



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월19일

(11) 등록번호 10-1759759

(24) 등록일자 2017년07월13일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 409/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01)
 <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>C07D 417/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7001239</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년06월30일
 심사청구일자 2016년06월29일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년01월17일</p> <p>(65) 공개번호 10-2013-0129890</p> <p>(43) 공개일자 2013년11월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2011/042694</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/003387
 국제공개일자 2012년01월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/361,080 2010년07월02일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 WO2009027283 A1
 US20090318425 A1</p> | <p>(73) 특허권자
 길리아드 사이언시즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333</p> <p>(72) 발명자
 콜키 브리튼
 미국 94062 캘리포니아주 레드우드 시티 해리슨 애비뉴 243
 노트 그레고리
 미국 94403 캘리포니아주 샌 마테오 오테이 애비뉴 21
 자블로키 제프
 미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 라켈 코트 490</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|--|

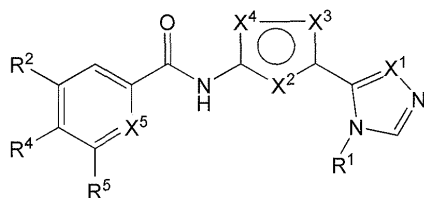
전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 세포자멸사 신호-조절 키나아제 저해제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



(I)

(식 중, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , R , R^1 , R^2 는 상기 정의한 바와 같다). 상기 화합물은 세포자멸사 신호-조절 키나아제 ("ASK1") 저해 활성을 가지며, 따라서 자가면역 장애, 염증성 질환, 심혈관계 질환, 당뇨병, 당뇨병성 신장질환, 신장 질환을 포함한 심신 질환, 섬유성 질환, 호흡기 질환, COPD, 특발성 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 급성 및 만성 간 질환 및 신경변성 질환을 포함하는 ASK1-매개 이상의 치료에 유용하다.

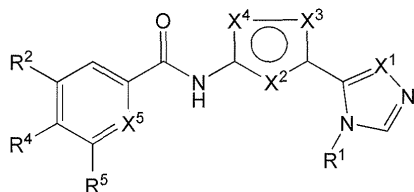
본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



(I)

(상기 식 중에서:

R^1 은 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 이들 모두는 할로, 옥소, 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 페녹시, 할로, $-CN$, $-O-R^6$, $-C(O)-R^6$, $-OC(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7)$ 및 $-C(O)-N(R^6)(R^7)$ 에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기로 치환 또는 비치환되며, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 페녹시는 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시, 히드록실 및 할로에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되고; R^6 및 R^7 은 수소, 탄소 원자수 1-6 의 알킬 및 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 결합하는 질소와 함께 할 때, 헤테로사이클을 형성하며;

R^2 는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 모두는 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시, 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 할로, 할로알콕시, 옥소, $-CN$, $-O-R^6$, $-O-C(O)-R^6$, $-O-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^6$, $-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$ 및 $-N(R^6)-S(=O)_2-R^7$ 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되며, 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 할로, 히드록실, 옥소, $-CN$ 및 $-O-R^6$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환 또는 비치환되고; 단, 상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 부분은 하나 이상의 고리 질소 원자를 포함하며;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시 또는 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬이고, 상기 알킬, 알콕시 및 시클로알킬은 히드록실, 할로 또는 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬로 치환 또는 비치환되고;

X^1 및 X^5 는 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N 이며, 각 R^3 은 독립적으로 수소, 할로, 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시 또는 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬이고, 상기 알킬 또는 시클로알킬은 할로, 옥소, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^7$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$ 및 $-O-R^6$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환 또는 비치환되며;

X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 $C(R^3)$, N, O 또는 S 이고;

단, X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상은 $C(R^3)$ 이며;

X^2 , X^3 및 X^4 중 하나만은 0 또는 S 이다).

청구항 2

제 1 항에 있어서, X^1 이 N 인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1 이 탄소 원자수 1-6 의 치환 또는 비치환 알킬 또는 탄소 원자수 3-8 의 치환 또는 비치환 시클로알킬이고, R^2 가 치환 또는 비치환 헤테로아릴이며, X^5 가 $C(R^3)$ (식 중, R^3 은 수소, 할로, 탄소 원자수 1-6 의 알킬 또는 탄소 원자수 1-6 의 알콕시이다) 인 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 수소, 할로, 탄소 원자수 1-4 의 알킬 및 탄소 원자수 1-4 의 알콕시에서 독립적으로 선택되고, R^1 이 시클로알킬이며, X^2 및 X^4 가 $C(R^3)$ (식 중, R^3 은 수소 또는 메톡시이다) 이고, X^3 이 S 인 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환 또는 비치환 이미다졸릴 또는 치환 또는 비치환 피리딜인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;

N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;

5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드; 및

5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로벤즈아미드.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 시클로알킬로 치환 또는 비치환되는 헤테로아릴이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 이며, X^5 가 CH, C-할로 또는 C-알콕시인 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

3-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)벤즈아미드;

5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-메톡시벤즈아미드; 및

5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드.

청구항 9

제 1 항에 있어서, X^5 가 N 인 화합물.

청구항 10

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 가 $C(R^3)$ 이고, X^3 이 S 이며, X^4 가 $C(R^3)$ 이고, R^4 및 R^5 가 수소, 할로, 탄소 원자수 1-4 의 알킬 및 탄소 원자수 1-4 의 알콕시에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 알킬이고, R^2 가 시클로알킬로 치환되는 이미다졸릴인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1-페닐에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드; 및

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드.

청구항 13

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환 또는 비치환 알킬 또는 치환 또는 비치환 시클로알킬로 치환 또는 비치환되는 헤테로아릴이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 인 화합물.

청구항 14

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 수소, 할로, 탄소 원자수 1-4 의 알킬 및 탄소 원자수 1-4 의 알콕시에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 15

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 이미다졸릴 또는 피리딜이고, 이들 모두는 탄소 원자수 1-4 의 알킬 및 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 화합물.

청구항 16

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 알킬인 화합물.

청구항 17

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 히드록실 또는 할로에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 알킬인 화합물.

청구항 18

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드; 및

(S)-4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드.

청구항 19

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 시클로알킬인 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 수소, 할로, 탄소 원자수 1-4 의 알킬 및 탄소 원자수 1-4 의 알콕시에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 21

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환 또는 비치환 이미다졸릴 또는 치환 또는 비치환 피리딘인 화합물.

청구항 22

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 시클로프로필인 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

6-시클로프로필-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드;

N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드, 및

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-메틸피콜린아미드.

청구항 24

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환 또는 비치환 알킬 또는 치환 또는 비치환 시클로알킬로 치환 또는 비치환되는 헤테로아릴이고, X^2 가 CH 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 인 화합물.

청구항 25

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 알킬 또는 시클로알킬이고, 이들 모두는 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되며, R^2 가 치환 또는 비치환 이미다졸릴 또는 치환 또는 비치환 피리딘인 화합물.

청구항 26

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

4-(4-브로모-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

(R)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

6-시클로프로필-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;

N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-메틸피콜린아미드; 및

4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드.

청구항 27

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 치환 또는 비치환 알킬 또는 치환 또는 비치환 시클로알킬로 치환 또는 비치환되는 헤테로아릴이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 CH 이고, X^4 가 S 인 화합물.

청구항 28

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 알킬 또는 시클로알킬이고, 이들 모두는 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 화합물.

청구항 29

제 1 항, 제 2 항 또는 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물:

4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)피콜린아미드;

N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드; 및

N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-6-메톡시-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 자가면역 장애, 염증성 질환, 심부전, 급성 심부전, 허혈, 재발성 허혈, 심근경색, 부정맥, 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 간헐성 파행, 당뇨병, 당뇨병성 신장질환, 섬유성 질환, COPD, 특발성 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 및 신경변성 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 질환 상태를 치료하기 위한 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 효소 저해 활성을 갖는 신규 화합물, 및 자가면역 장애, 만성 신장 질환을 포함한 염증성 질환, 심혈관계 질환 및 신경변성 질환을 포함한 ASK1-매개 이상의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들의 제조 방법, 및 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미토젠-활성화 단백질 키나아제 (MAPK) 신호화 캐스케이드는 다양한 세포의 및 세포내 대기열을 세포 성장, 분화, 염증 및 세포자멸사를 포함한 적절한 세포 스트레스 반응에 연결시킨다 (Kumar, S., Boehm, J., and Lee., J.C. (2003) Nat. Rev. Drug Dis. 2:717-726; Pimienta, G., and Pascual, J. (2007) Cell Cycle, 6: 2826-2632). MAPK 는 연속해서 활성화되는 MAP3K, MAP2K 및 MAPK 의 3 개 군으로 존재한다. MAP3K 은 주변 신호에 직접 반응하여, MAP2K 를 인산화시키며, 이는 결과적으로 특정한 MAPK 를 인산화시킨다. 그 후, MAPK 는 유전자 발현을 조절하는 전사 인자를 포함한 세포 기질을 인산화시켜 적절한 세포 반응을 매개한다.

[0003] 세포자멸사 신호-조절 키나아제 1 (ASK1) 은 c-Jun N-말단 단백질 키나아제 ("JNK") 및 p38 MAP 키나아제를 활성화시키는 미토젠-활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 ("MAP3K") 류의 일원이다 (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., and Gotoh, Y. (1997) Science, 275, 90-94). ASK1 은 산화적 스트레스, 반응성 산소 종 (ROS), LPS, TNF- α , FasL, ER 스트레스, 및 증가된 세포내 칼슘 농도를 포함한 다양한 자극에 의해 활성화된다 (Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C., and Ichijo, H. (2009) Cell Comm. Signal. 7:1-10; Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., and Ichijo, H. (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48: 1-8.27; Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K., and Ichijo, I. (2007) J. Biochem. Mol. Biol. 40:1-6). ASK1 은 이들 신호에 대한 반응에서 Thr838 에서의 자기인산화를 통해 활성화되어, 결과적으로 MKK3/6 및 MKK4/7 과 같은 MAP2K 를 인산화시키며, 이는 이후에 각각 p38 및 JNK MAPK 를 인산화 및 활성화시킨다. ASK2 는 ASK1 과 45 % 서열 상동성을 공유하는 동족의 MAP3K 이다 (Wang, X. S., Diener, K., Tan, T-H., and Yao, Z. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 253, 33-37). 비록 ASK2 조직 분포는 제한되어 있지만, 일부 세포 유형에서는 ASK1 및 ASK2 가 단백질 복합체에서 함께 상호작용 및 기능한다고 보고되어 있다 (Takeda, K., Shimozono, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A., and Ichijo, H. (2007) J. Biol. Chem. 282: 7522-7531; Iriyama, T., et al. (2009) Embo J. 28: 843-853). 비-스트레스 이상에서는, ASK1 은 이의 리프레서인 티오레독신 (Trx) 과의 결합을 통해 (Saitoh, M., Nishitoh, H., Fuji, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., and Ichijo, H. (1998) Embo J. 17:2596-2606), 및 AKT 와의 연합을 통해 (Zhang, L., Chen, J. and Fu, H. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 96:8511-8515) 비활성 상태로 유지된다.

[0004] ASK1 단백질의 인산화는 세포 유형에 따라서 세포자멸사 또는 다른 세포 반응을 유발할 수 있다. ASK1 활성화 및 신호화는 신경변성, 심혈관, 염증, 자가면역 및 대사 장애를 포함한 광범위한 질환에서 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다. 또한, ASK1 은 기관 손상에 이은 심장, 뇌 및 신장의 허혈 및 재관류를 매개하는데 관계하고 있다 (Watanabe et al. (2005) BBRC 333, 562-567; Zhang et al., (2003) Life Sci 74-37-43; Terada

et al. (2007) BBRC 364: 1043-49). 최근에 만들어진 증거는 ASK2 단독 또는 ASK1 과의 복합체가 사람의 질환에서도 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다. 그러므로, ASK1 및 ASK2 신호화 복합체의 저해제로서 기능하는 치료제는 이러한 이상으로 고통받고 있는 환자의 삶을 개선 또는 향상시키는 잠재력을 가진다.

[0005] 미국 공보 제 2007/0276050 호에는, 심혈관계 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 ASK1 저해제의 감별 방법, 및 동물의 심혈관계 질환의 예방 및/또는 치료 방법이 기재되어 있다. 상기 방법은 ASK1 저해제 및, 임의로 혈압상승 화합물을 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

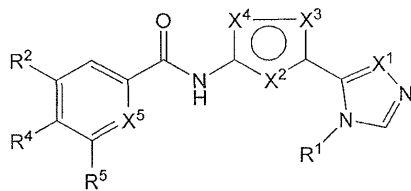
[0006] 미국 공보 제 2007/0167386 호에는, 심근세포에서 ASK1 단백질의 기능적 발현을 저해하는 화합물을 함유하는, 심부전의 예방 및 치료중 하나 이상을 위한 약물, 및 상기 약물을 선별하는 방법이 보고되어 있다.

[0007] WO2009027283 에는 트리아졸로피리딘 화합물, 이의 제조 방법, 및 자가면역 장애, 염증성 질환, 심혈관계 질환 및 신경변성 질환의 치료 방법이 기재되어 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] 따라서, 본 발명은 ASK1 저해제로서 기능하는 신규 화합물을 제공한다. 제 1 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(I)

[0009]

[0010] (상기 식 중에서:

[0011] R^1 은 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알케닐, 탄소 원자수 1-6 의 알키닐, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 모두는 할로, 히드록실, 옥소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아릴옥시, $-NO_2$, R^6 , $-C(O)-R^6$, $-OC(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-OC(O)-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^6$, $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-N(R^6)-S(=O)_2-R^6$, $-CN$ 및 $-O-R^6$ 에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환되며, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 아릴옥시는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실 및 할로에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; R^6 및 R^7 은 수소, C_1-C_{15} 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 모두는 할로, 알킬, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 아마이드, $-CN$, 저급 알콕시, $-CF_3$, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되는 1-3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 결합하는 질소와 함께 할 때, 헤테로사이클을 형성하고;

[0012] R^2 는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 이들 모두는 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 할로, 옥소, $-NO_2$, 할로알킬, 할로알콕시, $-CN$, $-O-R^6$, $-O-C(O)-R^6$, $-O-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^6$, $-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)-R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2-N(R^6)(R^7)$, $-S(=O)_2-O-R^6$, $-N(R^6)-C(O)-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-O-R^7$, $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$ 및 $-N(R^6)-S(=O)_2-R^7$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 할로, 옥소, $-NO_2$, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시,

$-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$, $-O-R^6$, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 임의로 치환되며; 단, 상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 부분은 하나 이상의 고리 질소 원자를 포함하고;

[0013] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시 또는 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬이며, 상기 알킬, 알콕시 및 시클로알킬은 할로 또는 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0014] X^1 및 X^5 는 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N 이며, 상기 각 R^3 은 독립적으로 수소, 할로, 탄소 원자수 1-6 의 알킬, 탄소 원자수 1-6 의 알콕시 또는 탄소 원자수 3-8 의 시클로알킬이고, 상기 알킬 또는 시클로알킬은 할로, 옥소, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-N(R^6)(R^7)$, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^7$, $-C(O)-N(R^6)(R^7)$, $-CN$, $-O-R^6$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 임의로 치환되며;

[0015] X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 $C(R^3)$, N, O 또는 S 이고;

[0016] 단, X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상은 $C(R^3)$ 이며;

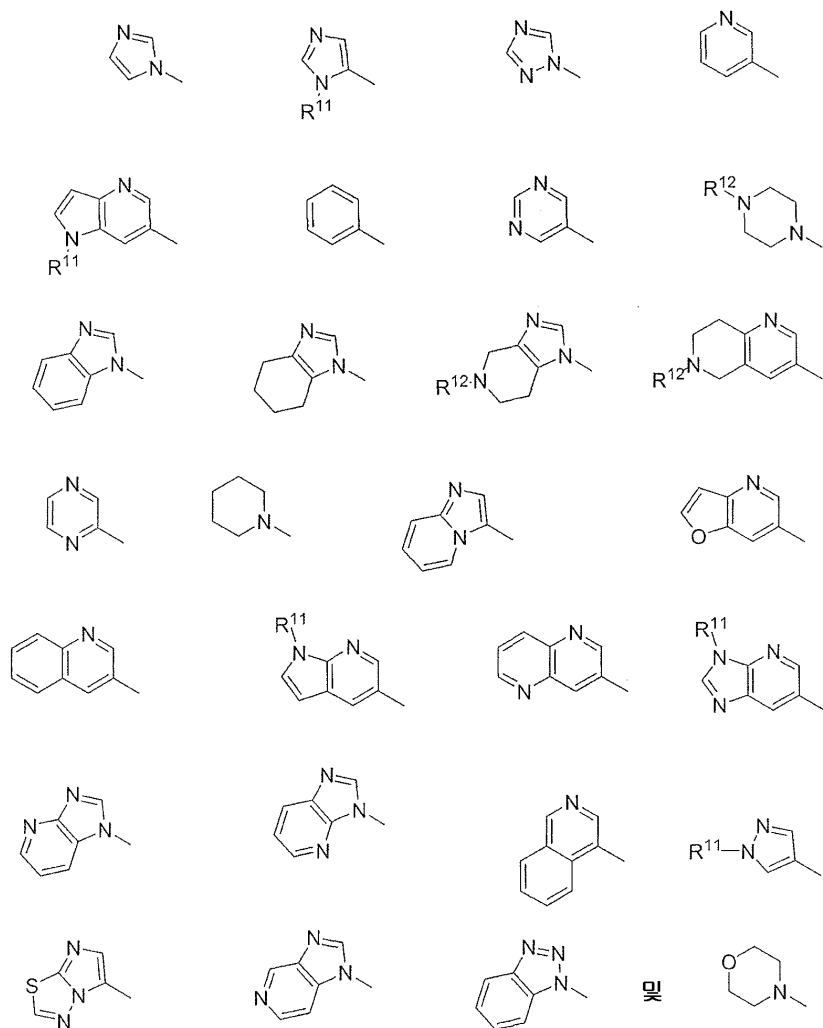
[0017] X^2 , X^3 및 X^4 중 하나만은 O 또는 S 이다).

[0018] 제 2 양태에 있어서, 본 발명은 ASK1 저해제에 의한 치료에 순응하는 포유동물의 질환 또는 이상의 치료에 화학식 (I) 의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 질환은 자가면역 장애, 염증성 질환, 심혈관계 질환 (당뇨병, 당뇨병성 신장질환 및 당뇨병의 다른 합병증을 포함), 신장 질환을 포함한 심신 질환, 섬유성 질환, 호흡기 질환 (COPD, 특발성 폐 섬유증 (IPF) 및 급성 폐 손상을 포함), 급성 및 만성 간 질환 및 신경변성 질환을 포함한다.

[0019] 제 3 양태에 있어서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제형에 관한 것이다.

[0020] 제 4 양태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0021] \mathbb{R}^2 의 비제한적인 예를 하기에 나타낸다:



[0022]

[0023] (상기 식 중에서:

[0024] R¹¹ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 히드록실 또는 할로로 임의로 치환되며;

[0025] R¹²는 수소, 알킬, 시클로알킬, -S(=O)-R⁶ 또는 -S(=O)₂R⁶ 이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 히드록실 또는 할로로 임의로 치환된다).

[0026] 본 발명의 한가지 구현예는 X^1 이 N 인 화학식 (I) 의 화합물을 포함한다. 상기 구현예에는, R^1 이 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 임의 치환 알킬, 또는 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 임의 치환 시클로알킬이고, X^5 가 $C(R^3)$ (식 중, R^3 은 수소, 할로, 탄소 원자수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 의 알킬, 또는 탄소 원자수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 의 알콕시이다) 인 화학식 (I) 의 화합물이 포함된다. 이 군에는, R^2 가 임의 치환 헤테로아릴이고, 특히 R^2 가 이미다졸릴 또는 피리딜이며, 이들 모두는 할로, 탄소 원자수 1, 2, 3 또는 4 의 알킬, 탄소 원자수 1, 2, 3 또는 4 의 알콕시, 및 탄소 원자수 3, 4, 5, 6 의 시클로알킬에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, X^2 가 $C(R^3)$ 또는 N 이며, X^3 및 X^4 가 $C(R^3)$ 또는 S 인 화학식 (I) 의 화합물이 포함된다.

[0027] 이 하위군에는, R 이 수소 또는 메톡시이고, R¹ 이 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬이며, X³ 이 S 이고, X⁴ 가 C(H) 이며, X⁵ 가 C(R³) (식 중, R³ 은 수소 또는 메톡시이다) 인 화학식 (I) 의 화합물이 포함된다.

- [0028] 본 발명의 또다른 구현예는 R^1 이 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 임의 치환 알킬, 또는 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 임의 치환 시클로알킬이고, X^5 가 N 인 화학식 (I) 의 화합물을 포함한다. 상기 구현예에는, R^2 가 페닐 또는 헥테로아릴이고, 이들 모두는 할로, 탄소 원자수 1, 2, 3 또는 4 의 알킬, 탄소 원자수 1, 2, 3 또는 4 의 알콕시, 및 탄소 원자수 3, 4, 5 또는 6 의 시클로알킬에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되며, 특히 X^2 가 $C(R^3)$ 또는 N 이고, X^3 및 X^4 가 $C(R^3)$ 또는 S 인 화학식 (I) 의 화합물이 포함된다.
- [0029] 이 군에는, R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3, 4, 5 또는 6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 알킬이고, X^2 가 CH 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 인 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 하위군이 포함된다.
- [0030] 또다른 하위군은 R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 시클로알킬이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 인 화학식 (I) 의 화합물을 포함한다.
- [0031] 또다른 하위군은 R^1 이 히드록실, 할로, 탄소 원자수 3-6 의 시클로알킬 및 페닐에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되는 시클로알킬이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 CH 이고, X^4 가 S 인 화학식 (I) 의 화합물을 포함한다.
- [0032] 본 발명의 화합물은 하기와 같이 명명되는 화합물을 비제한적으로 포함한다:
- [0033] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-페닐피롤린아미드;
- [0034] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0035] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0036] 6-시클로프로필-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0037] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0038] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0039] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1-페닐에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0040] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0041] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피롤린아미드;
- [0042] 6-시클로프로필-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0043] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0044] 4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)피롤린아미드;
- [0045] N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0046] N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-6-메톡시-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;
- [0047] 3-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)벤즈아미드;
- [0048] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피롤린아미드

드;

- [0049] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;
- [0050] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;
- [0051] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;
- [0052] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0053] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;
- [0054] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0055] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0056] 4-(4-브로모-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0057] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;
- [0058] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로벤즈아미드;
- [0059] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;
- [0060] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;
- [0061] (R)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0062] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0063] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-메틸피콜린아미드;
- [0064] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-메틸피콜린아미드;
- [0065] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;
- [0066] 4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0067] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;
- [0068] (S)-4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;
- [0069] 3-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)벤즈아미드;
- [0070] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;

- [0071] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;
- [0072] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로벤즈아미드;
- [0073] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로-4-메톡시벤즈아미드;
- [0074] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0075] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;
- [0076] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-플루오로벤즈아미드;
- [0077] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0078] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;
- [0079] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;
- [0080] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로-4-메톡시벤즈아미드;
- [0081] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;
- [0082] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;
- [0083] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-플루오로벤즈아미드; 및
- [0084] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-플루오로-4-메톡시벤즈아미드.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0085] 정의 및 일반적인 파라미터
- [0086] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 하기의 낱말 및 구는 일반적으로, 이들이 사용되는 문맥이 다르게 나타내는 정도까지를 제외하고는, 하기에서 설명하는 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0087] 용어 "알킬" 은 1 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 일라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 이 용어의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기이다.
- [0088] 용어 "치환 알킬" 은 하기를 의미한다:
- [0089] 1) 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오키카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬기.

상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다; 또는

[0090] 2) 산소, 황 및 $NRa-$ (식 중, Ra 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택된다) 에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자) 가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기. 모든 치환기는 임의로 알킬, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 또는 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 로 추가로 치환될 수 있다; 또는

[0091] 3) 상기 정의한 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지며, 또한 상기 정의한 바와 같은 1-10 개의 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자) 가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 알킬기.

[0092] 용어 "저급 알킬" 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 일라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 이 용어의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기이다.

[0093] 용어 "치환 저급 알킬" 은 상기 치환 알킬에 대해 정의한 바와 같은 1 내지 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 를 갖는 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬, 또는 상기 치환 알킬에 대해 정의한 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬기, 또는 상기 정의한 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지며, 또한 상기 정의한 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬기를 의미한다.

[0094] 용어 "알킬렌" 은 전형적으로는 1 내지 20 개의 탄소 원자 (예를 들어, 1-10 개의 탄소 원자, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자) 를 갖는 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬의 이라디칼을 의미한다. 이 용어의 예는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 이성질체 (예, $-CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH(CH_3)CH_2-$) 등과 같은 기이다.

[0095] 용어 "저급 알킬렌" 은 전형적으로는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬의 이라디칼을 의미한다.

[0096] 용어 "치환 알킬렌" 은 하기를 의미한다:

[0097] (1) 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, SO_2- 아릴 및 $-SO_2-$ 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌기. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다; 또는

[0098] (2) $-O-$, $-S-$, 술포닐, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N-$ 및 $-NRa-$ (식 중, Ra 는 수소, 임의 치환 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택된다) 에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 기 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 기) 가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌기; 또는

[0099] (3) 상기 정의한 바와 같은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지며, 또한 상기 정의한 바와 같은 1-10 개의 기가 삽입되는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌기. 치환 알킬렌의 예는 클로로메틸렌 ($-CH(Cl)-$), 아미노에틸렌 ($-CH(NH_2)CH_2-$), 메틸아미노에틸렌 ($-CH(NHMe)CH_2-$), 2-카르복시프로필렌 이성질체 ($-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$), 에톡시에틸 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$), 에틸메틸아미노에틸 ($-CH_2CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-OCH_2CH_2-$) 등이다.

[0100] 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 은 알킬렌기에 공유 결합한 아릴기를 의미하며, 상기 아릴 및 알킬렌은 본원

에서 정의한 바와 같다. "임의 치환 아르알킬" 은 임의 치환 알킬렌기에 공유 결합한 임의 치환 아릴기를 의미한다. 이러한 아르알킬기의 예는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등이다.

[0101] 용어 "알콕시" 는 R-O- 기 (식 중, R 은 임의 치환 알킬 또는 임의 치환 시클로알킬이거나, 또는 R 은 -Y-Z 기이고, 상기 Y 는 임의 치환 알킬렌이며, Z 는 임의 치환 알케닐, 임의 치환 알키닐 또는 임의 치환 시클로알케닐이고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에서 정의한 바와 같다) 를 의미한다.

전형적인 알콕시기는 알킬-O- 이며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥실옥시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.

[0102] 용어 "저급 알콕시" 는 R-O- 기 (식 중, R 은 상기 정의한 바와 같은 임의 치환 저급 알킬이다) 를 의미한다. 이 용어의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등과 같은 기이다.

[0103] 용어 "알킬티오" 는 R-S- 기 (식 중, R 은 알콕시에 대해 정의한 바와 같다) 를 의미한다.

[0104] 용어 "알케닐" 은 전형적으로는 2 내지 20 개의 탄소 원자 (보다 전형적으로는 2 내지 10 개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 6 개의 탄소 원자) 를 가지며, 1 내지 6 개의 탄소-탄소 이중 결합, 예를 들어 1, 2 또는 3 개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 불포화 탄화수소기의 일라디칼을 의미한다. 전형적인 알케닐기는 에테닐 (또는 비닐, 즉, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-프로필렌 (또는 알릴, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로필렌 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 비시클로[2.2.1]헵텐 등을 포함한다. 알케닐이 질소에 결합하는 경우, 이중 결합은 질소에 대해 알파에 있을 수 없다.

[0105] 용어 "저급 알케닐" 은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알케닐을 의미한다.

[0106] 용어 "치환 알케닐" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알케닐기를 의미한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0107] 용어 "알키닐" 은 전형적으로는 2 내지 20 개의 탄소 원자 (보다 전형적으로는 2 내지 6 개의 탄소 원자) 를 가지며, 예를 들어 1, 2 또는 3 개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 탄화수소의 일라디칼을 의미한다. 전형적인 알키닐기는 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로파르길 (또는 프로피닐, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$) 등을 포함한다. 알키닐이 질소에 결합하는 경우, 삼중 결합은 질소에 대해 알파에 있을 수 없다.

[0108] 용어 "치환 알키닐" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알키닐기를 의미한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0109] 용어 "아미노카르보닐" 은 -C(O)NRR 기 (식 중, 각 R 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴이거나, 또는 두개의 R 기는 결합하여 헤테로시클릭기 (예, 모르폴리노) 를 형성한다)

를 의미한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노 카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0110] 용어 "에스테르" 또는 "카르복시에스테르" 는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 기 [식 중, R 은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들은 임의로 알킬, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ra}$ (식 중, Ra 는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, n 은 0, 1 또는 2 이다) 로 추가로 치환될 수 있다] 를 의미한다.

[0111] 용어 "아실아미노" 는 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 기 (식 중, 각 R 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다) 를 의미한다. 모든 치환기는 임의로 알킬, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 로 추가로 치환될 수 있다.

[0112] 용어 "아실옥시" 는 $-\text{OC}(\text{O})$ -알킬, $-\text{OC}(\text{O})$ -시클로알킬, $-\text{OC}(\text{O})$ -아릴, $-\text{OC}(\text{O})$ -헤테로아릴 및 $-\text{OC}(\text{O})$ -헤테로시클릴기를 의미한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0113] 용어 "아릴" 은 단일 고리 (예, 페닐) 또는 다중 고리 (예, 비페닐), 또는 다중 축합 (융합) 고리 (예, 나프틸, 플루오레닐 및 안트릴) 를 갖는 탄소 원자수 6 내지 20 의 방향족 카르보시클릭기를 의미한다. 전형적인 아릴은 페닐, 플루오레닐, 나프틸, 안트릴, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 등을 포함한다.

[0114] 상기 아릴 치환기에 대한 정의로 제한하지 않는 한, 이러한 아릴기는 임의로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-\text{SO}$ -알킬, $-\text{SO}$ -아릴, $-\text{SO}$ -헤테로아릴, $-\text{SO}_2$ -알킬, SO_2 -아릴 및 $-\text{SO}_2$ -헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기) 로 치환될 수 있다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0115] 용어 "아릴옥시" 는 아릴-O- 기 (아릴기는 상기 정의한 바와 같다) 를 의미하며, 또한 상기 정의한 바와 같은 임의 치환 아릴기를 포함한다. 용어 "아릴티오" 는 R-S- 기 (식 중, R 은 아릴에 대해 정의한 바와 같다) 를 의미한다.

[0116] 용어 "아미노" 는 $-\text{NH}_2$ 기를 의미한다.

[0117] 용어 "치환 아미노" 는 $-\text{NRR}$ 기 [식 중, 각 R 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나 (단, 두개의 R 기는 수소가 아니다), 또는 $-\text{Y-Z}$ 기 (식 중, Y 는 임의 치환 알킬렌이며, Z 는 알케닐, 시클로알케닐 또는 알키닐이다) 이다] 를 의미한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0118] 용어 "카르복시알킬" 은 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -시클로알킬기 (알킬 및 시클로알킬은 본원에서 정의한 바와 같다) 를 의미하고, 임의로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환 아미노, 시아노 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 로 추가로 치환될 수 있다.

[0119] 용어 "시클로알킬" 은 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합 또는 가교화 고리를 갖는 탄소 원자수 3 내지 20 의 시클릭 알킬기를 의미한다. 이러한 시클로알킬기는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클

로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 및 비시클로[2.2.1]헵탄과 같은 다중 고리 구조, 또는 아릴기가 융합되는 시클릭 알킬기, 예를 들어 인단 등을 포함한다.

[0120] 용어 "치환 시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기)를 갖는 시클로알킬기를 의미한다. 용어 "치환 시클로알킬"은 또한 시클로알킬기의 고리 탄소 원자의 하나 이상이 카르보닐기 (즉, 산소 원자가 고리에 대해 옥소이다)인 시클로알킬기를 포함한다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (식 중, R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2이다)에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0121] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도를 의미한다.

[0122] 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 할로 원자로 치환된 탄소 원자수 1-6의 알킬을 의미한다.

[0123] 용어 "아실"은 -C(O)R기 (식 중, R은 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴 및 임의 치환 헤테로아릴이다)를 나타낸다.

[0124] 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리내에 1 내지 15 개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 기를 의미한다.

[0125] 용어 "헤테로아릴"은 용어 "방향족 헤테로아릴" 및 "부분 포화 헤테로아릴"의 총칭이다.

[0126] 용어 "방향족 헤테로아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 헤테로아릴을 의미한다. 방향족 헤테로아릴의 예는 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 이미다조피리딜, 피라닐, 피라졸릴, 피라졸로피리딜, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소인돌릴, 벤조트리아졸릴, 푸리닐, 티아나프테닐 및 피라지닐을 포함한다.

[0127] 용어 "부분 포화 헤테로아릴"은 기본 방향족 헤테로아릴의 방향족 고리내의 하나 이상의 이중 결합이 포화된 기본 방향족 헤테로아릴과 동등한 구조를 갖는 헤테로아릴을 의미한다. 부분 포화 헤테로아릴의 예는 디히드로피롤, 디히드로피리딘, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 등을 포함한다.

[0128] 상기 헤테로아릴 치환기에 대한 정의로 제한하지 않는 한, 이러한 헤테로아릴기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬 (알킬 에스테르), 아릴티오, 헤테로아릴, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기 (전형적으로는 1, 2 또는 3 개의 치환기)로 임의로 치환될 수 있다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (식 중, R은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 0, 1 또는 2이다)에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로아릴기는 단일 고리 (예, 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예, 인돌리진, 벤조티아졸 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있다. 질소 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린 등은 물론, N-알콕시-질소 함유 헤테로아릴 화합물을 비제한적으로 포함한다.

[0129] 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-기를 의미한다.

- [0130] 용어 "헤테로시클릴" 은 단일 고리 또는 다중 축합 또는 가교화 고리를 가지며, 고리내에 1 내지 40 개의 탄소 원자, 및 질소, 황, 인 및/또는 산소에서 선택되는 1 내지 10 개의 헤테로 원자, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 갖는 일라디칼 포화 또는 부분 불포화 기를 의미한다. 헤테로시클릭기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있으며, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지노, 디히드로피리디노, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조[d]이미다졸, 벤조[d]이미다졸, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 등을 포함한다.
- [0131] 상기 헤테로시클릭 치환기에 대한 정의로 제한하지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭기는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 정의로 제한하지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노 및 -S(O)_nR (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다) 에서 선택되는 1-3 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.
- [0132] 용어 "티올" 은 -SH 기를 의미한다.
- [0133] 용어 "치환 알킬티오" 는 -S-치환 알킬기를 의미한다.
- [0134] 용어 "헤테로아릴티올" 은 -S-헤테로아릴기 (헤테로아릴기는, 또한 상기 정의한 바와 같은 임의 치환 헤테로아릴기를 포함해서 상기 정의한 바와 같다) 를 의미한다.
- [0135] 용어 "술폭시드" 는 -S(O)R 기 (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다) 를 의미한다. "치환 술폭시드" 는 본원에서 정의한 바와 같은 -S(O)R 기 (식 중, R 은 치환 알킬, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴이다) 를 의미한다.
- [0136] 용어 "술포" 은 -S(O)₂R 기 (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다) 를 의미한다. "치환 술포" 은 본원에서 정의한 바와 같은 -S(O)₂R 기 (식 중, R 은 치환 알킬, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴이다) 를 의미한다.
- [0137] 용어 "케토" 는 -C(O)- 기를 의미한다. 용어 "티오카르보닐" 은 -C(S)- 기를 의미한다. 용어 "카르복시" 는 -C(O)-OH 기를 의미한다. 용어 "옥소" 는 =O 를 의미한다.
- [0138] "임의의" 또는 "임의로" 는, 그 뒤에 기재하는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어날 수 없으며, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.
- [0139] "치환된" 기는 일라디칼 치환기가 치환된 기의 단일 원자에 결합하는 (예를 들어, 분자를 형성하는) 구현예를 포함하며, 또한 치환기가 치환된 기의 2 개의 인접한 원자에 결합함으로써, 치환된 기 상에 융합 고리를 형성하는 이라디칼 가교기일 수 있는 구현예를 포함한다.
- [0140] 기지의 화학식의 화합물 (예, "화학식 (I) 의 화합물") 은 기술하는 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 수화물, 다형체 및 프로드러그를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 라세미 혼합물로서 또는 개개의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 제조될 수 있다. 기지의 화학식의 임의의 기지의 화합물에 존재하는 입체이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수에 의존한다 (n 이 비대칭 중심의 수인 경우, 2n 개의 입체이성질체가 가능하다). 개개의 입체이성질체는 중간체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물을 몇가지 적절한 합성 단계에서 분해하거나, 또는 상기 화합물을 통상적인 수단에 의해 분해함으로써 수득할 수 있다. 개개의 입체이성질체 (개개의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함) 및 입체이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물은 본 발명의 범위에 포함되며, 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 이들 모두는 본 명세서의 구조에 의해 설명될 것이다.
- [0141] 본 발명은 또한 탄소 원자에 결합된 1 내지 n 개 (n 은 분자내의 수소의 수이다) 의 수소가 중수소로 대체된 화학식 I 의 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 대사에 향상된 내성을 나타내며, 따라서 포유동물에게 투여

하는 경우, 화학식 I 의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는데 유용하다. 예를 들어, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984) 를 참조한다. 이러한 화합물은 당업계에 충분히 공지된 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소를 중수소로 대체한 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0142] "이성질체" 는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다.

[0143] "입체이성질체" 는 원자가 공간에 배열하고 있는 방식만이 상이한 이성질체이다.

[0144] "거울상이성질체" 는 서로 비대칭 거울상인 한쌍의 입체이성질체이다. 한쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)" 는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 표기하는데 사용된다.

[0145] "부분입체이성질체" 는 2 개 이상의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

[0146] 화학식 I 화합물을 포함한, 본원에서 주어진 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 동위원소 표지 형태 및 비표지 형태를 나타내려는 의도이다. 동위원소 표지 화합물은, 하나 이상의 원자가 선택된 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것 외에는, 본원에서 주어지는 화학식으로 묘사되는 구조를 가진다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 비제한적으로 2H (중수소, D), 3H (삼중수소), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl 및 125I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 여러가지 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 3H, 13C 및 14C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구, 반응 속도론 연구, 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 단층촬영 (SPECT) 과 같은 검출 또는 영상 기법에 서, 또는 환자의 방사성 치료에서 유용할 수 있다.

[0147] 중수소 표지 또는 치환된 본 발명의 치료용 화합물은 분포, 대사 및 배설 (ADME) 에 관하여 향상된 DMPK (약물 대사 및 체내동태 연구) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 무거운 동위원소로의 치환은 양호한 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여 요건 감소에서 유래하는 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다.

18F 표지 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물 및 이의 프로드러그는 일반적으로 비-동위원소 표지 시약을 손쉽게 입수할 수 있는 동위원소 표지 시약으로 대체하여, 후술하는 반응 도식 또는 실시예 및 제조예에 기재한 절차를 수행함으로써 제조할 수 있다. 또한, 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, 2H 또는 D) 로의 치환은 양호한 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여 요건 감소 또는 치료 지수 향상에서 유래하는 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다. 이 문맥에서의 중수소는 화학식 (I) 의 화합물에서의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다.

[0148] 이러한 무거운 동위원소, 상세하게는 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해서 정의될 수 있다. 본 발명의 화합물에 있어서, 특정한 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타낼 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 부위를 "H" 또는 "수소" 로서 구체적으로 지정하는 경우, 그 부위는 이의 자연의 풍부한 동위원소 조성에서 수소를 가지는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물에 있어서, 중수소 (D) 로서 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타낼 것이다.

[0149] 절대 입체화학은 Cahn Ingold Prelog R S 체계에 따라서 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S 로 명시될 수 있다. 절대 배치가 알려지지 않은 분해 화합물은, 이들이 나트륨 D 라인의 파장에서 편광면을 회전하는 방향 (오른쪽 또는 왼쪽) 에 따라서 (+) 또는 (-) 로 지정된다.

[0150] 용어 "치료적 유효량" 은, 이러한 치료가 필요한 포유동물에게 투여할 때, 하기에서 정의하는 바와 같은, 치료를 수행하는데 충분한 양을 의미한다. 치료적 유효량은 치료하고자 하는 환자 및 질환 상태, 환자의 체중과 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 다르며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0151] 용어 "치료" 또는 "치료하는" 은 하기를 포함하는, 포유동물에서의 질환의 임의의 치료를 의미한다:

[0152] (i) 질환을 예방함, 즉, 질환의 임상적 증상이 발병하지 않도록 함;

[0153] (ii) 질환을 억제함, 즉, 임상적 증상의 발병을 정지시킴; 및/또는

[0154] (iii) 질환을 완화시킴, 즉, 임상적 증상을 퇴화시킴.

[0155] 많은 경우에 있어서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해서 산성 및/또는 염기성 염을 형성할 수 있다.

- [0156] 기지의 화합물의 용어 "약학적으로 허용 가능한 염" 은 기지의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하며, 생물학적으로 또는 달리 비바람직하지 않은 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염기성 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조할 수 있다. 무기 염기에서 유래하는 염은, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘염을 포함한다. 유기 염기에서 유래하는 염은, 비제한적으로 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환 알킬 아민, 이(치환 알킬) 아민, 삼(치환 알킬) 아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환 알케닐 아민, 이(치환 알케닐) 아민, 삼(치환 알케닐) 아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬) 아민, 트리(시클로알킬) 아민, 치환 시클로알킬 아민, 이치환 시클로알킬 아민, 삼치환 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐) 아민, 트리(시클로알케닐) 아민, 치환 시클로알케닐 아민, 이치환 시클로알케닐 아민, 삼치환 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헥테로아릴 아민, 디헥테로아릴 아민, 트리헥테로아릴 아민, 헥테로시클릭 아민, 디헥테로시클릭 아민, 트리헥테로시클릭 아민, 혼합 디- 및 트리-아민과 같은 1 차, 2 차 및 3 차 아민의 염을 포함하고, 상기 아민 상의 치환기의 2 개 이상은 상이하며, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 헥테로아릴, 헥테로시클릭 등으로 이루어진 군에서 선택된다. 또한, 2 또는 3 개의 치환기가 아미노 질소와 함께 헥테로시클릭 또는 헥테로아릴기를 형성하는 아민도 포함된다.
- [0157] 적합한 아민의 구체예는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.
- [0158] 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기 및 유기산으로부터 제조할 수 있다. 무기산에서 유래하는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기산에서 유래하는 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등을 포함한다.
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같은, "약학적으로 허용 가능한 담체" 는 임의의 그리고 모든 용매, 분산매, 코팅, 항 세균제 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매체 및 작용제의 사용은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매체 및 작용제가 유효 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 조성물에서 이의 사용이 예상된다. 또한, 추가의 유효 성분이 상기 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0160] "관상동맥 질환" 또는 "심혈관계 질환" 은, 예를 들어 심부전 (울혈성 심부전, 이완성 심부전 및 수축성 심부전을 포함), 급성 심부전, 허혈, 재발성 허혈, 심근경색, 부정맥, 협심증 (운동-유발 협심증, 이형 협심증, 안정형 협심증, 불안정 협심증을 포함), 급성 관상동맥 증후군, 당뇨병 및 간혈성 파행 중 임의의 하나 이상에서 기인하는 심혈관의 질환을 의미한다.
- [0161] "간혈성 파행" 은 말초 동맥 질환과 관련된 통증을 의미한다. "말초 동맥 질환" 또는 PAD 는 폐색성 말초 혈관 질환 (PVD) 의 유형이다. PAD 는 심장 및 뇌 외부의 동맥에 영향을 미친다. PAD 의 가장 일반적인 증상은 걷고, 계단을 오르거나 운동할 때, 엉덩이, 허벅다리 또는 종아리의 경련통이다. 이 통증을 간혈성 파행이라 부른다. 간혈성 파행 증상의 목록을 작성할 때, PAD 및 PVD 를 모두 포함하는 것으로 의도된다.
- [0162] 부정맥은 임의의 비정상적인 심박수를 의미한다. 서맥은 비정상적으로 느린 심박수를 의미하며, 빈맥은 비정상적으로 빠른 심박수를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 부정맥의 치료는 심방 세동, 심방 조동, 방실 결절 회귀성 빈맥, 심방 빈맥과 같은 상심실 빈맥, 및 특발성 심실 빈맥, 심실 세동, 조기홍분 증후군 및 토르사드 드 포인트 (Torsade de Pointes, TdP) 를 포함한 심실 빈맥 (VT) 의 치료를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0163] 본원에서 기지의 기 (부분) 가 제 2 의 기에 결합하는 것으로 기재되고, 결합 부위가 명시되지 않은 경우, 기지의 기는 기지의 기의 임의의 유효한 부위에서 제 2 의 기의 임의의 유효한 부위에 결합할 수 있다. 예를 들어, 결합 부위가 명시되지 않은 "저급 알킬-치환 페닐" 은 페닐기의 임의의 유효한 부위에 결합한 저급 알킬기의 임의의 유효한 부위를 가질 수 있다. 이에 대해서, "유효한 부위" 는 기의 수소가 치환기로 대체될 수 있는 기의 부위이다.
- [0164] "약학적으로 허용 가능한" 은 약학 제제에 사용하는데 적합하고, 일반적으로 이러한 사용에 안전한 것으로 생각되며, 이러한 사용에 대해 중앙 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 공인되고, 또는 동물, 더욱 특히 사람에게 사

용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 실려있다는 것을 의미한다.

[0165] "약학적으로 허용 가능한 담체" 는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체, 본 발명의 화합물(들)과 함께 제형화 및/또는 투여되는 담체 또는 운반체를 단독으로 또는 함께 제공하는 기타 성분 또는 이들 성분의 배합물을 의미하며, 상기 모든 성분 또는 담체는 전체로서 약학적으로 허용 가능하다.

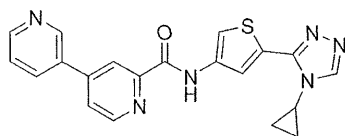
[0166] "약학적으로 허용 가능한 염" 은 원하는 약물학적 활성을 강화할 수 있는 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 무기 또는 유기산으로 형성된 산 부가염, 금속염 및 아민염을 포함한다. 무기산으로 형성된 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산과의 염을 포함한다. 유기산으로 형성된 산 부가염의 예는 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 헵탄산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, o-(4-히드록시-벤조일)-벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄-술폰산, 벤젠술폰산, p-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, p-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸-비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코-헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-나프토)산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸-아세트산, 3 차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시-나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤콘산과의 염을 포함한다. 금속염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 철 및 아연 이온과의 염을 포함한다. 아민염의 예는 카르복실산과의 염을 형성하기에 충분히 강한 암모니아 및 유기 질소 염기와의 염을 포함한다.

[0167] "프로드러그" 는 생체내 투여시, 하나 이상의 단계 또는 공정에 의해 대사되거나, 또는 그렇지 않으면 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 프로드러그를 제조하기 위해서는, 약학적 활성 화합물을, 상기 활성 화합물이 대사 공정에 의해 재생되도록 개질시킨다. 프로드러그는 부작용 또는 독성을 차단하고, 약물의 맛을 향상시키며, 또는 약물의 다른 특성 또는 성질을 변화시키기 위해서, 약물의 대사 안정성 또는 운반 특성을 변화시키도록 계획될 수 있다. 약력학적 공정 및 생체내 약물 대사의 지식에 의해서, 당업자는, 일단 약학적 활성 화합물이 알려지면, 그 화합물의 프로드러그를 계획할 수 있다 (예를 들어, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392 참조).

[0168] "다형체" 는 고체 상태의 화합물의 분자의 2 가지 이상의 상이한 배열의 가능성에서 유래하는, 화합물의 상이한 결정 형태를 의미한다. 기지의 화합물의 다형체는 결정 구조는 상이하지만, 액체 또는 증기 상태는 동일할 것이다. 기지의 물질의 상이한 다형체 형태는 용해도와 해리도, 순밀도, 결정 모양, 압축 거동, 유동성 및/또는 고체 상태 안정성과 같은 하나 이상의 물성이 서로 상이할 수 있다.

[0169] 명명법

[0170] 본 발명의 화합물의 명칭은 ChemBioDraw Ultra 11 을 이용하여 부여된다. 다른 화합물 또는 라디칼은 일반 명, 또는 체계적 또는 비-체계적 명칭으로 명명될 수 있다. 본 발명의 화합물의 명명 및 번호매김은 N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사미드로 명명되는 대표적인 하기 화학식 (I) 의 화합물로 설명된다.



[0171]

[0172] 병용 요법

[0173] ASK1 저해제의 투여에 의해 급성 심혈관계 질환 사례를 치료하는 관상동맥 환자는 종종 다른 치료제로의 치료로부터 이점을 얻는 질환 또는 이상을 나타낸다. 이들 질환 또는 이상은 심혈관성일 수 있거나, 또는 폐장애, 대사 장애, 위장 장애 등과 관련이 있을 수 있다. 또한, ASK1 저해제의 투여에 의해 급성 심혈관계 질환 사례를 치료하는 일부 관상동맥 환자는 항생제, 진통제 및/또는 항우울제 및 항불안제인 치료제로의 치료로부터 이점을 얻을 수 있는 이상을 나타낸다.

[0174] ASK1 저해제와 다른 치료제와의 병용 치료로부터 이점을 얻을 수 있는 심혈관 관련 질환 또는 이상은 비제한적으로, 안정형 협심증, 불안정 협심증 (UA), 운동-유발 협심증, 이형 협심증을 포함한 협심증, 부정맥, 간혈성 파행, 비-STE 심근경색 (NSTEMI) 을 포함한 심근경색, 울혈성 (또는 만성) 심부전, 급성 심부전을 포함한 심부전 또는 재발성 허혈을 포함한다.

- [0175] 심혈관 관련 질환 또는 이상의 치료에 적합한 치료제는 항협심증제, 심부전제, 항혈전제, 항부정맥제, 고혈압치료제 및 지질 강하제를 포함한다.
- [0176] ASK1 저해제와 심혈관 관련 이상의 치료에 적합한 치료제와의 병용 투여는 환자가 현재 받고 있는 관리 요법의 기준을 향상시킨다.
- [0177] 항협심증제는 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제 및 질산염을 포함한다. 베타 차단제는 심박수 감소 및 보다 덜 활발한 심장 수축을 야기하는 작업량을 감소시켜 심장의 산소 요구량을 감소시킨다. 베타-차단제의 예는 아세부톨롤 (Sectral), 아테놀롤 (Tenormin), 메탁솔롤 (Kerlone), 비소프롤롤/히드로클로로티아지드 (Ziac), 비소프롤롤 (Zebeta), 카르테올롤 (Cartrol), 에스몰롤 (Brevibloc), 라베탈롤 (Normodyne, Trandate), 메토프롤롤 (Lopressor, Toprol XL), 나돌롤 (Corgard), 프로프라놀롤 (Inderal), 소탈롤 (Betapace) 및 티몰롤 (Blocadren) 을 포함한다.
- [0178] 질산염은 동맥 및 정맥을 확장시켜 관상동맥 혈류를 증가시키고, 혈압을 저하시킨다. 질산염의 예는 니트로글리세린, 질산염 패치, 이소소르비드 이질산염 및 이소소르비드-5-일질산염을 포함한다.
- [0179] 칼슘 통로 차단제는 심장 세포 및 혈관으로의 칼슘의 정상적인 유동을 막아 혈관을 이완시킴으로써, 심장으로의 혈액 및 산소의 공급을 증가시킨다. 칼슘 통로 차단제의 예는 암로디핀 (Norvasc, Lotrel), 베프리딜 (Vascor), 딜티아젠펜 (Cardizem, Tiazac), 펠로디핀 (Plendil), 니페디핀 (Adalat, Procardia), 니모디핀 (Nimotop), 니솔디핀 (Sular), 베라파밀 (Calan, Isoptin, Verelan) 및 니카르디핀을 포함한다.
- [0180] 심부전의 치료에 사용되는 치료제는 이뇨제, ACE 저해제, 혈관확장제 및 강심 글리코시드를 포함한다. 이뇨제는 조직내의 과량의 유체 및 순환을 제거하여 심부전의 여러가지 증상을 완화시킨다. 이뇨제의 예는 히드로클로로티아지드, 메톨라존 (Zaroxolyn), 푸로세미드 (Lasix), 부메타니드 (Bumex), 스피로놀락톤 (Aldactone) 및 에플레레논 (Inspra) 을 포함한다.
- [0181] 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제는 혈관을 팽창시키고 혈류에 대한 저항을 감소시켜, 심장에 대한 작업량을 감소시킨다. ACE 저해제의 예는 베나제프릴 (Lotensin), 캅토프릴 (Capoten), 에날라프릴 (Vasotec), 포시노프릴 (Monopril), 리시노프릴 (Prinivil, Zestril), 모엑시프릴 (Univasc), 페린도프릴 (Aceaon), 퀴나프릴 (Accupril), 라미프릴 (Altace) 및 트란돌라프릴 (Mavik) 을 포함한다.
- [0182] 혈관확장제는 혈관을 이완시키고 팽창시켜, 혈관에 대한 압력을 감소시킨다. 혈관확장제의 예는 히드랄라진, 디아족시드, 프라조신, 클로니딘 및 메틸도파를 포함한다. ACE 저해제, 질산염, 칼슘 통로 활성화제 및 칼슘 통로 차단제도 혈관확장제로서 작용한다.
- [0183] 강심 글리코시드는 심장의 수축력을 증가시키는 화합물이다. 이들 화합물은 심장의 펌핑능을 강화시키고, 불규칙한 심장박동 활성을 개선시킨다. 강심 글리코시드의 예는 디기탈리스, 디곡신 및 디기톡신을 포함한다.
- [0184] 항혈전제는 혈액의 응고능을 저해한다. 3 가지 주요한 유형의 항혈전제 - 혈소판 저해제, 항응고제 및 혈전용해제가 있다.
- [0185] 혈소판 저해제는 혈소판의 응고 활성을 저해하여, 동맥에서의 응고를 감소시킨다. 혈소판 저해제의 예는 아세틸살리실산 (아스피린), 티클로피딘, 클로피도그렐 (plavix), 디피리다몰, 실로스타졸, 페르산틴 술핀피라존, 디피리다몰, 인도메타신 및 당단백질 11b/111a 저해제, 예를 들어 압식시마브, 티로피반 및 에프티피바티드 (Integrelin) 를 포함한다. 또한, 베타 차단제 및 칼슘 통로 차단제도 혈소판-저해 효과를 가진다.
- [0186] 항응고제는 혈병이 크게 성장하는 것을 방지하며, 새로운 혈병의 형성을 예방한다. 항응고제의 예는 비발리루딘 (Angiomax), 와파린 (Coumadin), 비분별 헤파린, 저분자량 헤파린, 다나파로이드, 레피루딘 및 아르가트로반을 포함한다.
- [0187] 혈전용해제는 존재하는 혈병을 파괴하는 작용을 한다. 혈전용해제의 예는 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 및 테넥테플라아제 (TNK), 및 조직 플라스미노겐 활성화제 (t-PA) 를 포함한다.
- [0188] 항부정맥제는 심장 박동수 및 율동의 장애를 치료하는데 사용된다. 항부정맥제의 예는 아미오다론, 퀴니딘, 프로카인아미드, 리도카인 및 프로파페논을 포함한다. 또한, 강심 글리코시드 및 베타 차단제도 항부정맥제로서 사용된다.
- [0189] 고혈압치료제는 혈압이 정상보다 지속적으로 높은 상태인 고혈압을 치료하는데 사용된다. 고혈압은 울혈성

심부전, 아테롬성동맥경화증 및 혈병 형성을 포함한 여러가지 양상의 심혈관계 질환과 관련이 있다.

- [0190] 고혈압치료제의 예는 프라조신 (Minipress), 독사조신 메실레이트 (Cardura), 프라조신 히드로클로라이드 (Minipress), 프라조신, 폴리타아지드 (Minizide) 및 테라조신 히드로클로라이드 (Hytrin) 와 같은 알파-1-아드레날린성 길항제; 프로프라놀롤 (Inderal), 나돌롤 (Corgard), 티몰롤 (Blocadren), 메토프롤롤 (Lopressor) 및 펜돌롤 (Visken) 과 같은 베타-아드레날린성 길항제; 클로니딘 히드로클로라이드 (Catapres), 클로니딘 히드로클로라이드 및 클로르탈리돈 (Clorpres, Combipres), 구아나벤즈 아세테이트 (Wytensin), 구안파신 히드로클로라이드 (Tenex), 메틸도파 (Aldomet), 메틸도파 및 클로로티아지드 (Aldoclor), 메틸도파 및 히드로클로로티아지드 (Aldoril) 와 같은 중추 알파-아드레날린수용체 작용제; 라베탈롤 (Normodyne, Trandate), 카르베딜롤 (Coreg) 과 같은 조합 알파/베타-아드레날린성 길항제; 구아네티딘 (Ismelin), 레세르핀 (Serpasil) 과 같은 아드레날린성 신경 차단제; 클로니딘 (Catapres), 메틸도파 (Aldomet), 구아나벤즈 (Wytensin) 와 같은 중추 신경계-작용 항고혈압제; 항-안지오텐신 II 제; 페린도프릴 (Aceon), 캅토프릴 (Capoten), 에날라프릴 (Vasotec), 리시노프릴 (Prinivil, Zestril) 과 같은 ACE 저해제; 칸데사르탄 (Atacand), 에프로사르탄 (Teveten), 이르베사르탄 (Avapro), 로사르탄 (Cozaar), 텔미사르탄 (Micardis), 발사르탄 (Diovan) 과 같은 안지오텐신-II 수용체 길항제; 베라파밀 (Calan, Isoptin), 딜티아젠펜 (Cardizem), 니페디핀 (Adalat, Procardia) 과 같은 칼슘 통로 차단제; 이노제; 니트로프루시드 (Nipride), 디아족시드 (Hyperstat IV), 히드랄라진 (Apresoline), 미녹시딜 (Loniten), 베라파밀과 같은 직접 혈관확장제; 및 아프리칼림, 비마칼림, 크로마칼림, 에마칼림, 니코란딜 및 피나시딜과 같은 칼륨 통로 활성화제를 포함한다.
- [0191] 지질 강하제는 혈액중에 존재하는 콜레스테롤 또는 지방당의 양을 감소시키는데 사용된다. 지질 강하제의 예는 베자피브레이트 (Bezafip), 시프로피브레이트 (Mofalim), 및 아토르바스타틴 (Lipitor), 플루바스타틴 (Lescol), 로바스타틴 (Mevacor, Altacor), 메바스타틴, 피타바스타틴 (Livalo, Pitava), 프라바스타틴 (Lipostat), 로수바스타틴 (Crestor) 및 심바스타틴 (Zocor) 과 같은 스타틴을 포함한다.
- [0192] ASK1 저해제가 필요한 환자는 종종 대사 장애, 폐 장애, 말초 혈관 장애 또는 위장 장애 중 하나 이상과 같은 2차적인 의학적 이상으로 고통받고 있다. 이러한 환자는 본 발명의 화합물을 하나 이상의 치료제와 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는 병용 요법의 치료로부터 이점을 얻을 수 있다.
- [0193] 폐 장애는 폐와 관련된 임의의 질환 또는 이상을 의미한다. 폐 장애의 예는 비제한적으로, 천식, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 기관지염 및 폐기종을 포함한다.
- [0194] 폐 장애의 치료에 사용되는 치료제의 예는 베타2 작용제 및 항콜린제를 포함한 기관지확장제, 코르티코스테로이드 및 전해질 공급제를 포함한다. 폐 장애의 치료에 사용되는 치료제의 구체예는 에피네프린, 테르부탈린 (Brethaire, Bricanyl), 알부테롤 (Proventil), 살메테롤 (Serevent, Serevent Diskus), 테오필린, 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent), 티오토로피움 (Spiriva), 메틸프레드니솔론 (Solu-Medrol, Medrol), 마그네슘 및 칼륨을 포함한다.
- [0195] 대사 장애의 예는 비제한적으로, I 형 및 II 형 당뇨병을 포함한 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 비만, 당불내성, 고혈압, 상승된 혈청 콜레스테롤 및 상승된 트리글리세리드를 포함한다.
- [0196] 대사 장애의 치료에 사용되는 치료제의 예는 상기 "심혈관 제제 병용 요법" 에서 기술한 바와 같은 고혈압치료제 및 지질 강하제를 포함한다. 대사 장애의 치료에 사용되는 또다른 치료제는 인슐린, 술폰닐우레아, 비구아니드, 알파-글루코시다아제 저해제 및 인크레틴 유사제를 포함한다.
- [0197] 말초 혈관 장애는, 예를 들어 내부 기관, 팔 및 다리에 혈액을 공급하는 동맥이 아테롬성동맥경화증의 결과로서 완전히 또는 부분적으로 막히게 될 때 발생하는 이상인 말초 동맥 질환 (PAD) 을 포함한, 심장 및 뇌의 바깥에 위치한 혈관 (동맥 및 정맥) 과 관련이 있는 장애이다.
- [0198] 위장 장애는 위장관과 관련된 질환 및 이상을 의미한다. 위장 장애의 예는 위식도 역류 질환 (GERD), 염증성 장 질환 (IBD), 위장염, 위염 및 소화성 궤양 질환, 및 췌장염을 포함한다.
- [0199] 위장 장애의 치료에 사용되는 치료제의 예는 판토프라졸 (Protonix), 란소프라졸 (Prevacid), 에소메프라졸 (Nexium), 오메프라졸 (Prilosec), 라베프라졸과 같은 프로톤 분출 저해제; 시메티딘 (Tagamet), 라니티딘 (Zantac), 파모티딘 (Pepcid), 니자티딘 (Axid) 과 같은 H2 차단제; 미소프로스톨 (Cytotec) 과 같은 프로스타글란딘; 수크랄페이트; 및 제산제를 포함한다.
- [0200] 급성 관상동맥 질환 사례를 제공하는 환자는 항생제, 진통제, 항우울제 및 항불안제인 치료제(들)를 라놀라진과

조합하여 투여하는 것으로부터 이점을 얻는 이상을 나타낼 수 있다.

[0201] 항생제는 세균 및 균류를 모두 포함한 미생물을 죽이거나 성장을 멈추게 하는 치료제이다. 항생제의 예는 페니실린 (amoxicillin), 세파졸린, 세푸록심, 세파드록실 (Duricef), 세팔렉신 (Keflex), 세프라딘 (Velosef), 세파클로르 (Ceclo), 세푸록심 악스텔 (Ceftin), 세프프로질 (Cefzil), 로라카르베프 (Lorabid), 세픽심 (Suprax), 세프도독심 프록세틸 (Vantin), 세프티부텐 (Cedax), 세프디니르 (Omnicef), 세프트리악손 (Rocephin) 과 같은 세팔로스포린, 카르바페넴 및 모노박탐을 포함한 β -락탐 항생제; 테트라사이클린과 같은 테트라사이클린 항생제; 에리트로마이신과 같은 매크로라이드 항생제; 겐타마이신, 토브라마이신, 아미카신과 같은 아미노글리코사이드 항생제; 시프로플록사신과 같은 퀴놀론 항생제; 반코마이신, 스트렙토그라민, 폴리믹신과 같은 시클릭 펩티드 항생제; 클린다마이신과 같은 린코사미드 항생제; 리네졸리드와 같은 옥사졸리딘 항생제; 및 술피속사졸과 같은 술피 항생제를 포함한다.

[0202] 진통제는 통증을 완화시키는데 사용되는 치료제이다. 진통제의 예는 아편제 및 모르핀유사작용제, 예를 들어 펜타닐 및 모르핀; 파라세타몰; NSAID 및 COX-2 저해제를 포함한다.

[0203] 항우울제 및 항불안제는 불안 장애, 우울증을 치료하는데 사용되는 제제, 및 진정제 및 안정제로서 사용되는 것들을 포함한다. 항우울제 및 항불안제의 예는 디아제팜, 로라제팜 및 미다졸람과 같은 벤조디아제핀; 엔조디아제핀; 바르비투레이트; 글루테티미드; 클로랄 수화물; 메프로바메이트; 세르트랄린 (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); 에스시탈로프람 (Lexapro, Cipralext); 플루옥세틴 (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); 벤라팍신 (Effexor XR, Efexor); 시탈로프람 (Celexa, Cipramil, Talohexane); 파록세틴 (Paxil, Seroxat, Aropax); 트라조돈 (Desyrel); 아미트리프틸린 (Elavil); 및 부프로피온 (Wellbutrin, Zyban) 을 포함한다.

[0204] 약학 조성물 및 투여

[0205] 본 발명에 의해서 제공되는 화합물은 통상적으로 약학 조성물의 형태로 투여된다. 그러므로, 본 발명은 유효 성분으로서, 상기 기술한 화합물의 하나 이상, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 불활성 고정 희석제 및 충전제를 포함한 담체, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한 희석제, 침투 증진제, 용해보조제 및 보조제를 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 이 약학 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약학 기술분야에서 충분히 공지된 방법으로 제조된다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds. 참조).

[0206] 상기 약학 조성물은 예를 들어 본원에 참고로 포함되는 특허 및 특허 출원에 기재된 바와 같은, 직장, 구강, 비강 및 경피 경로를 포함한, 유사한 용도를 갖는 제제의 용인된 투여 방식중 임의의 방식으로, 동맥 주사, 정맥, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 예를 들어 스텐트와 같은 함침 또는 코팅된 기구, 또는 동맥-삽입 원통형 폴리머를 통해서 단일 또는 다중 투약으로 투여할 수 있다.

[0207] 한가지 투여 방식은 특히 주사에 의한 비경구 투여이다. 본 발명의 신규 조성물을 혼입시킬 수 있는 주사 투여용 형태는 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 낙화생유, 및 또한 엘릭시르제, 만니톨, 텍스트로오스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 운반체를 갖는 수성 또는 유성 현탁액 또는 유화액을 포함한다. 식염수 중의 수용액도 통상적으로 주사용으로 사용되지만, 본 발명의 문맥에서는 덜 바람직하다. 또한, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적합한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체 및 식물유도 사용할 수 있다. 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해서 적절한 유동성을 유지시킬 수 있다. 여러가지 항세균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해서 미생물의 활동을 대략적으로 예방할 수 있다.

[0208] 멸균 주사액은 요구량의 본 발명에 따른 화합물을, 필요에 따라서 상기 열거한 여러가지 다른 성분과 함께 적절한 용매에 혼입시킨 후, 여과 멸균시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 여러가지 멸균 유효 성분을, 염기성 분산매 및 상기 열거한 것들로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 운반체에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사액 제조용 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이전의 멸균 여과액으로부터 유효 성분 및 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 산출하는 진공-건조 및 동결-건조 기법이다.

[0209] 경구 투여는 본 발명에 따른 화합물의 또다른 투여 경로이다. 이 투여는 캡슐 또는 장용성 코팅정 등에 의해 실행할 수 있다. 본원에 기술한 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제조에 있어서, 유효 성

본은 통상적으로 부형제로 희석시키고/거나 캡슐, 봉지, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 상기 담체내에 넣는다. 부형제가 희석제로서 기능하는 경우, 이는 유효 성분용 운반체, 담체 또는 매질로서 작용하는 고형, 반-고형 또는 액상 물질 (상기와 같음) 의 형태일 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 환약, 분말, 캔디, 사체, 교감, 엘릭시르제, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체인 것 또는 액체 매질중의 것), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.

[0210] 적합한 부형제의 몇가지 예는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아라비아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸드, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 상기 제형은 추가로 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 방부제; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0211] 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여한 후에 유효 성분을 신속, 지속 또는 지연 방출하도록 제형화할 수 있다. 경구 투여용의 방출 제어형 약물 전달 시스템은 중합체-코팅 저장기 또는 약물-중합체 매트릭스 제형을 함유하는 삼투 분출 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 이 방출 제어형 시스템의 예는 미국 특허 제 3,845,770 호; 제 4,326,525 호; 제 4,902,514 호; 및 제 5,616,345 호에 제시되어 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 또다른 제형은 경피적 전달체 ("패치") 를 채용한다. 이러한 경피적 패치를 사용하여, 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 비연속적으로 주입할 수 있다. 약학 제제의 전달을 위한 경피적 패치의 구성 및 용도는 당업계에 충분히 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,023,252 호, 제 4,992,445 호 및 제 5,001,139 호를 참조한다. 이러한 패치는 약학 제제의 연속, 맥동 또는 요구적 전달용으로 구성될 수 있다.

[0212] 상기 조성물은 바람직하게는 단위 투약 형태로 제형화된다. 용어 "단위 투약 형태" 는 사람 피험자 및 다른 포유동물에 대한 단일 투약물로서 적합한 물리적으로 분리된 단위체를 의미하며, 상기 각 단위체는 원하는 치료 효과를 나타내기 위해 예측되는 소정량의 활성 물질을 적합한 약학적 부형제와 함께 함유한다 (예, 정제, 캡슐, 앰플). 상기 화합물은 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여의 경우, 각 투약 단위체는 본원에 기재한 화합물을 1 mg 내지 2 g 함유하며, 비경구 투여의 경우는, 바람직하게는 본원에 기재한 화합물을 0.1 내지 700 mg 함유한다. 그러나, 상기 화합물의 실제 투여량은 통상적으로 치료하고자 하는 상태, 선택되는 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 이의 상대적인 활성, 개개의 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황을 고려하여, 의사가 결정할 것이라고 생각될 것이다.

[0213] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해서는, 주요한 유효 성분을 약학적 부형제와 혼합하여, 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고형 예비제형화 조성물을 형성시킨다. 이들 예비제형화 조성물을 균질하다고 언급하는 경우는, 상기 조성물이 정제, 환약 및 캡슐과 같은 동등 효과의 단위 투약 형태로 손쉽게 세분화될 수 있도록, 유효 성분이 조성물 전체에 고르게 분산되어 있다는 것을 의미한다.

[0214] 본 발명의 정제 또는 환약은 장기 작용의 이점을 주는 투약 형태를 제공하거나 또는 산으로부터 위의 상태를 보호하도록, 코팅되거나 또는 다르게는 혼합될 수 있다. 예를 들어, 상기 정제 또는 환약은 내부 투약 성분 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자를 감싸고 있는 형태이다. 상기 2 가지 성분은 위에서의 붕괴를 저지하고, 내부 성분이 십이지장으로 온전하게 지나가게 하거나, 또는 방출을 지연시키는 기능을 하는 장용성 층에 의해 분리될 수 있다. 이러한 장용성 층 또는 코팅용으로는 여러가지 물질이 사용될 수 있으며, 상기 물질은 다수의 중합체성 산, 및 이러한 중합체성 산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물을 포함한다.

[0215] 흡입 또는 취입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액상 또는 고형 조성물은 상기 기술한 바와 같은, 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 국소 또는 전신적 효과를 위해서, 입 또는 코의 호흡기 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체를 이용하여 분무할 수 있다. 분무액은 분무 장치로부터 직접 흡입할 수 있거나, 또는 분무 장치를 페이스마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착할 수 있다. 상기 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 상기 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구적으로 또는 코로 투여할 수 있다.

[0216] 화학식 I 의 화합물의 합성

[0217] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 방법 및 본원에 제공된 기재내용으로부터 자명할 이의 관례적인 변경, 및 당 업계에 충분히 공지되어 있는 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 본원의 교시 외에도, 통상적이고 충분히 공지된 합성 방법을 이용할 수 있다. 본원에 기재된 전형적인 화합물, 예를 들어 하나 이상의 화학식 (I) 로 묘사한 구조를 갖는 화합물의 합성은 하기 실시예에 기재한 바와 같이 달성할 수 있다. 사용하는 경우, 시약은, 예를 들어 Sigma Aldrich 또는 다른 화학 공급사로부터 상업적으로 구입할 수 있다.

[0218] 일반적인 합성:

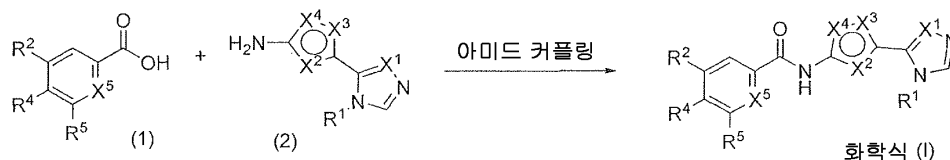
[0219] 본 발명에 따른 화합물의 전형적인 구현에는 후술하는 일반적인 반응 도식을 이용하여 합성할 수 있다. 이러한 일반적인 반응 도식은 출발 물질을 상응하게 상이한 생성물을 형성하는 유사한 구조를 갖는 다른 물질로 치환함으로써 변경할 수 있다는 것은, 본원에 제시된 기재내용으로부터 자명할 것이다. 어떻게 출발 물질을 변경하여 상응하는 생성물을 제공할 수 있는지의 다수의 예를 제공하기 위해서 합성의 설명이 뒤따른다. 치환기 군이 정의된 원하는 생성물이 주어지면, 필수적인 출발 물질은 일반적으로 조사에 의해서 결정할 수 있다. 출발 물질은 전형적으로 상업적 출처로부터 수득되거나 또는 공개된 방법을 이용하여 합성된다. 본 발명의 구현예인 화합물을 합성하는 경우, 합성하고자 하는 화합물의 구조를 검사하면, 각 치환기 군을 확인할 수 있을 것이다. 최종 생성물을 확인하면, 일반적으로 본원의 실시예에 제시한 간단한 검사 과정에 의해서, 필수적인 출발 물질을 명확히 확인할 수 있을 것이다.

[0220] 합성 반응 파라미터

[0221] 용어 "용매", "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매" 는 이들에 관하여 기술되는 반응 조건하에서 불활성인 용매 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 ("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함) 를 의미한다. 다르게 정의하지 않는 한, 본 발명의 반응에 사용되는 용매는 불활성 유기 용매이며, 반응은 불활성 기체, 바람직하게는 질소하에서 수행된다.

[0222] 화학식 (I) 의 화합물의 한가지 제조 방법을 하기 반응 도식 I 에 나타낸다.

[0223] 반응 도식 I



[0224]

[0225] 화학식 (1) 의 카르복실산을 아미드 형성에 적합한 조건하에서 화학식 (2) 의 아민과 반응시킨다 (예를 들어, Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467 참조). 예를 들어, 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중의 화학식 (1) 및 화학식 (2) 의 화합물의 혼합물에 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 염기, 전형적으로 N-메틸 모르폴린을 첨가하고, 혼합물을 대략 실온에서 약 1-12 시간 동안 유지시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단, 예를 들어 여과에 의해 화학식 (I) 의 생성물을 분리시킨다.

[0226] 대안적으로는, 상기 (1) 과 N-메틸이미다졸 및 염기, 예를 들어 N-메틸모르폴린의 혼합물을 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서 상기 (2) 와 반응시킴으로써 반응을 수행할 수 있다.

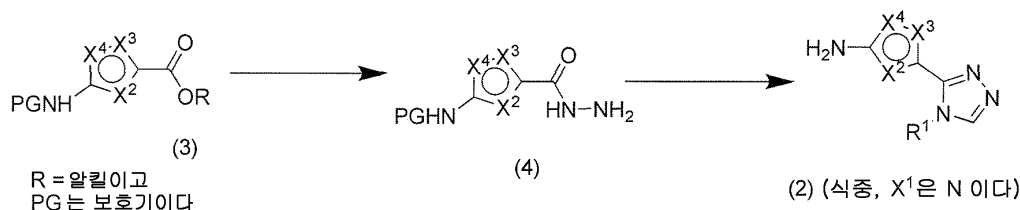
[0227] 대안적으로는, 먼저 화학식 (1) 의 카르복실산을, 예를 들어 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 함께 산 할로젠화물, 예를 들어 산 염화물로 전환시키고, 염기, 예를 들어 디메틸아미노피리딘의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 화학식 (2) 의 아민과 반응시킨다. 일반적으로는, 화학식 (1) 의 카르복실산을 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 산 염화물로 전환시킨다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 잔류물을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄에 용해시키고, 염기, 예를 들어 디메틸아미노피리딘의 존재하에서 화학식 (2) 의 아민과 반응시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (I) 의 생성물을 분리시킨다.

[0228] 화학식 (2) 의 화합물의 제조

[0229] 화학식 (2) 의 아민은 시판되거나 또는 당업계에 충분히 공지된 수단에 의해 제조된다. X¹ 이 질소인 화학

식 (2) 의 화합물의 한가지 제조예를 하기 반응 도식 IA 에 나타낸다.

반응 도식 IA



단계 1 - 화학식 (4) 의 화합물의 제조

일반적으로, 화학식 (3) 의 보호 아미노 에스테르를 양성자성 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 히드라진 수화물과 반응시킨다. 반응은 약 50-90 °C 의 온도에서 약 1-5 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (4) 의 생성물을 분리시킨다.

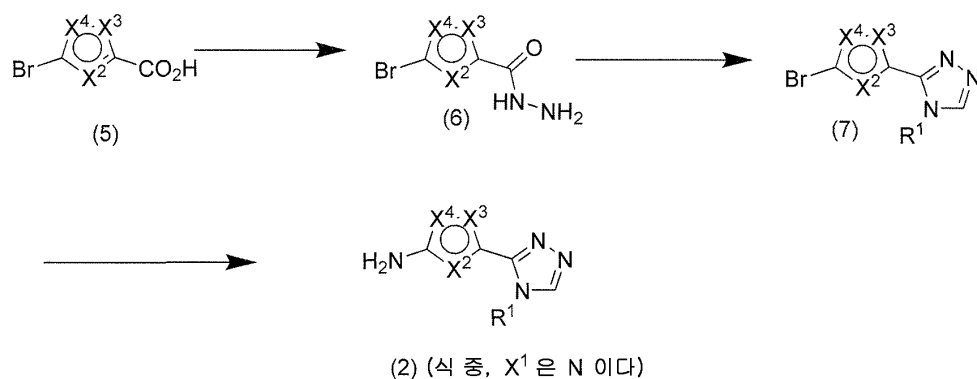
단계 2 - 화학식 (2) 의 화합물의 제조

화학식 (4) 의 화합물을 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중에서, 화학식 R¹NHCHO 의 포름아미드와 함께 화학식 R¹NH₂ 의 아민이 있는 밀봉형 플라스크에 넣는다. 이 밀봉 플라스크를 약 100 °C 에서 약 24 시간 동안 가열한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단, 예를 들어 플래시 크로마토그래피에 의해 화학식 (2) 의 생성물을 분리시킨다.

그 후, 생성물을 수소 분위기하에서 팔라듐 촉매로 환원시켜 보호기를 제거한다. 반응은 양성자성 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 약 1-2 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (2) 의 생성물을 분리시킨다.

X¹ 이 질소인 화학식 (2) 의 화합물의 또다른 제조예를 하기 반응 도식 IB 에 나타낸다.

반응 도식 IB



단계 1 - 화학식 (6) 의 화합물의 제조

양성자성 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중의 화학식 (5) 의 브로모카르복실산 및 티오닐 클로라이드의 혼합물을 약 1-6 시간 동안 환류시킨다. 그 후, 농축 반응 잔류물을 에탄올 및 히드라진 수화물에 현탁시키고, 약 1-3 시간 동안 환류시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (6) 의 생성물을 분리시킨다.

단계 2 - 화학식 (7) 의 화합물의 제조

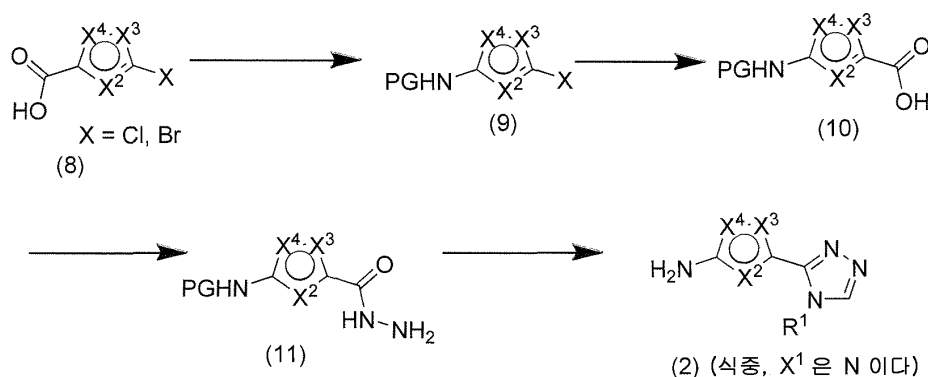
불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중의 화학식 (6) 의 아실 히드라이드 화합물에 N,N-디메틸포름아미드/N,N-디메틸아세트아미드 착물을 첨가하고, 혼합물을 1-10 분간 교반한다. 이 반응 혼합물에, 산, 예를 들어 아세트산의 존재하에서 화학식 R¹NH₂ 의 아민을 첨가하고, 용액을 극초단파 반응기에서 약 10-90 분간 약 60-160 °C 에서 가열한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (7) 의 생성물을 분리시키고, 다음 단계에서 사용한다.

[0244] 단계 3 - 화학식 (2) 의 화합물의 제조

[0245] 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중의 화학식 (7) 의 화합물 및 구리 촉매, 예를 들어 $\text{Cu}(\text{acac})_2$, 및 탄산세슘의 혼합물에 펜타디온 및 염기, 예를 들어 수산화암모늄을 첨가한다. 이 혼합물을 극초단파 용기에 넣고, 약 60-100 °C 에서 약 1-8 시간 동안 가열한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 방법에 의해 화학식 (2) 의 생성물을 분리시킨다.

[0246] X^1 이 질소인 화학식 (2) 의 화합물의 또다른 제조예를 하기 반응 도식 ID 에 나타낸다.

[0247] 반응 도식 ID



(2) (식중, X^1 은 N 이다)

[0248]

[0249] 단계 1 - 화학식 (9) 의 화합물의 제조

[0250] 화학식 (8) 의 카르복실산을 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 및 알코올의 혼합물 중에서, 디페닐포스포릴아지드로 처리하고 (Curtius 반응), 수득된 화학식 (9) 의 보호 아민 (PG 는 사용된 알코올에 대한 보호기이다) 을 통상적인 수단에 의해 분리시킨다.

[0251] 단계 2 - 화학식 (10) 의 화합물의 제조

[0252] 화학식 (9) 의 보호 아민을 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서, 염기, 예를 들어 n-부틸 리튬 또는 리튬 디이소프로필아미드, 이어서 이산화탄소로 처리한다. 반응이 완료되면, 통상적인 방법에 의해 화학식 (10) 의 카르복실산을 분리시킨다.

[0253] 단계 3 - 화학식 (11) 의 화합물의 제조

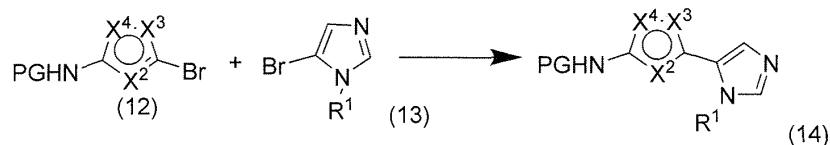
[0254] 양성자성 용매, 예를 들어 메탄올 중의 카르복실산 (10) 및 티오닐 클로라이드의 혼합물을 약 1-6 시간 동안 환류시킨다. 그 후, 농축 반응 잔류물을 에탄올에 현탁시키고, 히드라진 수화물을 첨가하고, 혼합물을 약 1-3 시간 동안 환류시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (11) 의 생성물을 분리시킨다.

[0255] 단계 3 - 화학식 (2) 의 화합물의 제조

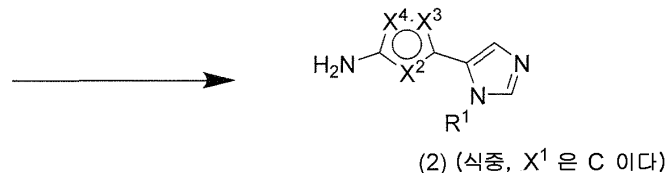
[0256] 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중의 화학식 (11) 의 아실 히드라이드 화합물에 N,N-디메틸포름아미드/N,N-디메틸아세트아미드 착물을 첨가하고, 1-10 분간 교반한다. 이 반응 혼합물에, 산, 예를 들어 아세트산의 존재 하에서 화학식 $R^1\text{NH}_2$ 의 아민을 첨가하고, 극초단파 반응기에서 약 10-90 분간 약 150 °C 에서 가열한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 정제 수단에 의해 화학식 (2) 의 생성물을 분리시킨다.

[0257] X^1 이 탄소인 화학식 (2) 의 화합물의 한가지 제조예를 하기 반응 도식 IE 에 나타낸다.

[0258] 반응 도식 IE



PG는 보호기이다



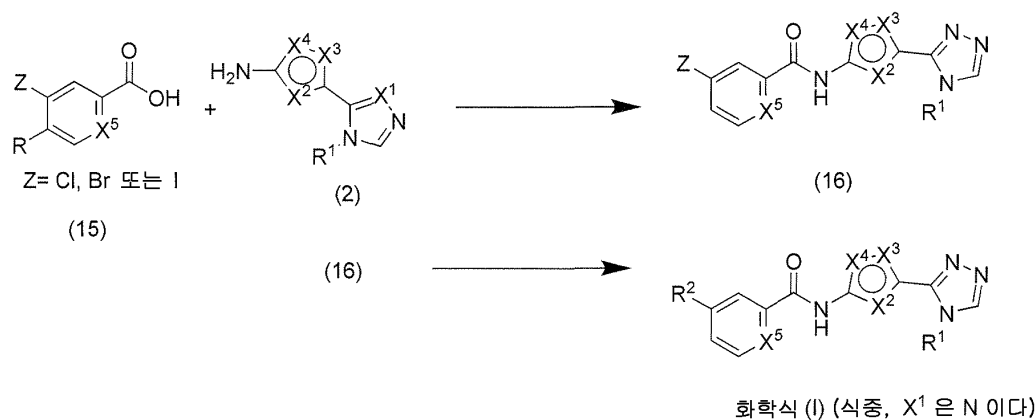
[0259]

[0260] 단계 1 - 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0261] 화학식 (13)의 이미다졸 유도체 화합물의 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 용액에, 약 -50 °C 내지 -80 °C 에서 염기, 예를 들어 n-부틸 리튬을 첨가한다. 이 온도에서 약 10-60 분간 반응을 유지시킨 후, 브롬화아연의 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 용액을 첨가하고, 혼합물을 대략 실온으로 약 2-3 시간 동안 승온시킨다. 팔라듐 착물 촉매, 예를 들어 Pd(PPh₃)₄의 존재하에서, 화학식 (12)의 화합물의 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 용액을 첨가하고, 혼합물을 약 10-24 시간 동안 교반한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (1)의 생성물을 분리시키고, 탈보호시키고, 정제하여, X¹이 탄소인 화학식 (2)의 화합물을 산출한다.

[0262] 화학식 (I)의 화합물의 대안적 제조를 하기 반응 도식 II에 나타낸다.

[0263] 반응 도식 II



[0264]

[0265] 단계 1 - 화학식 (16)의 화합물의 제조

[0266] Z가 할로젠, 예를 들어 클로로, 브로모 또는 요오도인 화학식 (15)의 카르복실산을, 상기 반응 도식 I에 기재한 것과 동일한 방식으로 화학식 (2)의 아민과 반응시켜 화학식 (16)의 화합물을 산출한다.

[0267] 단계 2 - X¹이 N인 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0268] 이어서, 화학식 (16)의 화합물을, 팔라듐 할라이드 유도체의 포스핀 리간드, 예를 들어 dppf(Pd)Cl₂ (디페닐포스핀페로센 팔라듐 클로라이드) 및 순환 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재하에서, R²의 보론산 유도체, 예를 들어 3-피리딘 보론산과 반응시킨다. 반응은 전형적으로 불활성 용매의 혼합물, 예를 들어 톨루엔, 물 및 에탄올의 혼합물 중에서, 약 1-4 시간 동안 약 60-100 °C 에서 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단, 예를 들어 역상 HPLC에 의해 화학식 (I)의 생성물을 분리시킨다.

[0269] R²가 비방향족 고리인 화학식 (I)의 화합물은, Z를 친핵체, 예를 들어 아민, 특히 시클릭 아민, 또는 알코올 또는 티올 유도체로 치환시킴으로써 제조할 수 있다. 전형적으로, 친핵체가 아민인 경우, 반응은 가능하다

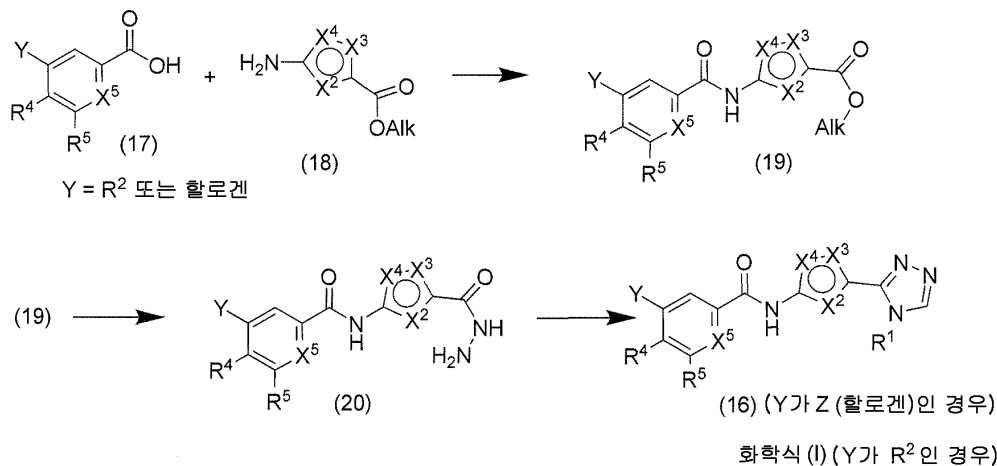
면 용매로서 아민을 사용하여 수행하거나, 또는 반응은 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 또는 N-메틸피롤리딘과 같은 극성 비양성자성 용매 중에서 수행한다. 반응 혼합물을 약 80-119 °C 에서 약 1-10 시간 동안 유지시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단, 예를 들어 역상 HPLC 에 의해 화학식 (I) 의 생성물을 분리시킨다.

[0270] X^1 이 $C(R^3)$ 인 화학식 (I) 의 화합물의 구조는, X^1 이 N 인 화학식 (I) 의 화합물에 대해서 상기에 나타난 바와 같이 달성할 수 있다.

[0271] 화학식 (I) 의 화합물에 대한 히드라지드 전구체의 대안적 제조를 하기 반응 도식 III 에 나타낸다.

[0272] 반응 도식 III

[0273] 화학식 (I) 의 화합물에 대한 히드라지드 전구체의 대안적 제조



[0274]

[0275] 단계 1 - 화학식 (19) 의 화합물의 제조

[0276] Y 가 R² 또는 할로겐인 화학식 (17) 의 카르복실산을 아마이드 형성에 적합한 조건하에서 화학식 (18) 의 아민과 반응시킨다. 예를 들어, 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중의 화학식 (17) 및 화학식 (18) 의 화합물의 혼합물에 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 염기, 전형적으로 N-메틸 모르폴린을 첨가하고, 혼합물을 대략 실온에서 약 1-24 시간 동안 유지시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 화학식 (19) 의 화합물을 분리시킨다.

[0277] 단계 2 - 화학식 (20) 의 화합물의 제조

[0278] 화학식 (19) 의 에스테르를, 상기 반응 도식 IA 에 기재한 바와 같은 히드라진 수화물과 반응시켜 화학식 (20) 의 히드라지드를 산출한다.

[0279] 단계 3 - 화학식 (16) 의 화합물의 제조

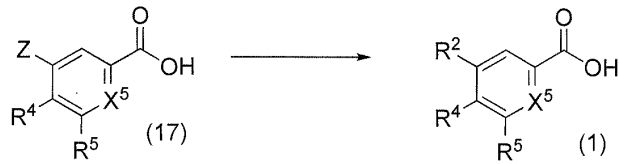
[0280] 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 중의 화학식 (20) 의 아실 히드라지드 화합물에 N,N-디메틸포름아미드/N,N-디메틸아세트아미드 착물을 첨가하고, 혼합물을 1-10 분간 교반한다. 이 반응 혼합물에, 산, 예를 들어 아세트산의 존재하에서 화학식 R¹NH₂ 의 아민을 첨가하고, 극초단파 반응기에서 약 10-90 분간 약 100-160 °C 에서 가열한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 정제 수단에 의해 화학식 (16) 의 생성물을 분리시킨다.

[0281] 화학식 (16) 의 화합물은 상기 반응 도식 II 에 나타난 바와 같이 화학식 (I) 의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0282] 화학식 (1) 및 (2) 의 화합물은 시판되거나 또는 당업계에 충분히 공지된 수단에 의해 제조된다. 화학식 (3) 으로부터 화학식 (1) 의 화합물의 한가지 제조예를 하기 반응 도식 IV 에 나타낸다.

[0283] 반응 도식 IV

[0284] 화학식 (1)의 화합물의 대안적 제조



[0285] (식중, Z = Cl, Br, I)

[0286] 단계 1

[0287] 화학식 (17)의 카르복실산의 옥살릴 클로라이드 현탁액에 N,N-디메틸포름아미드를 첨가한다. 이 혼합물을 대략 실온에서 약 1 시간 동안 유지시킨 후, 알코올, 예를 들어 이소프로판올을 첨가하여 반응물을 급냉시킨다. 이렇게 제조된 에스테르를 통상적으로, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 분리시킨다.

[0288] 단계 2

[0289] 불활성 수성 용매 혼합물, 예를 들어 톨루엔/물/이소프로판올 중의 상기 에스테르에 4,4,5,5-테트라메틸-2-아릴-1,3,2-디옥사보롤란 유도체 및 염기, 예를 들어 탄산칼륨, 및 dppf(Pd)Cl₂를 첨가한다. 이 혼합물을 약 40-80 °C에서 약 30 분 내지 4 시간 동안 유지시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 통상적인 수단에 의해 생성물을 분리시킨다. 이 에스테르를 통상적인 수단, 예를 들어 수성 염산 중에서의 가열에 의해 카르복실산으로 전환시켜 화학식 (1)의 화합물을 산출한다.

[0290] 대안적으로는, 알킬 에스테르인 화학식 (17)의 화합물의 할로겐화물을 먼저, 예를 들어 dppf(Pd)Cl₂의 존재하에서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)으로 처리하여 보론산 유도체로 전환시킨 후, 이렇게 수득된 보론산 유도체를 불활성 수성 용매 혼합물, 예를 들어 톨루엔/물/이소프로판올 및 순한 염기, 예를 들어 칼륨 아세테이트 중에서, dppf(Pd)Cl₂의 존재하에 아릴 브로마이드와 반응시킬 수 있다 (Suzuki 반응).

[0291] 유용성, 시험 및 투여

[0292] 일반적인 유용성

[0293] 화학식 I의 화합물은 일반적으로 ASK1 저해제의 투여에 반응하는 이상의 치료에 효과적이다. 상세하게는, 화학식 I의 화합물은 광범위한 질환, 예를 들어 자가면역 장애, 염증성 질환, 심혈관계 질환 (당뇨병, 당뇨병성 신장질환, 및 당뇨병의 다른 합병증을 포함), 신장 질환을 포함한 심신 질환, 섬유성 질환, 호흡기 질환 (COPD, 특발성 폐 섬유증 (IPF) 및 급성 폐 손상을 포함), 급성 및 만성 간 질환, 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다.

[0294] 시험

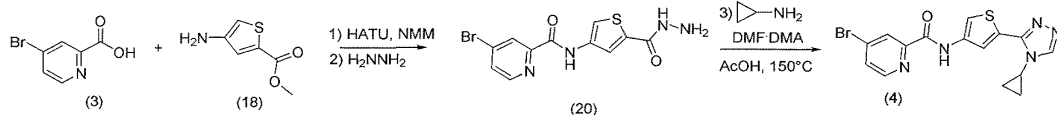
[0295] 활성 시험은 상기에서 언급한 특허 및 특허 출원, 및 하기의 실시예에 기재된 바와 같이, 그리고 당업자에게 자명한 방법에 의해 수행된다.

[0296] 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 설명하기 위해 포함된다. 하기의 실시예에 기재한 기법은 본 발명의 실시예 충분히 기능하는 것으로 본 발명자에 의해 발견된 기법을 나타내며, 따라서 이의 실시예 바람직한 방식을 구성하는 것으로 생각될 수 있다는 것이 당업자들에게는 자명할 것이다. 그러나, 당업자들은 본 기재에 비추어, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고서, 기재된 특정 구현예에 많은 변화가 이루어질 수 있으며, 여전히 비슷하거나 유사한 결과를 수득할 수 있다는 것을 인식해야만 한다.

[0297] 실시예 1

[0298] 화학식 (4)의 화합물의 제조

[0299] A, R¹이 시클로프로필이고, X² 및 X⁴가 CH이며, X³이 S이고, X⁵가 N이며, Z가 브로모인 화학식 (4)의 화합물의 제조



[0300]

[0301] 단계 1 - X^2 및 X^4 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^5 가 N 이고, Z 가 브로민 화학식 (20) 의 화합물의 제조

[0302]

4-브로모-피리딘-2-카르복실산 (1.98 g, 9.80 mmol), 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트 (1.40 g, 8.91 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (HATU) (4.07 g, 10.7 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (1.18 mL, 10.7 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (18 mL) 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴에 현탁시키고, 여과에 의해 고체를 분리하였다. 이 고체를 물 (80 mL), 아세토니트릴 (80 mL) 및 디에틸 에테르 (80 mL) 로 세정하고, 감압하에서 건조시켜, 메틸 4-(4-브로모피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트인 화학식 (19) 의 화합물을 백색 분말 (2.70 g, 90 % 수율) 로서 산출하였다. $M+1 = 341.1$.

[0303]

상기 메틸 4-(4-브로모피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트 (2.7 g, 6.9 mmol) 를 에탄올에 용해시키고, 히드라진 수화물 (1.4 mL, 28 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 고체를 아세토니트릴에 현탁시키고, 여과하여, 4-브로모-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드 2.4 g (70 %) 을 백색 고체로서 산출하였다. $M+1 = 341.1$.

[0304]

단계 2 - R^1 이 시클로프로필이고, X^2 및 X^4 가 CH 이며, X^3 이 S 이고, X^5 가 N 이며, Z 가 브로민 화학식 (4) 의 화합물의 제조

[0305]

상기 4-브로모-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드 (600 mg, 1.8 mmol) 및 톨루엔 (9 mL) 을 밀봉형 용기에 첨가하고, N,N-디메틸포름아미드·N,N-디메틸아세트아미드 (600 μ L, 4.5 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 5 분간 교반하였다. 시클로프로필 아민 (490 μ L, 7.2 mmol) 및 아세트산 (100 μ L, 1.8 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 극초단파 반응기에서 30 분간 145 $^{\circ}$ C 에서 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성물인 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드 350 mg (50 %) 을 아세토니트릴/메탄올로부터 석출에 의해 분리하였다. 대안적으로는, 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. $M+1 = 390.1$.

[0306]

B. R^1 이 시클로프로필이고, X^2 가 N 이며, X^3 이 CH 이고, X^4 가 S 이며, X^5 가 N 이고, Z 가 브로모 또는 요오드인 화학식 (4) 의 화합물의 제조

[0307]

유사하게, 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트를 메틸 2-아미노티아졸-4-카르복실레이트로 대체하는 것 외에는, 실시예 1A 의 절차를 수행하여, 4-브로모-N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)피콜린아미드를 제조하였다.

[0308]

유사하게, 4-브로모-피리딘-2-카르복실산을 4-브로모-5-메틸피콜린산으로 대체하고, 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트를 2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 1A 의 절차를 수행하여, 4-브로모-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-메틸피콜린아미드를 제조하였다. $M+1 = 406.1$.

[0309]

유사하게, 4-브로모-피리딘-2-카르복실산을 4-요오도피리딘-2-카르복실산으로 대체하고, 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트를 2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 1A 의 절차를 수행하여, N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3-요오도벤즈아미드를 제조하였다. $M+1 = 437.1$.

[0310]

유사하게, 임의로 4-브로모-피리딘-2-카르복실산을 화학식 (1) 의 적절한 산으로 대체하고, 임의로 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트를 화학식 (m) 의 적절한 아미노 에스테르로 대체하여, 하기 화학식 (4) 의 화합물을 제조하였다:

[0311]

(S)-4-브로모-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드. $M+1 = 462.2$;

[0312]

5-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드. $M+1 = 420.2$;

[0313] 5-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2,4-디메톡시벤자미드. $M+1 = 450.1$;

[0314] 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-메틸피콜린아미드. $M+1 = 405.1$.

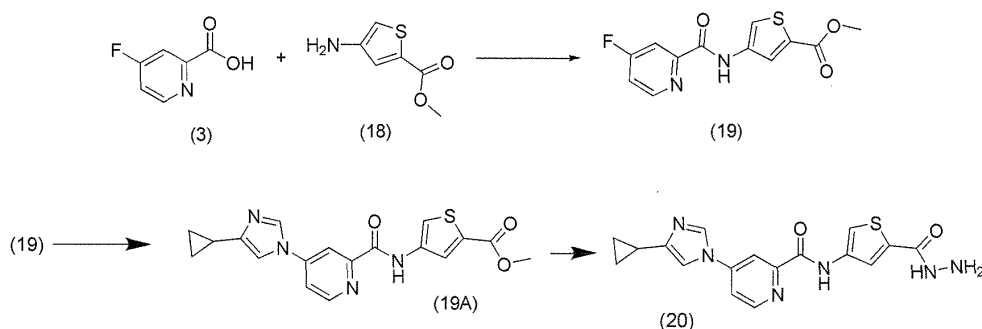
[0315] C. 화학식 (4) 의 다른 화합물의 제조

[0316] 유사하게, 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트를 화학식 (m) 의 다른 화합물로 대체하고, 4-브로모-피리딘-2-카르복실산을 화학식 (3) 의 다른 화합물로 대체하는 것 외에는, 실시예 1A 의 절차를 수행하여, 화학식 (4) 의 다른 화합물을 제조하였다.

[0317] 실시예 2

[0318] 화학식 (5) 의 화합물의 제조

[0319] X^2 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^4 가 CH 이고, X^5 가 N 이며, Y 가 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)인 화학식 (5) 의 화합물의 제조



[0320]

[0321] 단계 1 - R 이 수소이고, Y 가 플루오로이며, X^2 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^4 가 CH 이고, X^5 가 N 이며, OAlk 가 메톡시인 화학식 (19) 의 화합물의 제조

[0322] 4-플루오로피콜린산 (1.0 g, 6.4 mmol), HATU (2.9 g, 7.6 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.84 mL, 7.6 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 용액을 0 °C 에서 30 분간 교반하였다. 메틸 4-아미노티오펜-2-카르복실레이트 (990 mg, 7.0 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 0 °C 에서 30 분간 교반한 후, 실온으로 승온시키고, 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/H₂O (1:1) 에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 분리하고, 물, 아세토니트릴로 세정한 후, 건조시켜, 메틸 4-(4-플루오로피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트를 백색 분말 (1.0 g, 56 % 수율) 로서 산출하였다. $M+1 = 281.1$.

[0323] 단계 2 - R 이 수소이고, X^2 가 CH 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 이며, X^5 가 N 이고, Y 가 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)인 화학식 (19A) 의 화합물의 제조

[0324] 메틸 4-(4-플루오로피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.4 mmol) 의 부티로니트릴 (5 mL) 용액에 4-시클로프로필 이미다졸 (310 mg, 2.9 mmol) 및 탄산세슘 (840 mg, 2.6 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 105 °C 로 2 시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 고체를 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드로 세정하고, 여과액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 수집하여, 메틸 4-(4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트 384 mg (73 %) 을 산출하였다. $M+1 = 369.1$.

[0325] 단계 3 - R 이 수소이고, X^2 가 CH 이며, X^3 이 S 이고, X^4 가 CH 이며, X^5 가 N 이고, Y 가 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)인 화학식 (20) 의 화합물의 제조

[0326] 메틸 4-(4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미도)티오펜-2-카르복실레이트 (380 mg, 1.0 mmol) 를 에탄올에 용해시키고, 히드라진 수화물 (0.26 mL, 5.2 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 고체를 아세토니트릴에 현탁시키고, 여과하여, 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드 380 mg 을 백색 고체로서 산출하였다. $M+1 = 369.1$.

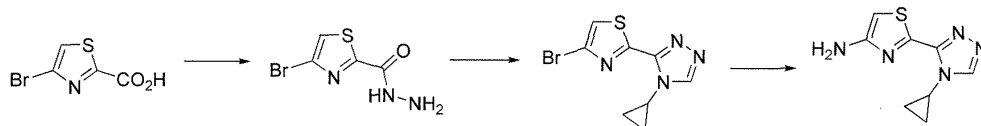
[0327] B. 화학식 (20) 의 다른 화합물의 제조

[0328] 유사하게, 실시예 2A의 절차를 수행하여, 화학식 (20)의 다른 화합물을 제조하였다.

[0329] 실시예 3

[0330] 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0331] A, R¹이 시클로프로필이고, X²가 N이며, X³이 S이고, X⁴가 CH인 화학식 (2)의 화합물의 제조



[0332]

[0333] 단계 1 - X²가 N이고, X³이 S이며, X⁴가 CH인 화학식 (6)의 화합물의 제조

[0334] 4-브로모티아졸-2-카르복실산 (2.0 g, 9.8 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 티오닐 클로라이드 (710 μ L, 9.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 에탄올 (10 mL)에 현탁시켰다. 이 현탁액에 히드라진 수화물 (2.4 mL, 49 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90 분간 가열 환류시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 아세트오니트릴에 현탁시키고, 여과하고, 고체를 아세트오니트릴, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공하에서 건조시켜, 4-브로모티아졸-2-카르보히드라지드 1.7 g (77 %)을 황색 고체로서 산출하였다. M+1 = 222.1.

[0335] 단계 2 - R¹이 시클로프로필이고, X²가 N이며, X³이 S이고, X⁴가 CH인 화학식 (7)의 화합물의 제조

[0336] 상기 4-브로모티아졸-2-카르보히드라지드 (620 mg, 2.8 mmol) 및 톨루엔 (9 mL)을 밀봉형 용기에 첨가하고, N,N-디메틸포름아미드/N,N-디메틸아세트아미드 착물 (920 μ L, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 5 분간 교반한 후, 시클로프로필 아민 (770 μ L, 11 mmol) 및 아세트산 (160 μ L, 2.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 극초단파 반응기에서 30 분간 150 $^{\circ}$ C에서 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 메탄올 1 \rightarrow 7 %)로 정제하여, 4-브로모-2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸 740 mg (DMF·DMA로 오염되었지만, 다음 단계에서 직접 사용함)을 산출하였다.

[0337] 단계 3 - R¹이 시클로프로필이고, X²가 N이며, X³이 S이고, X⁴가 CH인 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0338] 단계 2의 생성물 (1.0 g, 3.7 mmol)을 극초단파 용기에 넣고, Cu(acac)₂ (97 mg, 0.37 mmol) 및 탄산세슘 (2.4 g, 7.4 mmol)을 첨가하고, 이 플라스크에 질소를 충전시켰다. 펜타디온 (150 μ L, 1.5 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 및 수산화암모늄 (1.1 mL, 300 μ L/mmole)을 첨가하고, 반응물을 90 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 약 4 시간 후, HPLC (~4 시간)로 반응의 완료를 판단하고, 수득된 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 셀라이트를 메틸렌 클로라이드로 세정하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드 중 메탄올 6 \rightarrow 13 %)로 정제하여, 2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민 480 mg (63 %)을 오일로서 산출하였다. M+1 = 208.2.

[0339] B, R¹이 시클로프로필이고, X²가 N이며, X³이 CH이고, X⁴가 S이며, X⁵가 N이고, Z가 브로민인 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0340] 유사하게, 단계 2에서 시클로프로필아민을 (S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 3A의 절차를 수행하여, (S)-2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민 (1.3 g)을 제조하였다. M+1 = 264.1.

[0341] 유사하게, 단계 2에서 시클로프로필아민을 이소프로필아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 3A의 절차를 수행하여, 2-(4-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민을 제조하였다. M+1 = 210.1.

[0342] 유사하게, 단계 2에서 시클로프로필아민을 (S)-3-메틸부탄-2-아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 3A의 절차를 수행하여, (S)-2-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민을 제조하였다. M+1 = 238.2.

[0343] C. 화학식 (2)의 다른 화합물의 제조

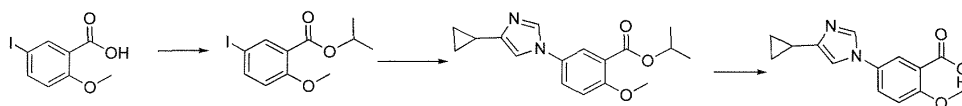
[0344] 유사하게, 임의로 4-브로모티아졸-2-카르복실산을 화학식 (c)의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 시클로프로필

아민을 다른 아민으로 대체하는 것 외에는, 실시예 3A 의 절차를 수행하여, 화학식 (2) 의 다른 화합물을 제조하였다.

[0345] 실시예 4

[0346] 화학식 (1) 의 화합물의 제조

[0347] R^2 가 4-시클로프로필-1H-이미다졸이고, X^5 가 C(R^3) (R^3 은 메톡시이다) 인 화학식 (1) 의 화합물의 제조



[0348]

[0349] 단계 1 - 이소프로필 5-요오도-2-메톡시벤조에이트의 제조

[0350] 5-요오도-2-메톡시벤조산 (2.0 g, 7.2 mmol) 을 무수 디클로로메탄 (40 mL) 에 현탁시켰다. 이 현탁액에, 옥살릴 클로라이드 (0.754 mL, 8.62 mmol) 를 질소하에서 교반하면서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (0.035 mL) 를 적하하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. LC/MS 로 입증되는 바와 같이 중간체인 산 염화물이 완전히 형성되었을 때, 이소프로판올 (20 mL) 을 서서히 첨가하고, 이어서 15 분 후에 고형 중탄산나트륨 (2 g) 을 서서히 첨가하였다. 반응물을 1:1 포화 중탄산나트륨 및 물 40 mL 로 희석시키고, 수성상을 디클로로메탄 (3×40 mL) 으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 50 %) 로 정제하여, 이소프로필 5-요오도-2-메톡시벤조에이트를 오일로서 산출하였다 (1.6 g, 5.0 mmol). 69 % 수율. 321 (M+1).

[0351] 단계 2 - 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시-벤조에이트의 제조

[0352] 상기 이소프로필 5-요오도-2-메톡시벤조에이트 (1.52 g, 4.75 mmol), 4-시클로프로필-1H-이미다졸 (0.777 g, 7.13 mmol), 산화구리(I) (0.067 g, 0.047 mmol), 8-히드록시퀴놀린 (0.103 g, 0.71 mmol), 탄산세슘 (2.41 g, 7.41 mmol), PEG-3350 (1.18 g) 및 부티로니트릴 (60 mL) 의 현탁액을 밀봉관에 넣고, 이것을 질소로 플러시하고, 120 °C 에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC 로 정제하여, 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시벤조에이트를 산출하였다. (0.720 g, 2.4 mmol). 51 % 수율. 301 (M+1).

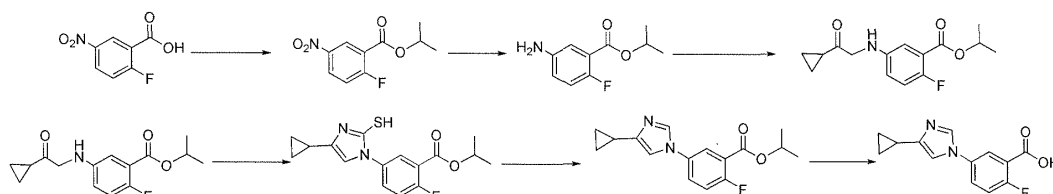
[0353] 단계 3 - 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시벤조산의 제조

[0354] 상기 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시벤조에이트 (0.720 g, 2.4 mmol) 의 2N 염산 (10 mL) 용액을 100 °C 로 10 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시벤조산 (HCl 염) 을 갈색 분말로서 산출하였다. (0.715 g, 2.4 mmol). 100 % 수율. 259 (M+1).

[0355] 실시예 5

[0356] 화학식 (1) 의 화합물의 제조

[0357] R^2 가 4-시클로프로필-1H-이미다졸이고, X^5 가 C(R^3) (R^3 은 플루오로이다) 인 화학식 (1) 의 화합물의 제조



[0358]

[0359] 단계 1 - 이소프로필 2-플루오로-5-니트로벤조에이트의 제조

[0360] 2-플루오로-5-니트로벤조산 (2.5 g, 13.5 mmol) 을 무수 디클로로메탄 (60 mL) 에 현탁시키고, 질소하에서 교반하면서 옥살릴 클로라이드 (1.41 mL, 16.2 mmol) 를 첨가하였다. 반응물에 N,N-디메틸포름아미드 (0.070 mL) 를 적하하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 산 염화물이 완전히 형성되었을 때 (LC/MS

로 확인), 이소프로판올 (30 mL) 을 서서히 첨가하고, 이어서 15 분 후에 고형 중탄산나트륨 (2 g) 을 서서히 첨가하였다. 반응물을 1:1 포화 중탄산나트륨 및 물 40 mL 로 희석시키고, 수성상을 디클로로메탄 (3 × 50 mL) 으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 40 %) 로 정제하여, 이소프로필 2-플루오로-5-니트로벤조에이트를 산출하였다. (3.06 g, 13.5 mmol). 100 % 수율. 228 (M+1).

[0361] 단계 2 - 이소프로필 5-아미노-2-플루오로벤조에이트의 제조

[0362] 상기 이소프로필 2-플루오로-5-니트로벤조에이트 (2.86 g, 12.6 mmol) 를 빙초산 (40 mL) 에 용해시키고, 아연 가루 (8.12 g, 126 mmol) 를 고체로서 질소하에서 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 아연을 여과하여 버렸다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 75 %) 로 정제하여, 이소프로필 5-아미노-2-플루오로벤조에이트를 산출하였다. (2.48 g, 12.6 mmol). 100 % 수율. 199 (M+1).

[0363] 단계 3 - 이소프로필 5-(2-시클로프로필-2-옥소에틸아미노)-2-플루오로벤조에이트의 제조

[0364] 상기 이소프로필 5-아미노-2-플루오로벤조에이트 (2.48 g, 12.6 mmol) 를 무수 에탄올 60 mL 에 현탁시키고, 질소하에서 교반하면서 2-브로모-1-시클로프로필에탄올을 첨가한 후, N-메틸모르폴린 (4.17 mL, 37.8 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C 로 16 시간 동안 가열한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL) 에 녹이고, 물 100 mL 로 세정하였다. 유기층을 수집하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 35 % 구배) 로 정제하여, 이소프로필 5-(2-시클로프로필-2-옥소에틸아미노)-2-플루오로벤조에이트를 산출하였다. (2.00 g, 7.2 mmol). 57 % 수율. 280 (M+1).

[0365] 단계 4 - 이소프로필 5-(4-시클로프로필-2-메르캅토-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트의 제조

[0366] 상기 이소프로필 5-(2-시클로프로필-2-옥소에틸아미노)-2-플루오로벤조에이트 (1.1 g, 3.94 mmol) 를 빙초산 (30 mL) 에 용해시키고, 질소하에서 교반하면서 칼륨 티오시아네이트 (0.383 g, 3.94 mmol) 를 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. LC/MS 로 확인한 바와 같이 반응이 완료되었을 때, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄 (200 mL) 에 용해시키고, 물 100 mL 로 세정하였다. 수성상을 추가의 디클로로메탄 100 mL 로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 에틸 아세테이트 0 내지 50 % 구배) 로 정제하여, 이소프로필 5-(4-시클로프로필-2-메르캅토-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트를 산출하였다. (0.776 g, 2.43 mmol). 62 % 수율. 321 (M+1).

[0367] 단계 5 - 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트의 제조

[0368] 상기 이소프로필 5-(4-시클로프로필-2-메르캅토-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트 (0.776 g, 2.43 mmol) 를 물 (16 mL) 및 발연 질산 (4 mL) 혼합물에 현탁시켰다. 혼합물을 LC/MS 로 모니터링하면서 100 °C 에서 질소하에 교반하였다. 반응이 완료되었을 때, 열을 제거하고, 수산화암모늄을 첨가하여, pH 가 중성이 되게 하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트를 산출하였다. (0.306 g, 1.06 mmol). 44 % 수율. 289 (M+1).

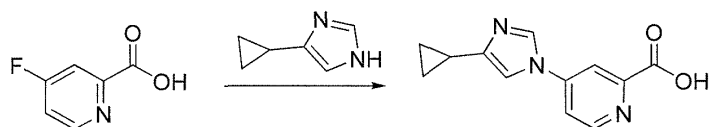
[0369] 단계 6 - 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조산의 제조

[0370] 상기 이소프로필 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조에이트 (0.306 g, 1.06 mmol) 의 2N 염산 (10 mL) 용액을 100 °C 로 10 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 히드로클로라이드염으로서의 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로벤조산을 갈색 분말로서 산출하였다. (0.260 g, 1.06 mmol). 100 % 수율. 247 (M+1).

[0371] 실시예 6

[0372] 화학식 (1) 의 화합물의 제조

[0373] R^2 가 4-시클로프로필-1H-이미다졸이고, X^5 가 N 인 화학식 (1) 의 화합물의 제조



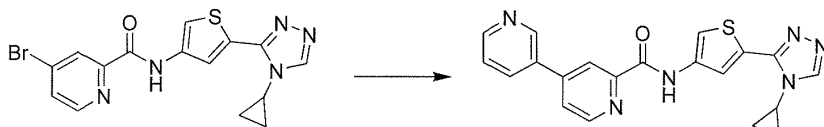
[0374]

[0375] 4-플루오로피콜린산 (400 mg, 2.84 mmol) 과 4-시클로프로필-1H-이미다졸 (322 mg, 2.98 mmol) 의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (0.36 mL, 3.28 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 35 °C 로 승온시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 감압하에서 제거하여 점성의 유성 잔류물을 산출하였다. 이 잔류물을 1N 염산 (5 mL) 에 용해시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 5 mL) 로 추출하였다. 수성층을 감압하에서 농축시켜 황색 고체를 산출하였다. 이 잔류물에 아세토니트릴/메탄올 (20:1) 5 mL 를 첨가하고, 혼합물을 초음파처리하여 미세한 고체 현탁액을 산출하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세토니트릴로 수회 세정하고, 필터 퍼널에서 건조시켰다. 황색 고체를 수집하여, 히드로클로라이드염으로서의 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린산 520 mg (69 % 수율) 을 산출하였다. M+1 = 230.1.

[0376] 실시예 7

[0377] 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0378] A. R 이 수소이고, R^1 이 시클로프로필이며, R^2 가 3-피리딜이고, X^1 이 N 이며, X^2 및 X^4 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^5 가 N 인 화학식 (I) 의 화합물의 제조



[0379]

[0380] 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드 (55 mg, 0.14 mmol), 3-피리딘 보론산 (17 mg, 0.14 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (5.2 mg, 0.0071 mmol), 탄산칼륨 (49 mg, 0.35 mmol) 의 탈기 톨루엔 (0.70 mL), 탈기 물 (0.35 mL) 및 탈기 에탄올 (0.35 mL) 현탁액을 90 °C 에서 3 시간 동안 가열하였다. 수성층을 분리하고, 유기층을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC 로 정제하여, N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드를 백색 분말로서 산출하였다 (11 mg, 20 % 수율). N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드; C₂₀H₁₆N₆OS. 389.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 1.11-1.27 (m, 4H).

[0381] B. R , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 및 X^5 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0382] 유사하게, 임의로 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (4) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 3-피리딘 보론산을 적절한 다른 보론산 유도체로 대체한 것 외에는, 실시예 7A 의 절차를 수행하여, 하기 화학식 (I) 의 화합물을 제조하였다.

[0383] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-페닐피콜린아미드;

[0384] C₂₁H₁₇N₅OS. 388.0 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 3.56-3.59 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 2H).

[0385] 6-시클로프로필-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드;

[0386] C₂₃H₂₀N₆OS. 429.3 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 7 Hz,

1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 6H).

[0387] N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-6-메톡시-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

[0388] $C_{20}H_{17}N_7O_2S$. 420.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-4.00 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 4H).

[0389] N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

[0390] 390.1 (M+1). 1H NMR (CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.08-1.12 (m, 2H).

[0391] 6-시클로프로필-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

[0392] $C_{22}H_{19}N_7OS$. 430.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 1.02-1.19 (m, 8H).

[0393] N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복사아미드;

[0394] $C_{19}H_{15}N_7OS$. 490.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 1, 4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 1.08-1.18 (m, 4H).

[0395] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;

[0396] $C_{25}H_{23}N_5O_2S$. 458.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 3H), 7.33 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 4H). 및

[0397] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드;

[0398] GS-493153. $C_{26}H_{25}N_5O_3S$. 488.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.14-1.17 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 4H).

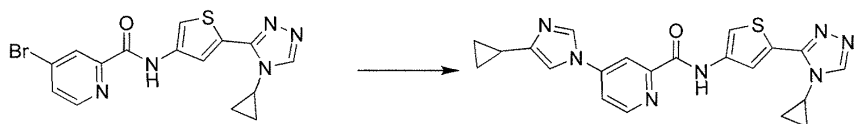
[0399] C, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵를 변화시킨 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0400] 유사하게, 임의로 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (4)의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 3-피리딘 보론산을 적절한 다른 보론산 유도체로 대체한 것 외에는, 실시예 7A의 절차를 수행하여, 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조하였다.

[0401] 실시예 8

[0402] 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0403] A, R이 수소이고, R¹이 시클로프로필이며, R²가 4-시클로프로필이미다졸릴이고, X¹이 N이며, X² 및 X⁴가 CH이고, X³이 S이며, X⁵가 N인 화학식 (I)의 화합물의 제조



[0404]

[0405]

4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드 (63 mg, 0.16 mmol), 4-시클로프로필 이미다졸 (35 mg, 0.24 mmol), Cu₂O (1.2 mg, 0.0081 mmol), 4,7-디메톡시-1,10-페난트롤린 (5.9 mg, 0.024 mmol, (또는 8-히드록시-퀴놀린이 필적하는 결과를 갖는 리간드로서 사용될 수 있다), 탄산세슘 (116 mg, 0.36 mmol) 및 PEG-3350 (32 mg) 의 부티로니트릴 (1 mL) 현탁액을 100 °C 에서 16 시간 동안 가열하였다.

용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC 로 정제하여, 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드를 백색 분말로서 산출하였다 (9.2 mg, 0.377 mmol, 13 % 수율). C₂₁H₁₉N₇OS. 418.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.11-1.13 (m, 2H), 0.82-0.86 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H).

[0406]

B, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵ 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0407]

유사하게, 임의로 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (4) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 4-시클로프로필 이미다졸을 적절한 다른 아미노이미다졸 유도체로 대체한 것 외에는, 실시예 8A 의 절차를 수행하여, 하기 화학식 (I) 의 화합물을 제조하였다.

[0408]

4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)피콜린아미드;

[0409]

C₂₁H₁₆N₈OS x HCO₂H. 429.1 (M+1). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52-8.68 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H);

[0410]

3-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)벤즈아미드;

[0411]

C₂₁H₁₉N₇OS. 418.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.12-1.17 (m, 4H), 0.69-0.84 (m, 4H).

[0412]

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-메틸피콜린아미드;

[0413]

GS-557119. C₂₁H₂₀N₈OS · HCl. 433.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 1H), 1.02-1.11 (m, 6H), 0.87-0.89 (m, 2H).

[0414]

4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-메틸피콜린아미드;

[0415]

GS-557120. C₂₂H₂₁N₇OS · HCl. 432.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.03-1.27 (m, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H).

[0416]

4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

[0417]

GS-557830. C₂₂H₂₃N₇OS. 434.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H).

[0418] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

[0419] GS-557832. $C_{21}H_{19}F_3N_8OS \cdot HCl$. 489.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H). 및

[0420] (S)-4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

[0421] GS-564768. $C_{22}H_{23}F_3N_8OS \cdot HCl$. 505.2 (M+1).

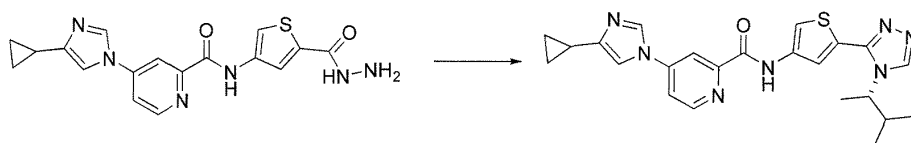
[0422] C, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 및 X^5 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0423] 유사하게, 임의로 4-브로모-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (4) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 4-시클로프로필 이미다졸을 적절한 다른 아미노이미다졸 유도체로 대체한 것 외에는, 실시예 8A 의 절차를 수행하여, 화학식 (I) 의 다른 화합물을 제조하였다.

[0424] 실시예 9

[0425] 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0426] A, R 이 수소이고, R^1 이 3-메틸부탄-2-일이며, R^2 가 4-시클로프로필이미다졸일이고, X^1 가 N 이며, X^2 및 X^4 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^5 가 N 인 화학식 (I) 의 화합물의 제조



[0427]

[0428] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드 (130 mg, 0.35 mmol) 와 톨루엔 (2 mL) 의 혼합물을 밀봉형 용기에 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드/N,N-디메틸아세트아미드 착물 (120 μ L, 0.88 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 5 분간 교반하였다. (S)-3-메틸부탄-2-아민 (170 μ L, 1.4 mmol) 및 아세트산 (20 μ L, 0.35 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 극초단파 반응기에서 30 분간 150 $^{\circ}C$ 에서 가열하였다. 반응물을 농축시키고, RP-HPLC 로 정제하여, (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드 65 mg (42 %) 을 백색 고체로서 산출하였다.

[0429] $C_{23}H_{25}N_7OS$. 448.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 4.24 (pent, $J = 8$ Hz, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 3$ Hz, 3H), 0.71-0.75 (m, 4H).

[0430] B, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 및 X^5 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조

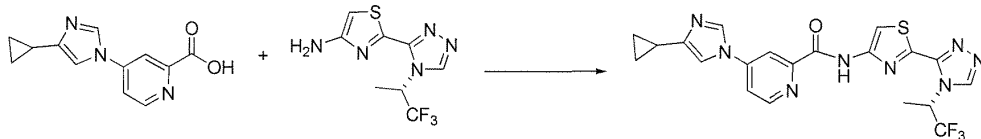
[0431] 유사하게, 임의로 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (6) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (S)-3-메틸부탄-2-아민을 적절한 다른 아민으로 대체한 것 외에는, 실시예 9A 의 절차를 수행하여, 하기 화학식 (I) 의 화합물을 제조하였다.

[0432] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;

[0433] $C_{21}H_{18}F_3N_7OS$. 474.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 5.41 (sept, $J = 7$ Hz, 1H), 1.79-1.89 (m, 4H), 0.71-0.86 (m, 4H).

- [0434] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1-페닐에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0435] $C_{26}H_{23}N_7OS$. 482.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.80 (q, J = 4 Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 4H), 0.71-0.86 (m, 4H).
- [0436] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0437] $C_{26}H_{23}N_7O_2S$. 450.2 (M+1). 주 이성질체의 1H NMR (DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 5.19 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.35 (pent, J = 7 Hz, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.48-1.52 (m, 3H), 1.03-1.05 (m, 3H), 0.82-0.86 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H). 및
- [0438] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0439] $C_{22}H_{20}F_3N_7O_2S$. 504.1 (M+1). 주 이성질체의 1H NMR (DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.77 (pent, J = 6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6 Hz, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.72-0.86 (m, 4H).
- [0440] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0441] GS-549245. $C_{23}H_{23}N_7OS$. 446.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15-1.17 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 1H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H), 0.65 (s, 3H).
- [0442] (R)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0443] GS-549246. $C_{23}H_{23}N_7OS$. 446.2 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.15-1.17 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 1H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H), 0.65 (s, 3H).
- [0444] 주: Chialcel OJ-H 컬럼 (250 × 4.6 mm, 5 micron, 50:50 MeOH:EtOH, 등용매) 상에서의 분리에 의해 수득된 거울상이성질체적으로 풍부한 물질 및 입체화학은 임의적으로 지정됨.
- [0445] C, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵를 변화시킨 화학식 (I)의 화합물의 제조
- [0446] 유사하게, 임의로 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(히드라진카르보닐)티오펜-3-일)피콜린아미드를 화학식 (6)의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (S)-3-메틸부탄-2-아민을 적절한 다른 아민으로 대체한 것 외에는, 실시예 9A의 절차를 수행하여, 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조하였다.
- [0447] 실시예 10
- [0448] 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0449] A, R 이 수소이고, R¹ 이 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일이며, R² 가 4-시클로프로필이미다졸릴이고, X¹ 이 N 이며, X² 가 N 이고, X³ 이 S 이며, X⁴ 가 CH 이고, X⁵ 가 N 인 화학식 (I) 의 화합물의 제조



[0450]

[0451] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린산 (50 mg, 0.218 mmol), (S)-2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민 (53 mg, 0.208 mmol), HATU (99 mg, 0.262 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (30 μ L, 0.262 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 아세트니트릴/물에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 단리하고, 물 (2 mL), 아세트니트릴 (2 mL) 및 디에틸 에테르 (5 mL) 로 세정하고, 진공하에서 건조시켜, (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드를 백색 분말로서 산출하였다 (69 mg, 71 % 수율).

[0452] GS-557614. C₂₀H₁₇F₃N₈OS · HCO₂H. 475.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 0.5H, 포르메이트염), 8.06 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 4H), 0.71-0.86 (m, 4H).

[0453] B, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵ 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0454] 유사하게, 임의로 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린산을 화학식 (1) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (S)-2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민을 화학식 (2) 의 다른 화합물로 대체한 것 외에는, 실시예 10A 의 절차를 수행하여, 하기 화학식 (I) 의 화합물을 제조하였다.

[0455] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

[0456] GS-491317. C₂₀H₁₈N₈OS. 419.2 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 4H), 0.70-0.85 (m, 4H).

[0457] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드;

[0458] C₂₃H₂₂N₆O₂S. 447.1 (M+1). ¹H NMR (CD₃CN) δ 10.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.08-1.16 (m, 4H), 0.82-0.86 (m, 2H).

[0459] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-메톡시벤즈아미드;

[0460] GS-493572. C₂₂H₂₁N₇O₂S. 448.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 9.22 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81-8.02 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.08-1.11 (m, 4H), 0.96-0.98 (m, 2H), 0.79-0.81 (m, 2H).

[0461] 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

[0462] GS-548606. C₂₀H₂₀N₈OS · HCl. 421.1 (M+1). ¹H NMR (DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.61 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.96-0.99 (m, 2H), 0.81-0.84

(m, 2H).

[0463] (S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드;

[0464] GS-549173. $C_{22}H_{24}N_8OS$. 449.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H) 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0465] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로벤즈아미드;

[0466] GS-549150. $C_{22}H_{19}FN_6OS$. 435.2 (M+1). 1H NMR (CD3OD) δ 9.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 2H). 및

[0467] 5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;

[0468] GS-549200. $C_{21}H_{18}FN_7OS$. 436.1 (M+1). 1H NMR (CD3OD) δ 9.84 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.08-8.32 (m, 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.35-1.39 (m, 2H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.11-1.4 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 2H).

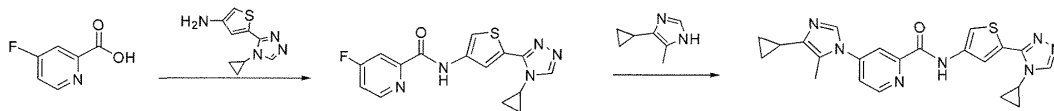
[0469] C. 화학식 (I) 의 다른 화합물의 제조

[0470] 유사하게, 임의로 4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)피콜린산을 화학식 (1) 의 다른 화합물로 대체하고, 임의로 (S)-2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-아민을 화학식 (2) 의 다른 화합물로 대체한 것 외에는, 실시예 10A 의 절차를 수행하여, 화학식 (I) 의 다른 화합물을 제조하였다.

[0471] 실시예 11

[0472] 화학식 (I) 의 화합물의 제조

[0473] A, R 이 수소이고, R^1 이 시클로프로필이며, R^2 가 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸-1-일이고, X^1 이 N 이며, X^2 가 CH 이고, X^3 이 S 이며, X^4 가 CH 이고, X^5 가 N 인 화학식 (I) 의 화합물의 제조



[0474]

[0475] 실시예 10 과 유사한 방식으로 N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-플루오로피콜린아미드를 제조하고, 정제하였다.

[0476] 단계 1 - 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸의 제조

[0477] 하기 절차에 따라서 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸을 합성하였다: 질소하에서 교반하면서 포름아미딘 아세테이트 (15.62 g, 150 mmol) 를 무수 에탄올 40 mL 에 현탁시켰다. 2-브로모-1-시클로프로필프로판-1-온 (2.64 g, 15 mmol) 을 시린지를 통해 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 2 시간 동안 가열하였다. 그 후, 트리에틸아민 (21 mL, 155 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 60 °C 에서 추가로 12 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물 50 mL 에 용해시켰다. 용액이 포화될 때까지 포화 중탄산나트륨 수용액 (20 mL), 이어서 염화나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 넣고, 에틸 아세테이트 (3 × 50 mL) 로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후, 감압하에서 용매를 제거하였다. 유상 잔류물을 헥산 (2 × 100 mL) 으로 세정하여 임의의 잔여 트리에틸아민을 제거함으로써, 1H -NMR 에 의한 순도가 90 % 초과인 유상 잔류물을 남기고, 이것을 에틸 아세테이트 중 실리카 겔 컬럼상에 장입하고, 에틸 아세테이트 중 메탄올 0 내지 10 % 로 용리시켜 추가로 정제하였다. 수율 0.607 g, 33 %.

- [0478] 단계 2 - N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드의 제조
- [0479] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-플루오로피콜린아미드 (0.128 g, 0.39 mmol) 및 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸 (0.05 g, 0.41 mmol) 을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 에 용해시키고, 질소하에서 교반하면서 탄산세슘 (0.147 g, 0.45 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 35 °C 로 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물로 세정하고, 여과하였다. 고형 생성물을 수집하고, 50:50 아세토니트릴:물에 재용해시키고, 생성물을 분취용 HPLC 로 정제하였다 (0.080 g, 0.186 mmol). 48 % 수율. 432 (M+1). GS-492197. $C_{22}H_{21}N_7OS$. 432.14 (M+1). 1H NMR (CD₃CN) δ 10.47 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 4H).
- [0480] B, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵ 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조
- [0481] 유사하게, 임의로 N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-플루오로피콜린아미드를 다른 플루오르화 화합물로 대체하고, 임의로 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸을 유사한 화합물로 대체한 것 외에는, 실시예 11A 의 절차를 수행하여, 하기 화학식 (I) 의 화합물을 제조하였다.
- [0482] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;
- [0483] GS-492468. $C_{23}H_{18}N_8OS$. 455.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 8.82-8.83 (m, 2H), 8.54-8.62 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 1.22-1.25 (m, 2H), 1.10-1.14 (m, 2H).
- [0484] N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드;
- [0485] GS-492962. $C_{23}H_{18}N_8OS$. 455.1 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.80-8.85 (m, 2H), 8.76 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 2H). 및
- [0486] 4-(4-브로모-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드;
- [0487] GS-493632. $C_{18}H_{14}BrN_7OS$. 456.0 (M+1). 1H NMR (DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 3.52-3.7 (m, 1H), 1.21-1.23 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 2H).
- [0488] C, R, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵ 를 변화시킨 화학식 (I) 의 화합물의 제조
- [0489] 유사하게, 임의로 N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-플루오로피콜린아미드를 다른 플루오르화 화합물로 대체하고, 임의로 4-시클로프로필-5-메틸-1H-이미다졸을 유사한 화합물로 대체한 것 외에는, 실시예 11A 의 절차를 수행하여, 화학식 (I) 의 다른 화합물을 제조하였다.
- [0490] 실시예 12
- [0491] 생물학적 검정
- [0492] ASK1 (세포자멸사 신호-조절 키나아제 1) TR-FRET 키나아제 검정 (생화학적 IC₅₀)
- [0493] 단백질 기질로서 비오틴화 미엘린 염기성 단백질 [비오틴-MBP] 을 사용하는 시간 분해 형광 공명 에너지 전이 [TR-FRET] 검정을 이용하여 화합물의 ASK1 키나아제 활성 저해능을 측정하였다. Beckman Biomek FX liquid handling robot 을 이용해, 2.44 % 수성 DMSO 중의 2 μ L/웰의 화합물을 저 용적 384-웰 폴리프로필렌 플레이트 [Nunc, #267460] 에 스폿하여, 키나아제 검정에서 100 μ M 내지 0.5 nM 화합물의 최종 농도를 산출하였다.

Deerac Fluidics Equator 를 이용하여 완충액 (85 mM MOPS, pH 7.0, 8.5 mM Mg-아세테이트, 5 % 글리세롤, 0.085 % NP-40, 1.7 mM DTT 및 1.7 mg/mL BSA) 중의 3 μ L/웰의 0.667 ng/ μ L [Upstate Biotechnologies, #14-606, 또는 사내에서 제조한 동등한 단백질] 및 0.1665 ng/mL 비오틴-MBP [Upstate Biotechnologies, #13-111] 를, 상기 스폿한 화합물을 함유하는 플레이트에 분배하였다. 효소를 상기 화합물로 20 분간 사전-배양한 후, Deerac Fluidics Equator 를 이용해 완충액 (50 mM MOPS, pH 7.0, 5 mM Mg-아세테이트, 1 mM DTT, 5 % DMSO) 중의 5 μ L/웰 300 μ M ATP 를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시켰다. 키나아제 반응을 주위 온도에서 20 분간 진행시킨 후, Deerac Fluidics Equator 를 이용해 5 μ L/웰 25 mM EDTA 를 첨가하여 중지시켰다.

그 후, Biomek FX 를 이용하여, 1 μ L/웰의 각각의 완료된 키나아제 반응물을 5 μ L/웰 검출 시약 (1x LANCE 검출 완충액 [PerkinElmer, #CR97-100] 중의 1.11 nM Eu-W1024 표지 항포스포트레오닌 항체 [PerkinElmer, #AD0094] 및 55.56 nM 스트렙타아비딘 알로피코시아닌 [PerkinElmer, #CR130-100]) 을 함유한 OptiPlate-1536 백색 폴리스티렌 플레이트 [PerkinElmer, #6004299] 의 웰에 옮겼다. 그 후, 상기 플레이트를 주위 온도에서 2 시간 동안 배양한 후에, Perkin Elmer Envision plate reader 상에서 TR-FRET 신호를 판독하였다. 상기 기술한 EDTA 및 ATP 용액의 첨가 순서를 바꿔 100 % 저해 양성 대조 웰을 생성하였다. 검정 초기에 2.44 % DMSO 의 스폿을 함유하는 이들 웰 및 0 % 저해 웰을 이용하여 시험 화합물의 % 저해를 산출하였다.

[0494] 상기 방법으로 시험하였을 때, 화학식 (I) 의 화합물은 ASK1 을 저해하였다. 예를 들면, 하기와 같다:

No.	화합물	IC50
1	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-페닐피콜린아미드	191
2	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	10
3	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	36
4	6-시클로프로필-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	31
5	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	204
6	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	34
7	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(1-페닐에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	548
8	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	51.
9	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	1320
10	6-시클로프로필-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	18
11	N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	6
12	4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)피콜린아미드	56
13	N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	109
14	N-(4-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-2-일)-6-메톡시-3,4'-비피리딘-2'-카르복스아미드	177
15	3-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)벤즈아미드	21
16	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드	7
17	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드	831
18	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-4-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아미드	320
19	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-메톡시벤즈아미드	>10,000
20	N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드	>10,000
21	5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드	92
22	5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-메톡시벤즈아미드	7
23	4-(4-브로모-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	749
24	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드	7
25	5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-2-플루오로벤즈아미드 (549150)	240

[0495]

No.	화합물	IC50
26	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(3-메틸부탄-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드	5
26	5-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드	20
27	(R)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	133
28	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-(2,2-디메틸시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드	16
29	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)-5-메틸피콜린아미드	7
30	4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)-5-메틸피콜린아미드	7
31	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드	3
32	4-(4-tert-부틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(5-(4-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오펜-3-일)피콜린아미드; (557830)	4
33	(S)-4-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-N-(2-(4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티아졸-4-일)피콜린아미드	3

[0496]