동 600번지

주식회사 인투젠
서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교 의과대학 부설암연구소 6층

(72) 발명자 김대기
서울특별시동작구본동481신동아아파트4동705호

방영주
서울특별시강남구압구정동434현대아파트120동604호

이성은
서울시노원구상계5동벽산아파트109-714

박명순
경기도의정부시신곡동78-87

안영재
서울시서대문구연희동344-148영화원룸106호

최준현
서울시성북구정릉4동822-2

(74) 대리인 백남훈

(56) 선행기술조사문헌
국제공개특허공보 제00/61576호

심사관 : 박정민

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) A L K5 및/또는 A L K4 억제제로 유효한 2-피리딜이치환된 이미다졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 전환 성장인자- β (TGF- β) 제 I 형 수용체(ALK5) 및/또는 액티빈 제 I 형 수용체(ALK4)에 대한 억제활성이 우수한 2-피리딜이 치환된 이미다졸 유도체, 상기 유도체의 제조방법, 그리고 상기 수용체들에 의해 유발된 각종 질환의 예방 및 치료제로 사용되는 상기 유도체의 의약적 용도에 관한 것이다.

대표도

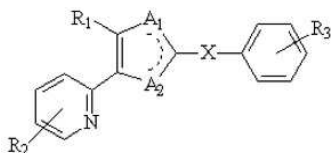
도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 은 치환 또는 비치환된 페닐기, 치환 또는 비치환된 나프틸기, 또는 치환 또는 비치환된 안트라세닐기이고, 상기 치환체는 할로젠원자, $-O-C_{1-6}$ 알킬기, $-S-C_{1-6}$ 알킬기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 할로알킬기, $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-S-(CH_2)_n-Ph$, 시아노기, 페닐기, 및 CO_2R (이때, R 은 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, n 은 0 또는 1 내지 3의 정수임)로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있고; 또는 R_1 은 5 내지 7원의 방향족 또는 비방향족 사이클릭 고리로 융합된 페닐기 또는 피리딜기이고, 이때 사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 3종 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 헤테로원자 N은 C_{1-6} 알킬기로 치환될 수 있으며, 또는 상기 사이클릭 고리는 $=O$ 로 치환될 수 있고;

R_2 는 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 페닐기, C_{1-6} 할로알킬기, NH_2 , $NH(CH_2)_n-Ph$, $NH-C_{1-6}$ 알킬기, 할로젠원자, 시아노기, 니트로기, $CONHR$, 또는 SO_2NHR 이고 (이때, R 은 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, n 은 0 또는 1 내지 3의 정수임);

R_3 은 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{3-7} 사이클로알킬기, $-(CH_2)_p-NO_2$, $-(CH_2)_p-NR_4R_5$, $-(CH_2)_p-CHO$, $-(CH_2)_p-CONHOH$, $-(CH_2)_p-CN$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p$ -테트라졸, $-(CH_2)_p-COR_4$, $-(CH_2)_q-(OR_6)_2$, $-(CH_2)_p-OR_4$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CN$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p-NHCOR_4$, $-(CH_2)_p-NHCO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CONHSO_2R_4$, $-(CH_2)_p-NHSO_2R_4$, 또는 $-(CH_2)_p-CH=CH$ -테트라졸이고;

R_4 및 R_5 는 각각 수소원자, 또는 C_{1-6} 알킬기이고;

R_6 은 C_{1-6} 알킬기이고;

p 는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;

q는 1 내지 4의 정수이고;

X는 C₁₋₁₀알킬렌기, C₂₋₁₀알케닐렌기, 또는 C₂₋₁₀알키닐렌기이고;

A₁과 A₂ 둘 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 NR₇이고; 및

R₇은 수소원자, 하이드록시기, C₁₋₆알킬기, 또는 C₃₋₇사이클로알킬기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 R₁은 할로젠원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬티오기, 및 페닐기 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 페닐기; 또는 R₁은 5 내지 7원의 방향족 또는 비방향족 사이클릭 고리로 융합된 페닐기이고, 이때 사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 2종 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 헤테로원자 N은 C₁₋₆알킬기로 치환될 수 있으며, 또는 상기 사이클릭 고리는 =O로 치환될 수 있고;

R₂는 수소원자 이외의 치환체로서, 상기 치환체는 피리딘 고리 질소의 오르쏘-위치에 치환되고;

R₃은 -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂H, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, 또는 -(CH₂)_p-테트라졸기 이고;

R₄ 및 R₅는 각각 수소원자, 또는 C₁₋₃알킬기 이고;

p is 0, 1, 또는 2 이고;

X is C₁₋₆알킬렌기 이고; 및

A₁과 A₂ 둘 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 NR₇ (이때 R₇은 수소원자)

인 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이

4-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴;

4-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;

3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴;

3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;

4-(2-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤조니트릴;

4-(2-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;

4-(3-(4-(벤조[1,3]다옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)프로필)벤조니트릴;
 4-(3-(4-(벤조[1,3]다옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)프로필)벤즈아마이드;
 4-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-((5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-((5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-((5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-((5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드; 및
 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

상기 청구항 1, 2 또는 3에서 정의된 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 또는 이의 용매화물이 함유되어,

신장 간극 섬유증, 약으로 인한 합병증에 의한 섬유증, 모든 병인에 의한 간 섬유증, 폐 섬유증, 감염성 있는 또는 독성 물질에 의한 특발성 폐 섬유증, 심근경색 후 심장 섬유증, 혈관 협착증, 재발협착증, 외상 또는 수술상 상처를 치료하는 동안에 발생하는 진피에 과도한 또는 비대성 상처 또는 케로이드의 형성, 피부경화증, 섬유경화증, 진행성 조직 경화증, 남성 발기부전, 중앙 전이 성장, 방사능에 의한 섬유증의 치료 및 예방에 유효한 약제조성물.

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 전환 성장인자- β (TGF- β) 제 I 형 수용체(ALK5) 및/또는 액티빈 제 I 형 수용체(ALK4)에 대한 억제활성이 우수한 2-피리딜이 치환된 이미다졸 유도체, 상기 유도체의 제조방법, 그리고 상기 수용체들에 의해 유발된 각종 질환의 예방 및 치료제로 사용되는 상기 유도체의 의약적 용도에 관한 것이다.

TGF(Transforming growth factor)- β 는 세포분열과 분화, 상처의 치료, 세포외 기질의 생성 그리고 면역억제에 대한 다면적인 조절물로서의 TGF- β 1, TGF- β 2 및 TGF- β 3를 포함하는 단백질 그룹이다. 상기 초집단(superfamily)을 구성하는 다른 물질로는 액티빈, 인히빈, 골형성 단백질, 성장과 분화 인자 및 플레리안(Mullerian) 억제물질이 있다.

TGF- β 1은 두 개의 매우 잘 보존된 단일막 세린/트레오닌 키나제인 ALK5와TGF- β 제 II 형 수용체를 통해서 신호들을 전달한다. 리간드에 의해서 올리고머화가 유도되면, 제 II 형 수용체는 ALK5의 GS 부근의 세린/트레오닌 잔기들을 과인산화시켜 Smad 단백질 결합자리를 생성시킴으로써 ALK5의 활성화를 유도한다. 활성화된 ALK5는 다시 Smad2 단백질과 Smad3 단백질의 C-말단의 SSXS-모티프를 인산화시키고 이들 단백질의 수용체로부터의 분리와 Smad4와의 이형 복합체 형성을 유도한다. Smad 복합체는 핵내로 이동하여 특정 DNA와 결합하는 보조인자와 보조 조절물들과 회합하여 세포외 기질 구성물과 기질분해를 억제시키는 프로테아제 억제제의 전사를 활성화시킨다.

액티빈(Activin)은 TGF- β 와 유사한 방법으로 신호를 전달한다. 액티빈은 세린/트레오닌 키나제인 액티빈 제II형 수용체(ActRIIB)와 결합하고, 활성화된 제II형 수용체는 ALK4의 GS 부근의 세린/트레오닌 잔기들을 과인산화시킨다. 그리고, 활성화된 ALK4는 다시 Smad2 단백질과 Smad3 단백질을 인산화시킨다. 그 결과로 형성된 Smad4와 Smad의 이형 복합체는 액티빈으로 유도하는 유전자 전사를 조절한다.

수많은 동물 실험 연구를 통하여 TGF- β 의 사구체 발현과 섬유증(fibrosis)사이의 연관성을 밝힌 바 있는데, 그 예로는 증식성 사구체 신염에 관한 Thy-1 래트 모델, 항-GBM 사구체 신염에 관한 토끼 모델, 및 병소 분절의 사구체 경화증에 관한 5/6 신장절제 래트 모델이 있다. [Bitzer, M. et al., *Kidney Blood Press. Res.* 21: 1-12 (1998)] 또한, Thy-1 신장염 모델에서 TGF- β 를 중화하는 항체가 사구체 조직학을 증진시킨 바도 있다. [Border, W. A. et al., *Nature* 346: 371-374 (1990)]

쥐의 기부 세뇨관 세포와 인간의 맥관막 세포에서는, 고혈당 조건 하에서 TGF- β 전달 RNA 및 단백질 합성이 증가한다 [Wahab, N. A. et al., *Biochem. J.* 316: 985-992 (1996); Rocco, M. V. et al., *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)]. 신장병을 앓은 적이 있는 당뇨병 환자들은 사구체 내에 TGF- β 전달 RNA와 단백질의 축적이 증가한다 [Yoshioka, K. et al., *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)]. 만성적인 간극 섬유증이 있는 신장에서는, 콜라겐 I, III, V, VII 및 피브로넥틴이 증가되어 관 최하부 막이 두꺼워지고 간극 부분이 확장된다 [Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)].

블레오마이신, 실리카, 석면 그리고 방사물에 의한 경우를 포함하는 폐 섬유증에 대한 다양한 동물 모델에서는, TGF- β 유전자 발현과 단백질 생성이 증가한다 [Phan, S. H. and Kunkel, S. L., *Exp. Lung Res.* 18: 29-43 (1992); Williams, A. O. et al., *Am. J. Pathol.* 142: 1831-1840 (1993); Rube, C. E. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1033-1042 (2000)]. 특발성 폐 섬유증과 인접한 조직 조각에서 TGF- β 1 단백질과 콜라겐 유전자 발현의 동시 증가는, 인간의 폐 섬유질환에서 관찰된다 [Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6642-6646 (1991)]. 유육종증, 진폐증, 침착증 및 방사능으로 유도된 섬유증에 걸린 환자들에 있어, TGF- β 산물이 증가되었다고 보고된바 있다 [Khalil, N. et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 14: 131-138 (1996); Jagirdar, J. et al., *Environ. Health Perspect.* 105: 1197-1203 (1997)]. 항-TGF- β 항체와 TGF- β -용해성 수용체는, 부분적으로 블레오마이신으로 유도된 폐섬유증 설치류 모델에서 섬유증을 억제할 수 있다 [Giri, S. N. et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. et al., *Thorax* 54: 805-812 (1999)].

간장 섬유증에 있어, 간장 성상세포(HSC)는 세포외 매트릭스 단백질의 주원천이다. 활성화된 간장 성상세포에 의한 세포외 매트릭스 생성은 TGF- β 1의 활동을 통해 현저하게 증가된다 [Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16: 13-30 (1996)]. 간에서 TGF- β 1 이 과발현된 형질전환 쥐에서는, 신장 섬유증과 같은 간장 외의 질환뿐만 아니라 간장 섬유증도 발병된다 [Sanderson, N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2572-2576 (1995)].

TGF- β 1 및 그의 수용체는 세포외 기질의 과발현을 초래하는 손상된 혈관과 섬유증식성 혈관 상처에서 과발현된다 [Saltis, J. et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996); McCaffrey, T. A. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)].

항-TGF- β 항체는 흉터를 감소시키고, 래트 모델에서 네오더미스(neodermis)의 세포구조형성을 증진시켰으며 [Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)], 토끼 모델에서는 각막 상처의 치료를 향상시키고 [Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17: 736-747 (1998)], 래트 모델에서 위궤양 상처의 치료를 가속화시켰다 [Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)].

방사능 섬유증은 정상적인 인간 조직이 치료를 위해 또는 우연히 방사능에 과다 노출된 경우 흔히 발생된다. 최근에 리뷰(review)된 바와 같이, TGF- β 1는 방사능 섬유증의 개시, 전개 그리고 지속에 중요한 역할을 한다 [Martin, M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 277-290 (2000)].

장기 이식에 있어서 만성적인 거부반응은 많은 경우에 있어 복잡한 문제를 발생시키는데, 신장과 같은 몇 가지 장기들의 경우 거부반응이 이식 실패의 주된 이유가 된다. 사람의 경우, 폐와 신장 이식의 만성적인 거부반응은 그 조직 내에서 TGF- β 의 증가된 발현과 연관이 있다 [El-Gamel, A. et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 13: 424-430 (1998); Shihab, F. S. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 286-294 (1995)].

TGF- β 는 복막성 유착에 관여한다 [Saed, G. M. et al., Wound Repair Regeneration 7: 504-510 (1999)]. 복막 및 피하 섬유성 유착은 ALK5 및/또는 ALK4의 억제제에 의해 방지될 수 있다.

여러 종류의 암들의 말기 단계에 있는 종양세포와 그 안의 기질세포는 일반적으로 TGF- β 를 과발현시킨다. 이는 혈관형성과 세포 운동성의 자극, 면역체계의 억제, 그리고 종양세포와 세포외 기질의 증가된 상호작용을 발생시킨다 [Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)]. 결과적으로 종양세포는 더욱 침략적이 되어 멀리 떨어진 기관들로 전이된다 [Maehara, Y. et al., *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999); Picon, A. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 497-504 (1998)].

액티빈 신호와 액티빈의 과발현은 세포외 매트릭스 축적과 섬유증 [Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)], 염증을 일으키는 반응 [Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001)], 악액질 또는 소모 [Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10: 534-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)], 중추 신경계에서의 질환들 또는 병리적인 반응 [Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8: 1115-1121 (2002)], 그리고 고혈압 [Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)] 을 포함한 병리학적인 장애와 관련되어 있다. 연구들은 TGF- β 및 액티빈은 세포외 기질 생성을 유도하도록 상호적으로 활동할 수 있음을 보여준다 [Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)].

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 2-피리딜이 치환된 이미다졸 유도체의 신규 화합물을 합성하였고, 합성된 신규 화합물이 ALK5 및/또는 ALK4에 대해 우수한 억제활성을 나타내므로, ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개되는 다양한 질환, 예를 들어 사구체 신염, 당뇨병성 신장병, 낭창 신염, 고혈압에 의한 신장병, 신장 간극 섬유증, 약으로 인한 합병증에 의한 섬유증, HIV와 관련된 신장병, 장기이식 괴저, 모든 병인에 의한 간 섬유증, 감염에 의한 간장 기능장애, 술에 의한 간염, 담즙의 장애, 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 성인 호흡기 통증 증후군, 감염성 있는 또는 독성 물질에 의한 특발성 폐 섬유증, 심근경색 후 심장 섬유증, 출혈성 심장 기능부전, 팽창된 심근증, 심근염, 혈관 협착증, 재발협착증, 아테롬성 동맥 경화증, 시각 손상, 각막 손상, 증식성 있는 유리체망막증, 외상 또는 수술상 상처를 치료하는 동안에 발생하는 진피에 과도한 또는 비대성 상처 또는 케로이드의 형성, 복막 및 피하 유착, 피부경화증, 섬유경화증, 진행성 조직 경화증, 피부근염, 다발성근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경학상의 기능, 남성 발기 부전, 알츠하이머병, 레이naud 증후군, 섬유암, 종양 전이 성장, 및 방사능에 의한 섬유증 등의 치료 및 예방에 유용하다는 것을 밝힘으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

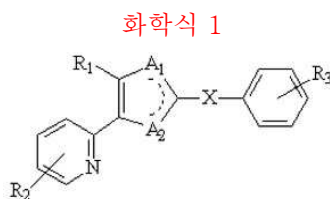
따라서, 본 발명은 신규의 2-피리딜이 치환된 이미다졸 유도체와 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는데 그 목적이 있다.

또한, 본 발명은 상기 신규 화합물의 제조방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.

또한, 본 발명은 2-피리딜이 치환된 이미다졸 유도체와 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 유효성분으로 함유되어 있어 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개되는 각종 질환의 치료 및 예방제로 유효한 약제를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

발명의 구성

본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 그 특징으로 한다 :



상기 화학식 1에서,

R_1 은 치환 또는 비치환된 페닐기, 치환 또는 비치환된 나프틸기, 또는 치환 또는 비치환된 안트라세닐기이고, 상기 치환체는 할로젠원자, $-O-C_{1-6}$ 알킬기, $-S-C_{1-6}$ 알킬기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 할로알킬기, $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-S-(CH_2)_n-Ph$, 시아노기, 페닐기, 및 CO_2R (이때, R 은 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, n 은 0 또는 1 내지 3의 정수임)로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있고; 또는 R_1 은 5 내지 7원의 방향족 또는 비방향족 사이클릭 고리로 융합된 페닐기 또는 피리딜기이고, 이때 사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 3종 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 헤테로원자 N은 C_{1-6} 알킬기로 치환될 수 있으며, 또는 상기 사이클릭 고리는 $=O$ 로 치환될 수 있고;

R_2 는 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 페닐기, C_{1-6} 할로알킬기, NH_2 , $NH(CH_2)_n-Ph$, $NH-C_{1-6}$ 알킬기, 할로젠원자, 시아노기, 니트로기, $CONHR$, 또는 SO_2NHR 이고 (이때, R 은 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, n 은 0 또는 1 내지 3의 정수임);

R_3 은 수소원자, C_{1-6} 알킬기, C_{3-7} 사이클로알킬기, $-(CH_2)_p-NO_2$, $-(CH_2)_p-NR_4R_5$, $-(CH_2)_p-CHO$, $-(CH_2)_p-CONHOH$, $-(CH_2)_p-CN$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p$ -테트라졸, $-(CH_2)_p-COR_4$, $-(CH_2)_q-(OR_6)_2$, $-(CH_2)_p-OR_4$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CN$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p-NHCOR_4$, $-(CH_2)_p-NHCO_2R_4$, $-(CH_2)_p-CONHSO_2R_4$, $-(CH_2)_p-NHSO_2R_4$, 또는 $-(CH_2)_p-CH=CH$ -테트라졸이고;

R_4 및 R_5 는 각각 수소원자, 또는 C_{1-6} 알킬기이고;

R_6 은 C_{1-6} 알킬기이고;

p 는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;

q 는 1 내지 4의 정수이고;

X 는 C_{1-10} 알킬렌기, C_{2-10} 알케닐렌기, 또는 C_{2-10} 알키닐렌기이고;

A_1 과 A_2 둘 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 NR_7 이고; 및

R_7 은 수소원자, 하이드록시기, C_{1-6} 알킬기, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬기이다.

상기 화학식 1의 구조에 있어 이중결합선상의 점선은 토오토머 고리를 형성할 수 있음을 나타낸 것으로, A_1 및 A_2 중 치환기(R_7)가 없는 질소(N)에 이중결합이 위치하게 된다. 따라서, 본원발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 토오토머를 포함한다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 R_1 은 치환 또는 비치환된 페닐기 또는 나프틸기이다. 더 바람직하게는 R_1 은 할로젠원자, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, 및 페닐기로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환체로 치환 또는 비치환된 페닐기이거나; 또는 R_1 은 5 내지 7원의 방향족 또는 비방향족 사이클릭 고리로 융합된 페닐기이고, 이때

싸이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 2종 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 헤테로원자 N은 C₁-₆알킬기로 치환될 수 있으며, 또는 상기 싸이클릭 고리는 =O로 치환될 수 있다. 구체적으로, R₁은 벤조[1,3]디옥솔일, 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 벤족사졸일, 벤조티아졸일, 벤조[1,2,5]옥사디아졸일, 벤조[1,2,5]티아디아졸일, 퀴녹사린일, 디하이드로벤조푸란일, 벤즈이미다졸일, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 벤조[1,4]옥사지닐-3-온, 벤족사졸일-2-온, 또는 벤조[1,4]녹사지닐이 포함될 수 있다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 R₂는 수소원자 이외의 것이다. 더 바람직하기로는 R₂는 피리딘 고리 질소의 오르쏘-위치에 치환되는 것이다. 보다 더 바람직하기로는 R₂는 C₁₋₄알킬기이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 R₃는 -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂H, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, 또는 -(CH₂)_p-테트라졸이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 R₄ 및 R₅는 각각 수소원자 또는 C₁₋₃알킬기이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 p는 0, 1, 또는 2이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 X는 C₁₋₆알킬렌기이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 바람직하게는 A₁과 A₂ 둘 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 NR₇이고, 이때 R₇은 수소원자이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, 대표적인 화합물을 구체적으로 예시하면 다음과 같다 :

- 4-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴;
- 4-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴;
- 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 4-(2-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤조니트릴;
- 4-(2-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
- 4-(3-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)프로필)벤조니트릴;
- 4-(3-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)프로필)벤즈아마이드;
- 4-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 4-((5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 4-((5-(6-n-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 4-((5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 4-((5-(6-n-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
- 3-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;

3-((5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 3-((5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 4-(2-(5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-에틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-*n*-프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-이소프로필피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드;
 3-(2-(5-(6-*n*-부틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드; 및

이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 그 크기가 약 1000 달톤 이하로 전형적인 유기 저분자(비펩티드성 저분자)이다. 비펩티드성 저분자의 분자량은 바람직하게는 약 750 달톤 이하이고, 보다 바람직하게는 약 500 달톤 이하이고, 가장 바람직하게는 약 300 달톤 이하이다.

또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 환자에게 투여될 때 방출이 용이하도록 설계된 '전약(prodrug)' 형태로 제공될 수 있다. 전약(prodrug)의 제조는 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함된 치환기를 고려하여 당분야에서 일반적으로 알려진 공지 방법에 의한다. 예컨대, 하이드록실기와 같은 치환기들은 내생 효소(endogeneous enzymes) 또는 생체 내의 특정 수용체나 위치에 특이적인 효소에 의해 제거되기 전까지 그 화합물을 생물학적 불활성으로 만들 수 있는 담체와 결합될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 구조적으로 카르복실기 또는 페놀성 하이드록실기 등을 포함하고 있어, 본질적으로 산성이면 소듐, 포타슘, 칼슘, 또는 금(Au)과 함께 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수도 있다. 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 암모니아, 알킬아민류, 하이드록시알킬아민류, 및 *N*-메틸글리카민 중에서 선택된 약제학적으로 허용 가능한 아민류와 함께 염을 형성할 수도 있다. 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 산(acid)으로 처리하여 산부가염을 형성할 수도 있다. 산(acid)은 당 분야에서 공지된 것으로 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 메탄술폰산, 인산, *p*-브로모페닐술폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 아스코브산, 말레산, 아세트산 등을 포함하는 무기 및 유기산이 포함될 수 있다. 산부가염을 제조하는 방법으로서, 유리염기 상태의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효량의 산(예를 들면, 염산)으로 처리하여 산부가염(예를 들면, 염화수소염)으로 제조할 수 있다. 또한, 산부가염은 적절한 염기성 수용액(예를 들면, 소듐 하이드록사이드, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 카보네이트, 또는 암모니아)으로 처리하여 유리염기로 다시 전환시킬 수도 있다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 일부는 수용액 및 유기 용매와 같은 용매를 사용하여 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 물론이고 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물이 함유된 화합물과 같은 화학 양론적 용매화물도 본 발명의 범위에 포함된다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심이 존재하면 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체가 존재할 수 있다. 또한, 알케닐기를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 시스- 또는 트랜스-이성질체가 존재할 수도 있다. 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 이성질체 혼합물 또는 각각의 분리된 이성질체가 본 발명의 범위에 포함된다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 토오토머 형태로도 존재할 수 있는 바, 본 발명은 토오토머 혼합물 또는 각각의 토오토머를 본 발명의 범위에 포함한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 방사성 유도체를 포함하며, 이들 방사성 화합물은 생체연구 분야에 유용하다.

본 발명에서의 '알킬기'는 포화 지방족 탄화수소를 일컫는 것으로, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 예를 들면, 알킬기는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, *n*-부틸기, *sec*-부틸기, 및 *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *n*-헥틸기, 및 2-에틸헥실기가 포함될 수 있으며, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 알킬기는 경우에 따라서 하나 또는 그 이상의 치환체 예를 들면, 알콕시기, 싸이클로알콕시기, 아미노기, 니트로기, 카르복시기, 시아노기, 할로젠원자, 하이드록시기, 설포기, 또는 머캡토기로 치환될 수 있다.

본 발명에서의 '알킬렌기'는 탄소수 1 내지 10(바람직하기로는 탄소수 1 내지 6, 보다 바람직하기로는 탄소수 1 내지 4)의 포화 지방족 탄화수소를 일컫는 것으로, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다. 알킬렌기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 구체적으로 예를 들면, 메틸렌기, 에틸렌기, 프로필렌기, 이소프로필렌기, 부틸렌기, 이소부틸렌기, *sec*-부틸렌기 및 *t*-부틸렌기, *n*-펜틸렌기, *n*-헥틸렌기, 및 2-에틸헥실렌기가 포함될 수 있다. 또한, 알킬렌기는 경우에 따라서 하나 또는 그 이상의 치환체 예를 들면, 알콕시기, 싸이클로알콕시기, 아미노기, 니트로기, 카르복시기, 시아노기, 할로젠원자, 하이드록시기, 설포기, 또는 머캡토기로 치환될 수 있다.

본 발명에서의 '알케닐렌기'는 이중결합이 최소 하나 이상 존재하는 지방족 탄화수소를 일컫는 것으로, 알킬렌기와 마찬가지로 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 예를 들면, 알케닐렌기는 알릴렌기, 이소프레닐렌기, 2-부테닐렌기, 및 2-헥세닐렌기가 포함될 수 있으며, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 알케닐렌기는 경우에 따라서 하나 또는 그 이상의 치환체 예를 들면, 알콕시기, 싸이클로알콕시기, 헤테로싸이클로알콕시기, 아릴옥시기, 헤테로아릴옥시기, 아르알콕시기, 헤테로아릴알콕시기, 아미노기, 니트로기, 카르복시기, 시아노기, 할로젠원자, 하이드록시기, 설포기, 머캡토기, 알킬설파닐기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노카보닐기, 알킬카보닐아미노기, 싸이클로알킬카보닐아미노기, 싸이클로알킬알킬카보닐아미노기, 아릴카보닐아미노기, 아르알킬카보닐아미노기, 헤테로싸이클로알킬카보닐아미노기, 헤테로싸이클로알킬알킬카보닐아미노기, 헤테로아릴카보닐아미노기, 헤테로아르알킬카보닐아미노기, 우레아기, 티오우레아기, 설파모일기, 설파마이드기, 알콕시카보닐기, 또는 알킬카보닐옥시기로 치환될 수 있다.

본 발명에서의 '알키닐렌기'는 삼중결합이 최소 하나 이상 존재하는 지방족 탄화수소를 일컫는 것으로, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 예를 들면, 알키닐렌기는 프로파질렌기 및 부티닐렌기가 포함될 수 있으며, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 알키닐렌기는 경우에 따라서 하나 또는 그 이상의 치환체 예를 들면, 알콕시기, 싸이클로알콕시기, 헤테로싸이클로알콕시기, 아릴옥시기, 헤테로아릴옥시기, 아르알콕시기, 헤테로아릴알콕시기, 아미노기, 니트로기, 카르복시기, 시아노기, 할로젠원자, 하이드록시기, 설포기, 머캡토기, 알킬설파닐기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 아미노카보닐기, 알킬카보닐아미노기, 싸이클로알킬카보닐아미노기, 싸이클로알킬알킬카보닐아미노기, 아릴카보닐아미노기, 아르알킬카보닐아미노기, 헤테로싸이클로알킬카보닐아미노기, 헤테로싸이클로알킬알킬카보닐아미노기, 헤테로아릴카보닐아미노기, 헤테로아르알킬카보닐아미노기, 우레아기, 티오우레아기, 설파모일기, 설파마이드기, 알콕시카보닐기, 또는 알킬카보닐옥시기로 치환될 수 있다.

본 발명에서의 '싸이클로알킬기'는 지방족 탄소고리를 일컫는다. 예를 들면, 싸이클로프로필기, 싸이클로펜틸기, 싸이클로헥실기, 싸이클로헥틸기, 아다만틸기, 노보닐기, 쿠빌기, 옥타하이드로인덴틸기, 및 데카하이드로나프틸기를 포함하는 싸이클로알킬기; 바이싸이클로[3.2.1]옥틸기, 바이싸이클로[2.2.2]옥틸기, 바이싸이클로[3.3.1]노닐기, 및 바이싸이클로[3.2.3]노닐기를 포함하는 바이싸이클로알킬기가 포함될 수 있으며, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다.

본 발명에서의 '알콕시기'는 -O-알킬을 의미하며, 이때 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다.

본 발명에서의 '할로알킬기'는 할로젠원자를 하나 또는 그 이상 포함하는 알킬을 의미한다. 예를 들면, 할로알킬기는 플루오로메틸기, 클로로메틸기, 브로모메틸기, 및 트리플루오로메틸기가 포함될 수 있으며, 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다.

본 발명에서의 '할로젠원자'는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

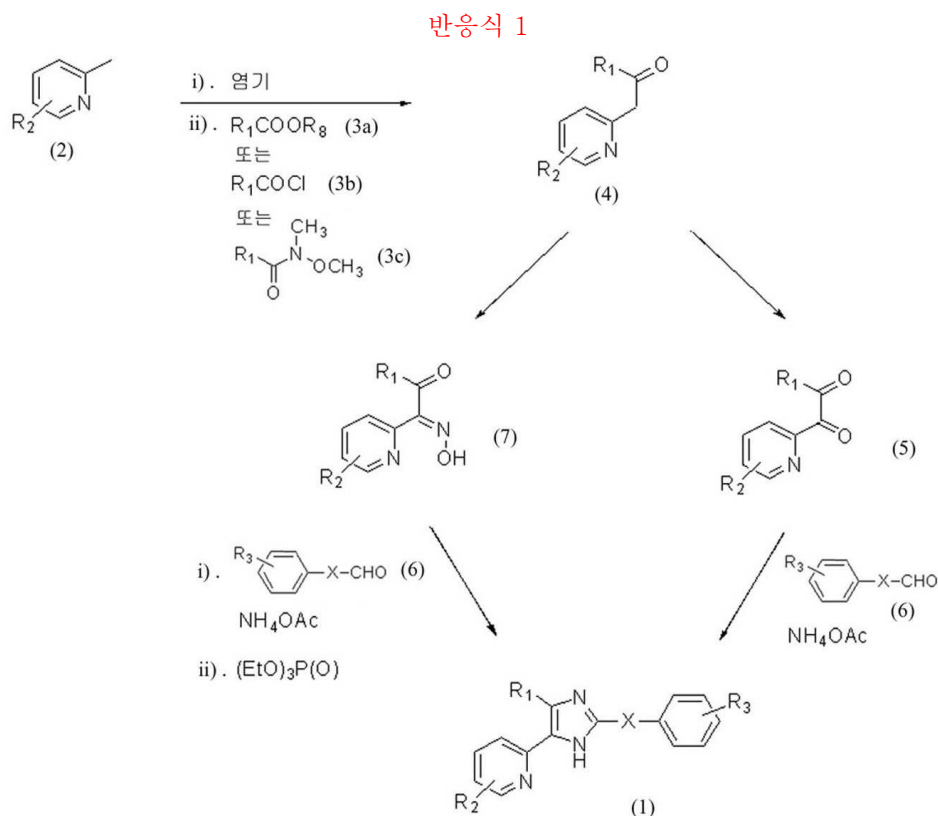
본 발명에서의 'ALK5 및/또는 ALK4 억제제'는 억제성 smad(예를 들면, smad6 및 smad7) 이외의 ALK5 및/또는 ALK4 수용체 바람직하게는 p38 또는 제 II 형 수용체에 대해 선택적으로 억제하는 화합물을 의미한다.

본 발명에서의 'ALK5- 및/또는 ALK4-매개 질환'은 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개 또는 조절되는 임의의 질환, 예를 들어 TGF- β 및/또는 액티빈 신호 경로에서 smad2 및 smad3의 인산화의 억제에 의해 조절되는 질환을 말한다.

본 발명에서의 '퀘양'은 당뇨병성 퀘양, 만성 퀘양, 위장 퀘양 및 십이지장 퀘양을 들 수 있으나, 이들에만 국한되는 것은 아니다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 포함한다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 공지되었거나 또는 시판중인 출발물질을 사용하여 당업자에게 인식된 통상의 절차를 수행하여 제조 가능하다. 출발물질이 상업적으로 이용 가능하지 않다면 본 발명에서 기술되었거나 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조하여 사용할 수도 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, $A_1=N$ 이고 $A_2=NH$, 또는 $A_1=NH$ 이고 $A_2=N$ 인 화합물의 제조방법은 다음 반응식 1로 표시될 수 있다.



상기 반응식 1에서, R_1 , R_2 , R_3 , 및 X 는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R_8 은 C_{1-6} 알킬기이다.

상기 반응식 1에 따른 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

먼저, 상기 화학식 2로 표시되는 메틸피리딘 유도체를 리튬 디이소프로필아민(LDA) 또는 리튬 헥사메틸디실라자이드(LiHMDS)와 같은 염기를 사용하여 탈수소화 반응시킨 후에, 상기 화학식 3a, 3b 또는 3c로 표시되는 화합물과 반응시켜 상기 화학식 4로 표시되는 케톤 화합물을 제조한다. 상기 화학식 3c로 표시되는 메톡시-메틸-아마이드는 상응하는 상기 화학식 3b로 표시되는 엑시드 클로라이드 화합물과 *N,O*-디메틸하이드록실아민 염화수소를 반응시켜 제조할 수 있다.

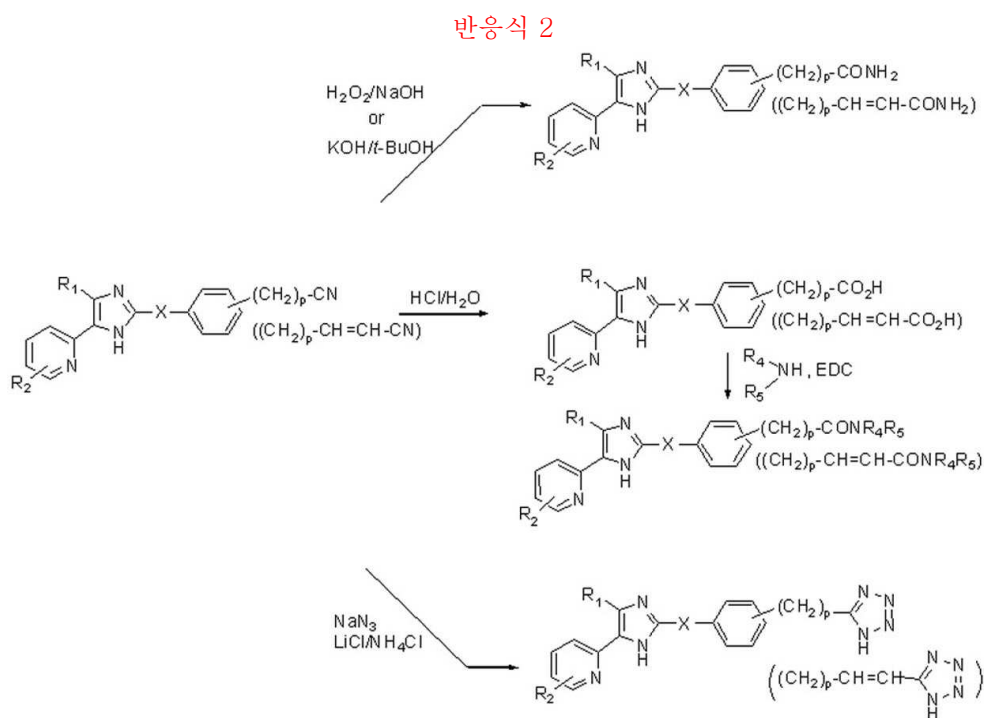
그런 다음, 상기 화학식 4로 표시되는 케톤 화합물을 HBr과 DMSO를 사용하는 조건에서 산화 반응하여 상기 화학식 5로 표시되는 디케톤 화합물을 제조한다.

그리고, 상기 화학식 5로 표시되는 디케톤 화합물을 암모늄 아세테이트를 사용하는 조건에서 상기 화학식 6으로 표시되는 알데하이드 화합물과 축합반응하여 본 발명이 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조한다.

상기 화학식 6으로 표시되는 알데하이드 화합물은 일반적 제조방법 [국제특허공개 WO 02/096875호; *Liquid Crystals* 10: 273-287 (1991)]에 따라 쉽게 제조하여 사용할 수 있다.

또한, 상기 반응식 1에 따른 제조방법을 수행함에 있어 상기 화학식 4로 표시되는 케톤 화합물은 염산 또는 아세트산과 소듐 나이트라이트로 처리하여 상기 화학식 7로 표시되는 케토옥심 화합물을 제조한 후에, 암모늄 아세테이트를 사용하는 조건에서 상기 화학식 6으로 표시되는 알데하이드 화합물과 축합반응하여 *N*-하이드록시이미다졸 화합물로 전환한 후에, 트리에틸포스파이트로 처리하여 본 발명이 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수도 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어, $R_3 = -(CH_2)_p-CN$ 또는 $-(CH_2)_p-CH=CH-CN$ 인 화합물로부터 다음 반응식 2에 의해서 $R_3 = -(CH_2)_p-CONH_2$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CONH_2$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p-CH=CH-CONR_4R_5$, $-(CH_2)_p$ -테트라졸, 또는 $-(CH_2)_p-CH=CH$ -테트라졸 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수도 있다.



상기 반응식 2에서, R_1 , R_2 , X , 및 p 는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R_4 및 R_5 는 각각 수소원자, 또는 C_{1-6} 알킬기이다.

본 발명에 따른 제조방법을 수행하는 과정 중에 합성되는 중간체 화합물 및 최종 목적 화합물은 통상의 분리 정제방법 예를 들면, 컬럼크로마토그래피 및 재결정법 등에 의해 고순도로 분리 수득할 수 있다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 투여경로, 예를 들면 경구, 구강내, 혀 밑, 직장내, 질내, 비강내, 국소 또는 비경구(정맥내, 해면체내, 근육내, 피하 및 관내를 포함)의 방법으로 투여될 수 있다.

본 발명의 국소 제제는 예컨대, 연고, 크림 또는 로션, 안연고 및 점안액 또는 이용액, 함침된 드레싱 및 에어로졸로 제공될 수 있고, 그밖에도 통상의 적합한 첨가제 예를 들면, 방부제, 약투과를 돕는 용매, 또는 연고 및 크림과 같은 에몰리언트를 함유할 수 있다.

또한, 본 발명의 제제는 크림 또는 오인트먼트 기재, 및 로션용 에탄올 또는 올레일 알코올과 같은 상용성인 통상의 담체를 함유할 수 있다. 그러한 담체는 제제의 약 1 중량% 내지 약 98 중량% 범위로 존재할 수 있다. 더욱 바람직하기로는 담체는 제제 중에 약 80 중량% 이하로 존재하는 것이다.

질병의 치료 또는 예방을 목적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 경구, 구강내 또는 혀 밑 투여하는 경우, 투여량은 평균 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 50 ~ 5000 mg/일이다. 따라서, 일반 성인환자의 경우 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 사용하여 유효 화합물이 25 ~ 500 mg 함유되도록 정제 또는 캡슐로 제형화하여 하루에 한 번 또는 여러 회에 걸쳐서, 1회의 투여량 또는 여러 번의 투여량으로 복용된다.

비경구 투여를 위한 제형에 있어서는, 유효 화합물은 25 ~ 250 mg의 단위 투여량으로 투여되는데, 실제로 의사는 각각의 환자에 대하여 환자의 나이, 몸무게 및 환자의 특성에 따라 가장 적당한 투여량을 결정한다. 상기한 투여량은 평균적인 경우를 예시한 것으로서 개인적인 차이에 따라 그 투여량이 높거나 낮을 수 있으며, 이러한 것은 본 발명의 범주에 속하는 것이다.

사람에게 적용함에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 투여방식과 표준 약학적 관행(standard pharmaceutical practice)을 고려하여 선택된 약제학적 담체와 혼합되어 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 전분 또는 락토오스를 함유시켜 정제 형태로, 또는 화합물 단독 또는 부형제를 함유시켜 캡슐 또는 포낭(ovules) 형태로, 또는 맛을 내거나 색을 띄게 하는 화학 약품을 함유시켜 엘릭시르 또는 현탁제 형태로 제형화하여 경구, 구강내 또는 혀 밑 투여될 수 있다.

이러한 액체 제제는 현탁제(예를 들면, 메틸셀룰로오스, 위텡솔(witepsol)과 같은 반합성 글리세라이드, 또는 행인유(apricot kernel oil)와 PEG-6 에스테르의 혼합물 또는 PEG-8과 카프릴릭/카프릭 글리세라이드의 혼합물과 같은 글리세라이드 혼합물)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 제조된다. 또한, 비경구적으로 예를 들면, 정맥내, 해면체내, 근육내, 피하 및 관내를 통하여 주사될 수 있다. 또한, 비경구 투여를 위해서는 상기 화합물을 무균의 수용액 형태로 사용하는 것이 가장 바람직한 바, 예를 들면 염류(salts), 또는 만니톨, 글루코오스와 같은 단당류와 같은 물질들을 함유시켜 혈액 등장성 용액으로 만들어 사용할 수도 있다.

따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염, 또는 이들의 용매화물을 유효 성분으로 하고, 여기에 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 부형제가 함유되어 있는 약제학적 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염, 이들의 용매화물, 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물의 의약품 용도를 포함한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염, 이들의 용매화물, 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물이 유효성분으로 함유되어 있음으로써, 포유동물에서 ALK5 및/또는 ALK4에 의해 매개되는 질환의 치료 및 예방을 목적으로 하는 의약품 제조에 사용하는 용도를 포함한다.

ALK5- 및/또는 ALK4-매개 질환에는 사구체 신염, 당뇨병성 신장병, 낭창 신염, 고혈압에 의한 신장병, 신장 간극 섬유증, 약으로 인한 합병증에 의한 섬유증, HIV 바이러스와 관련된 신장병, 장기이식 괴저, 모든 병인에 의한 간 섬유증, 감염에 의한 간장 기능장애, 술에 의한 간염, 담즙의 장애, 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 성인 호흡기 통증 증후군, 감염성 있는 또는 독성 물질에 의한 특발성 폐 섬유증, 심근경색 후 심장 섬유증, 출혈성 심장 기능부전, 팽창된 심근증, 심근염, 혈관 협착증, 재발협착증, 아테롬성 동맥 경화증, 시각 손상, 각막 손상, 증식성 있는 유리체망막증, 외상 또는 수술상 상처를 치료하는 동안에 발생하는 진피에 과도한 또는 비대성 상처 또는 케로이드의 형성, 복막 및 피하 유착, 피부경화증, 섬유경화증, 진행성 조직 경화증, 피부근염, 다발성근염, 관절염, 골다공증, 궤양, 손상된 신경학상의 기능, 남성 발기 부전, 알츠하이머병, 레이나우드 증후군, 섬유암, 종양 전이 성장, 및 방사능에 의한 섬유증이 포함될 수 있다. 다만, ALK5 및/또는 ALK4 매개 질환이 상기 열거된 질환에 국한되는 것은 아니다.

또한, 본 발명은 ALK5 및/또는 ALK4에 의한 smad2 또는 smad3의 인산화 억제에 의해, 포유동물에 있어 TGF- β 및/또는 액티빈의 신호 경로를 억제하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 ALK5 및/또는 ALK4에 의한 smad2 또는 smad3의 인산화를 억제하여 TGF- β 및/또는 액티빈의 신호 경로를 억제시킴에 의해, 포유동물에 있어 과잉 세포외 매트릭스 축적을 감소시키는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 TGF- β 신호 경로 억제에 의해 포유동물에 있어 암세포 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 TGF- β 신호 경로 억제에 의해 포유동물에 있어 TGF- β 과발현에 의해 매개되는 악성종양의 치료방법을 제공한다.

이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 다음의 실시예에서의 전자분무 이온화 질량분석(ESI-MS)은 Q-ToF2 질량분석기(Micromass, Manchester, UK)를 사용하여 수행하였다.

실시예 1: 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴의 합성

아세트산(3 mL)에 1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1,2-디온(50 mg, 0.19 mmol)을 용해시킨 후, 3-(포밀메틸)벤조니트릴(28 mg, 0.19 mmol) [국제특허공개 WO 02/096875호]과 NH_4OAc (86 mg, 1.11 mmol)을 첨가한 다음, 120 °C에서 3시간동안 가열 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후 28 % NH_4OH 용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. CH_2Cl_2 (10 mL)으로 추출한 후, 유기층을 물(5 mL)과 소금물(5 mL)로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴 26 mg(36 %)을 얻었다.

MS(ESI) m/z 395.13(MH^+); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.52(s, 1 H), 7.46(m, 1 H), 7.40(t, 1 H), 7.33(d, 1 H), 7.32-7.26(m, 2 H), 7.09-7.04(m, 2 H), 6.90(d, 1 H), 6.82(d, 1 H), 5.96(s, 2 H), 4.10(s, 2 H), 2.38(s, 3 H).

실시예 2: 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드의 합성

에탄올(4 mL)에 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴(70 mg, 0.17 mmol)을 용해시킨 후, 실온에서 30 % H_2O_2 용액(0.59 mmol)과 6 *N* NaOH 용액(0.04 mmol)을 첨가한 다음, 50~60 °C에서 3시간동안 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, 1 *N* HCl 용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 에탄올을 감압 증류하였다. 농축물을 CH_2Cl_2 (30 mL)에 가하고, 물(15 mL)과 소금물(15 mL)으로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 3-((4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드 23 mg(33 %)을 얻었다.

MS(ESI) m/z 413.11(MH^+); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.59(s, 1 H), 7.52(d, 1 H), 7.37(dd, 1 H), 7.24(m, 2 H), 7.15(t, 1 H), 7.01(overlapped, 1 H), 7.00(s, 1 H), 6.88(d, 1 H), 6.75(d, 1 H), 6.70(br s, 1 H), 6.02(br s, 1 H), 5.92(s, 2 H), 4.00(s, 2 H), 2.34(s, 3 H).

실시예 3: 4-((1-하이드록시-5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1*H*-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴의 합성

t-부틸 메틸 에테르(2.5 mL)에 1-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(퀴녹사린-6-일)에탄-1,2-디온 1-옥심(67 mg, 0.23 mmol)을 용해시켰다. 상기 반응액에, 4-(포밀메틸)벤조니트릴(101 mg, 0.69 mmol) [국제특허공개 WO 02/096875호]과 NH_4OAc (89 mg, 1.15 mmol)을 메탄올(1.2 mL)에 용해시켜 첨가한 다음, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, NaHCO_3 포화용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (40 mL)과 물(40 mL)

로 층분리하였다. 수층은 CH_2Cl_2 (3×15 mL)으로 반복해서 추출하였다. 유기층을 모아 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:30 → 1:19 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 4-((1-하이드록시-5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴 38 mg (40 %)을 얻었다.

MS(ESI) m/z 419.23(MH^+); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.86(m, 2 H), 8.35(d, 1 H), 8.17(d, 1 H), 8.06(dd, 1 H), 7.62(m, 2 H), 7.56(m, 2 H), 7.52(t, 1 H), 7.36(d, 1 H), 7.06(d, 1 H), 4.31(s, 2 H), 2.61(s, 3 H).

실시예 4: 4-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드의 합성

에탄올(16 mL)과 DMSO(4 mL)의 혼합용액에 4-((1-하이드록시-5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤조니트릴(264 mg, 0.631 mmol)을 용해시킨 후, 실온에서 30% H_2O_2 용액(6.62 mmol)과 6 N NaOH 용액(0.47 mmol)을 첨가하고, 50~60 °C에서 밤새도록 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, 1 N HCl 용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 에탄올을 감압 증류하였다. 농축물에 CH_2Cl_2 (30 mL)과 물(50 mL)을 가하여 층분리하였다. 수층은 NaCl으로 포화시킨 후에 CH_2Cl_2 (3×30 mL)으로 추출하였다. 유기층은 소금물(30 mL)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 무수 DMF(20 mL)에 녹인 다음, 트리에틸 포스파이트(2.39 mmol)를 가하고 110 °C에서 3일동안 가열 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후에 감압 건조증류하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)과 물(50 mL)으로 층분리하고, 수층은 CH_2Cl_2 (2×30 mL)으로 반복해서 추출하였다. 유기층을 모아 NaHCO_3 포화용액(40 mL)과 소금물(50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9 → 1:5 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 4-((5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아마이드 96 mg(36 %)을 얻었다.

MS(ESI) m/z 421.14(MH^+); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 12.01(br s, 1 H), 8.83(m, 2 H), 8.38(s, 1 H), 8.15(dd, 2 H), 7.55(d, 2 H), 7.42(dd, 1 H), 7.33(d, 1 H), 7.21(d, 2 H), 6.95(d, 1 H), 6.62(br s, 1 H), 5.83(br s, 1 H), 4.13(s, 2 H), 2.29(s, 3 H).

실시예 5: 4-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)에틸)벤즈아마이드의 합성

메탄올(50 mL)에 4-(2-(1,3-디옥소란-2-일)에틸)벤조니트릴(1.50 g, 7.34 mmol) [Kelly, S. M., *Liquid Crystals* 10: 273-287 (1991)]을 용해시킨 다음, 실온에서 30% H_2O_2 용액(25.70 mmol)과 6 N NaOH 용액(7.34 mmol)를 첨가하고 50~60 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, 1 N HCl 용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 메탄올을 감압 증류하고, 농축물은 CH_2Cl_2 (3×30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 소금물(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19 → 1:9 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 4-(2-(1,3-디옥소란-2-일)에틸)벤즈아마이드 1.58 g(97%)을 얻었다.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.74(dd, 2 H), 7.29(d, 2 H), 6.01(br s, 1 H), 5.71(br s, 1 H), 4.89(t, 1 H), 3.99(m, 2 H), 3.88(m, 2 H), 2.80(m, 2 H), 1.99(m, 2 H).

THF(22 mL)에 4-(2-(1,3-디옥소란-2-일)에틸)벤즈아마이드(0.50 g, 2.26 mmol)를 용해시킨 다음, 실온에서 1 N HCl 용액(20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80~90 °C에서 1 시간동안 가열 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 소금으로 포화시킨 다음 CHCl_3 (20 mL)으로 5회 추출하였다. 유기층은 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 감압 건조증류함으로써 고체의 4-(2-포틸에틸)벤즈아마이드 0.40 g(98%)을 얻었다.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.82(t, 1 H), 7.74(m, 2 H), 7.27(m, 2 H), 6.14(br s, 1 H), 6.03(br s, 1 H), 3.01(m, 2 H), 2.81(m, 2 H).

t-부틸 메틸 에테르(35 mL)와 메탄올(25 mL)의 혼합용액에 1-(6-메틸피리딘-2-일)-2-(퀴녹사린-6-일)에탄-1,2-디온(1.05 g, 3.79 mmol)을 용해시켰다. 상기 반응액에, 4-(2-포밀에틸)벤즈아마이드(1.00 g, 5.69 mmol)와 NH₄OAc(1.46 g, 18.95 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, NaHCO₃ 포화용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 용매를 제거한 후 반응 혼합물은 CH₂Cl₂(3×25 mL)으로 추출한 후, 유기층은 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: MeOH/CH₂Cl₂, 1:19 → 1:9 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 4-(2-(5-(6-메틸피리딘-2-일)-4-(퀴녹사린-6-일)-1*H*-이미다졸-2-일)에틸벤즈아마이드 1.08 g(66%)를 얻었다.

MS(ESI) *m/z* 435.19; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.82(m, 2 H), 8.36(s, 1 H), 8.09(d, 2 H), 7.64(d, 2 H), 7.43(t, 1 H), 7.32(d, 1 H), 7.17(d, 2 H), 6.99(d, 1 H), 6.58(br s, 1 H), 6.09(br s, 1 H), 3.06(s, 4 H), 2.45(s, 3 H).

실시예 6: 4-(3-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)프로필)벤조니트릴의 합성

아세트산(8 mL)에 1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄-1,2-디온(230 mg, 0.86 mmol)을 용해시킨 다음, 4-(3-포밀프로필)벤조니트릴(156 mg, 0.90 mmol) [Kelly, S. M., *Liquid Crystals* 10: 273-287 (1991)]과 NH₄OAc(396 mg, 5.14 mmol)을 첨가하고, 120 °C에서 3시간동안 가열 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후, 28% NH₄OH 용액을 가하여 반응 혼합물의 pH를 7~8로 조절하였다. 반응 혼합물은 CH₂Cl₂(3×30 mL)으로 추출한 후, 유기층은 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 감압 건조증류하였다. 농축물을 실리카겔 충전된 MPLC(용출액: MeOH/CH₂Cl₂, 1:30 → 1:19 (v/v))으로 정제함으로써 고체의 4-(3-(4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일)-5-(6-메틸피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-2-일)프로필)벤조니트릴 130 mg(36 %)을 얻었다.

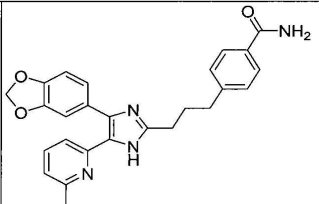
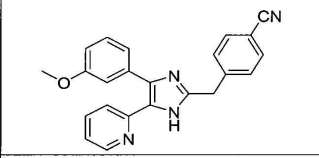
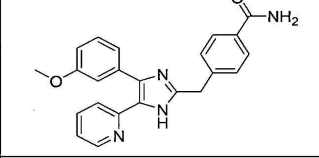
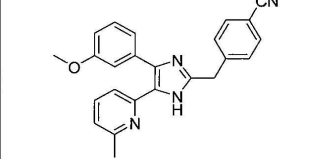
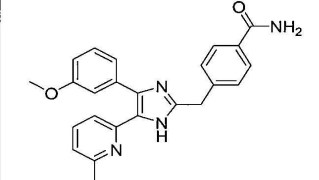
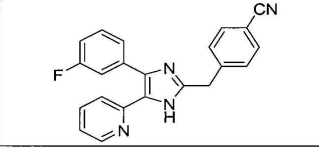
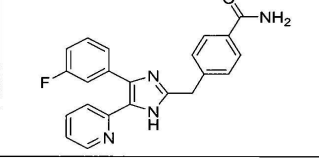
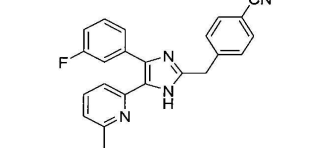
MS(ESI) *m/z* 423.14; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.63(br s, 1 H), 7.51(d, 2 H), 7.42(dd, 1 H), 7.30(d, 1 H), 7.24(d, 2 H), 7.10-7.04(m, 2 H), 6.93(d, 1 H), 6.82(d, 1 H), 5.98(s, 2 H), 2.74(m, 4 H), 2.47(s, 3 H), 2.07(m, 2 H).

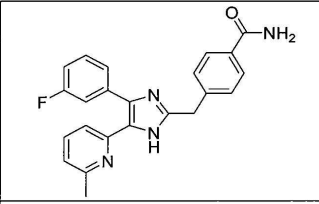
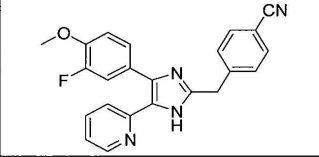
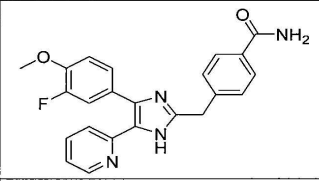
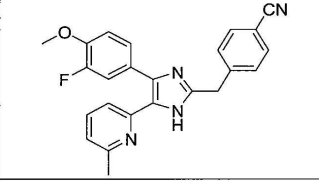
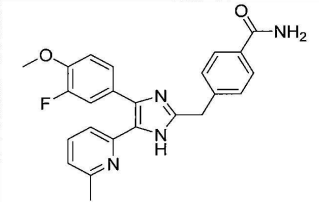
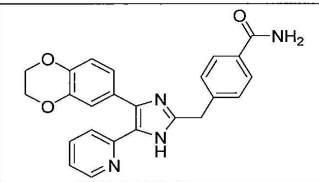
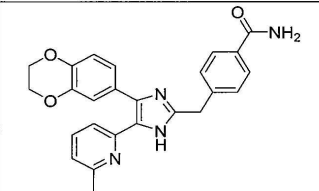
상기 실시예 1 ~ 6과 유사한 방법으로 합성된 화합물은 다음 표 1에 나타내었다.

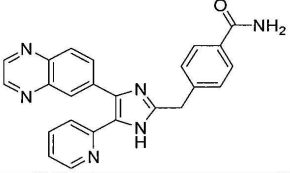
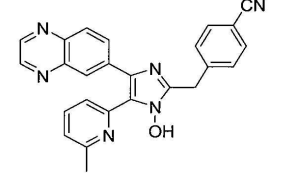
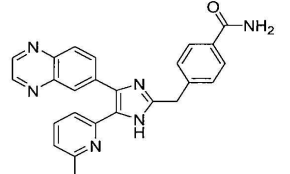
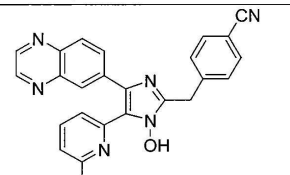
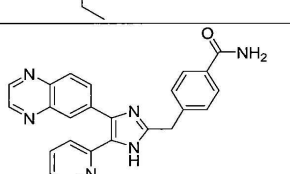
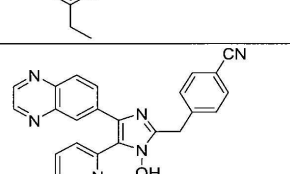
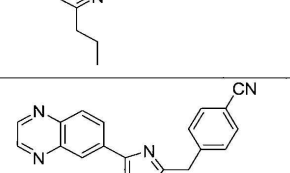
[표 1]

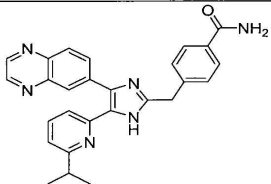
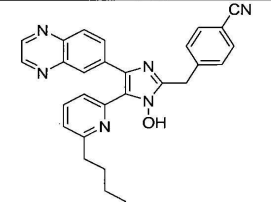
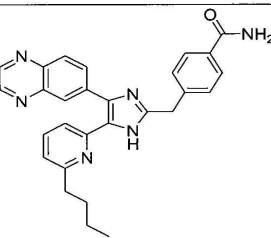
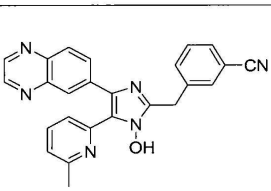
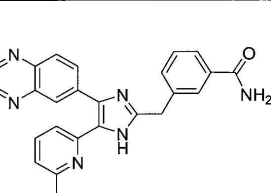
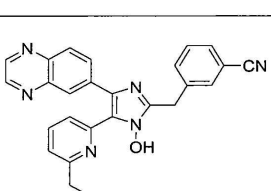
화합물 번호	구 조	¹ H NMR	MS(ESI) m/z(MH ⁺)
1		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.20 (br s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 7.08-7.02 (m, 3 H), 6.82 (d, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H)	381.11
2		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.70 (br s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.08-7.00 (m, 3 H), 6.80 (d, 1 H), 6.38 (br s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 5.90 (br s, 1H), 4.06 (s, 2 H)	399.12
3		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.44 (overlapped, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	395.13
4		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.70 (br s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 7.06 (overlapped, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.39 (br s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.78 (br s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H)	413.11
5		(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H)	395.13
6		(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 7.01 (overlapped, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	413.11

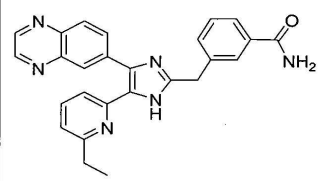
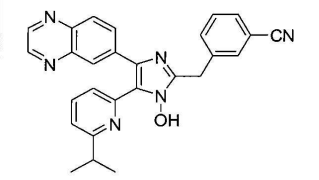
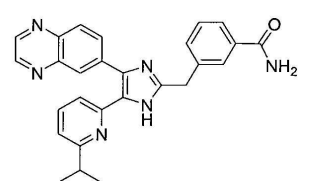
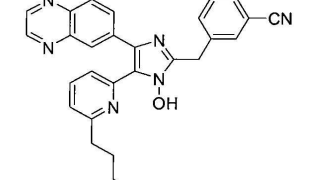
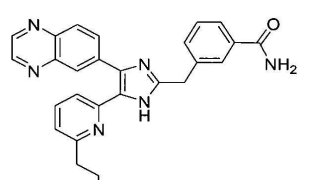
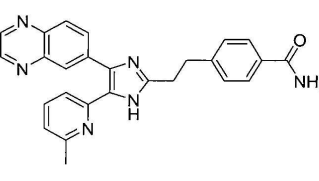
7		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.22 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.58 (dd, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.13-7.03 (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 6.01 (s, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H)	395.12
8		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (m, 1 H), 7.80 (d, 2 H), 7.70 (ddd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H)	413.15
9		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (br s, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.31 (d, overlapped, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H)	409.13
10		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (br s, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.07 (d, overlapped, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.37 (br s, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 5.69 (br s, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	427.10
11		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.50 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.57-7.47 (m, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.10-7.03 (m, 3 H), 6.84 (d, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 2.76 (m, 4 H), 2.10 (m, 2 H)	409.13
12		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.68 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.10-7.00 (m, 3 H), 6.83 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.11 (m, 2 H)	427.12
13		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.63 (br s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.74 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H)	423.14

14		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.60 (br s, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.10-7.05 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.75 (br s, 1 H), 2.73 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H)	441.12
15		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.07 (br s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 7.56-7.49 (m, 4 H), 7.35 (d, 2 H), 7.33 (overlapped, 1 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H)	367.10
16		(400 MHz, CDCl ₃) δ 12.28 (br s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.57-7.49 (m, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H)	385.08
17		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.10 (br s, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.30-7.18 (m, 4 H), 7.16-7.09 (m, 2 H), 6.89-6.81 (m, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)	381.08
18		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (d, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.10-7.01 (m, 3 H), 6.85 (d, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)	399.11
19		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.54 (br s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.44-7.38 (m, 3 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H)	355.10
20		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.92 (br s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.40-7.34 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.12-7.03 (m, 2 H), 6.15 (br s, 1 H), 5.82 (br s, 1 H), 4.19 (s, 2 H)	373.11
21		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.27 (br s, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.46-7.40 (overlapped, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H)	369.11

22		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.46-7.40 (m, 2 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 7.29 (overlapped, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 5.71 (br s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H)	387.19
23		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.47 (br s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.36 (overlapped, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H)	385.13
24		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.53 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.41-7.35 (m, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.18 (br s, 1 H), 5.84 (br s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H)	403.18
25		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.25 (br s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.47-7.34 (overlapped, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	399.15
26		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.97 (br s, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.45-7.34 (m, 3 H), 7.30-7.24 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)	417.15
27		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (d, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.12 (br s, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 4.20 (s, 2 H)	413.13
28		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.80 (br s, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H)	427.19

29		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.52 (br s, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 8.41 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.34 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 4.23 (s, 2 H)	407.13
30		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.52 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H)	419.23
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ 12.01 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.15 (dd, 2 H), 7.55 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H)	421.14
32		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.90 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	433.18
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.62 (br s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 7.45 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.45 (br s, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.65 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	435.19
34		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)	447.19
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.55 (t, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.13 (heptet, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)	447.22

36		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.33 (br s, 1 H), 8.84 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.44 (m, 3 H), 7.33 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.10 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.01 (heptet, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)	449.23
37		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.53 (t, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.85 (t, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)	461.20
38		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.47 (br s, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 7.61 (d, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 6.35 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.24 (m, 2 H), 0.81 (t, 3 H)	463.24
39		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H)	419.20
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.12 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.33 (br d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H)	421.17
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.90 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	433.24

42		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.34 (br d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 2.80 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H)	435.22
43		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.14 (heptet, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)	447.22
44		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.35 (overlapped, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.37 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.99 (heptet, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)	449.25
45		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.85 (t, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)	461.27
46		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 8.13 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.32 (br d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H)	463.25
47		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (d, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.58 (br s, 1 H), 6.09 (br s, 1 H), 3.06 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H)	435.19

48		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 8.82 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.35 (br d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.90 (br s, 1 H), 3.08 (s, 4 H), 2.74 (q, 2 H), 1.19 (t, 3 H)	449.20
49		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 8.82 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.36 (br d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.67 (t, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 0.87 (t, 3 H)	463.22
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.75 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.70 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 3.14 (m, 4 H), 3.00 (heptet, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)	463.21
51		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.55 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.36 (br d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.69 (t, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.27 (m, 2 H), 0.82 (t, 3 H)	477.23
52		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.08 (s, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 6.10 (br s, 1 H), 3.08 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H)	435.20
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 2 H), 8.34 (t, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.71 (q, 2 H), 1.16 (t, 3 H)	449.26
54		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 2 H), 8.33 (t, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.85 (br s, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 0.84 (t, 3 H)	463.24
55		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.10 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.00 (br s, 1 H), 3.13 (s, 4 H), 3.00 (heptet, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)	463.26
56		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 2 H), 8.32 (t, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.23 (overlapped, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.23 (br s, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.23 (m, 2 H), 0.78 (t, 3 H)	477.30

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

제제 1 : 정제의 생산(직접 가압)

활성성분 25.0 mg

락토스 70.5 mg

Crospovidone USNF 4.0 mg

마그네슘 스테아레이트 0.5 mg

총무게 100 mg/정제

활성성분을 체로 친 후 부형제와 함께 섞었다. 이 혼합물을 가압하여 정제로 만들었다.

다른 방법으로, 활성성분과 락토스를 물에 녹여 동결건조시켰다. 건조 혼합물을 부형제와 함께 섞은 후 가압하여 정제로 만들었다.

제제 2 : 정제의 생산(습식 조립)

활성성분 25.0 mg

폴리솔베이트 80 1.5 mg

락토스 80.0 mg

녹말 20.0 mg

콜로이달 실리콘 디옥사이드 13.5 mg

마그네슘 스테아레이트 10.0 mg

총무게 150 mg/정제

활성성분을 체로 친 후 락토스, 녹말과 섞었다. 폴리솔베이트 80을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음 분말을 미립화하였다. 건조 후에, 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드, 마그네슘 스테아레이트와 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

제제 3 : 분말과 캡슐 약제의 생산

활성성분 25.0 mg

락토스 74.0 mg

폴리비닐 피롤리돈 50.0 mg

마그네슘 스테아레이트 1.0 mg

총무게 150 mg/캡슐

활성성분을 체로 친 다음 부형제와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[생물학적 데이터]

본 발명에 따른 화합물의 생물학적 활성은 아래 시험방법을 이용하여 평가하였다.

(1) Smad3의 ALK5 키나제 인산화의 억제를 평가하기 위한 무세포 분석

히스티딘으로 표지된 ALK5 세포질 키나제 부분과 Smad3의 단백질은 Invitrogen BacNBlue의 벡로바이러스(baculovirus) 발현 시스템을 이용하여 곤충 세포 내에서 발현시켰다. 발현된 단백질은 Qiagen의 Ni-NTA 수지 컬럼을 사용하여 정제하였다. 정제된 Smad3 단백질(100 ng)과 0.1 M NaHCO₃ 코팅용 완충액(100 µL)을 혼합하여 피펫으로 플래시-플레이트에 코팅하였다. 플레이트는 덮개를 덮어서 실온에서 16시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 플레이트를 코팅용 완충액(3×200 µL)으로 씻어 2~4시간 동안 공기중에서 건조시켰다. 정제된 ALK5 단백질(50 ng), 반응 완충액(100 µL) [20 mM HEPES(pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 5 µM ATP 및 5µCi γ-³²P-ATP] 및 각각 다른 농도의 상기 화학식 1로 표시되는 시험 화합물이 용해된 DMSO 용액(1 µL)을 혼합하였다.

분석을 위해, Smad3로 코팅된 플래시-플레이트에 ALK5 반응 혼합물을 첨가하고 30 °C에서 3시간 동안 배양하였다. 배양 후에 완충액을 제거하고 10 mM Na₄P₂O₇ 차가운 용액(3×200 µL)으로 씻어주었다. 그리고 나서 플래시-플레이트를 공기중에서 건조하고 Packard TopCount로 숫자를 세었다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물들은 전형적으로 IC₅₀ 값이 10 µM 이하이었다. 몇몇 화합물들은 IC₅₀ 값이 1 µM 이하이었고, 또 몇몇 화합물들은 IC₅₀ 값이 50 nM 이하이었다.

(2) Smad3의 ALK4 키나제 인산화의 억제를 평가하기 위한 무세포 분석

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 시험 화합물에 의한 Smad3의 ALK4 키나제 인산화의 억제활성을 알아보기 위한 실험이다. 상기 ALK5 억제 평가방법에서 히스티딘으로 표지된 ALK5 대신에 히스티딘으로 표지된 ALK4를 사용한 것을 제외하고는 이와 유사한 방법으로 수행하였다.

그 결과, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물들은 전형적으로 IC₅₀ 값이 10 µM 이하이었다. 또, 몇몇 화합물들은 IC₅₀ 값이 1 µM 이하이었다.

(3) TGF-β신호의 세포적 억제를 평가하기 위한 분석

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물들의 생물학적 활성은 HepG2 세포 내에서 시험 화합물의 TGF-β에 의해 유도된 Smad결합 발광효소(SBE-Luc) 전달 활성 및 PAI-1-발광효소(p3TP-Lux) 전달 활성을 억제하는 능력을 측정함으로써 결정하였다.

HepG2 세포는 일시적으로 DMEM 배지 [10% FBS, 페니실린 100 U/mL, 스트렙토마이신 100 µg/mL, L-글루타민 2 mM, 소듐 피루베이트 1 mM, 및 비필수 아미노산]에서 자란 SBE-Luc 전달 구조 또는 p3TP-Lux 전달 구조를 감염시켰다. 감염된 세포들은 96-웰 플레이트에 웰 당 2.5×10⁴ 세포 농도로 깔고, 0.5 % FBS가 포함된 배지에서 3~6시간 동안 37 °C 5 % CO₂ 배양기에 넣고 스태이션시켰다. 그리고 세포들은 상기 화학식 1로 표시되는 시험 화합물이 존재하는 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 1 % DMSO가 포함된 스태이션 배지에서 5 ng/mL TGF-β리간드로 자극하고 37 °C 5 % CO₂ 배양기에 넣고 24시간 동안 배양하였다. 배지를 씻고, 세포 과쇄액의 발광 활성을 발광 분석 시스템(Promega)을 이용하여 평가하였다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물들은 전형적으로 IC₅₀ 값이 10 µM 이하이었다. 몇몇 화합물들은 IC₅₀ 값이 1 µM 이하이었고, 또 몇몇 화합물들은 심지어 IC₅₀ 값이 50 nM 이하이었다.

첨부도면 도 1에는, 본 발명에 따른 몇몇 화합물에 대하여 HepG2 세포 내의 TGF- β 에 의해 유도된 Smad 결합 요소 발광 전달 활성을 억제하는 정도를 그래프로 나타내었다.

[경구독성 시험]

본 발명에 따른 몇몇 화합물에 대해서는 래트를 대상으로 급성독성 시험을 수행하였다. 그 결과 경구 투여량 10 mg/kg 까지는 목적에 반하는 심각한 독성의 증상이 없으며, 경구 투여량 100 mg/kg 까지는 사망이 전혀 없었다.

발명의 효과

이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 ALK5 및/또는 ALK4 수용체에 의한 smad2 또는 smad3의 인산화의 억제 활성이 우수하므로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물은 ALK5 및/또는 ALK4 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료 및 예방에 유효하다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 몇몇 화합물들의 HepG2 세포 내에서 TGF- β 에 의해 유도된 Smad 결합 요소 발광 전달 활성에 대한 억제효과를 보여주는 그래프이다.

도면

도면1

