



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049673
(43) 공개일자 2023년04월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 491/107 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7007851
- (22) 출원일자(국제) 2021년09월24일
심사청구일자 2023년03월06일
- (85) 번역문제출일자 2023년03월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2021/120070
- (87) 국제공개번호 WO 2022/063197
국제공개일자 2022년03월31일
- (30) 우선권주장
202011020721.0 2020년09월25일 중국(CN)
202111095465.6 2021년09월17일 중국(CN)

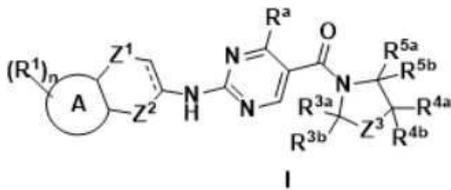
- (71) 출원인
상하이 메이유에 바이오테크 디벨롭먼트 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200120, 푸둥 뉴 디스트릭트, 블록 에이, 쉐지양 로드 3333, 빌딩1, 플로어 5
- (72) 발명자
야오, 유안산
중국, 상하이 201206, 푸둥 뉴 에어리어, 쉐지양 로드 넘버 3333, 빌딩 1, 플로어 5, 블록 A
예, 구오중
중국, 상하이 201206, 푸둥 뉴 에어리어, 쉐지양 로드 넘버 3333, 빌딩 1, 플로어 5, 블록 A
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이내영, 한윤호, 류중우

전체 청구항 수 : 총 10 항

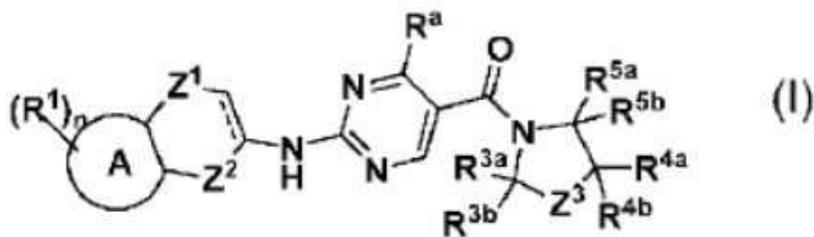
(54) 발명의 명칭 피리미딘 카르복스아미드 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 피리미딘 카르복스아미드 화합물 및 이의 용도를 개시한다. 본 발명은 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 이는 Vanin 효소 억제제로 사용될 수 있고, 크론병 및 케양성 대장염 등 다양한 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 487/10 (2013.01)

C07D 491/048 (2013.01)

(72) 발명자

루안, 린보

중국, 상하이 201206, 푸둥 뉴 에어리어, 쉐지안
로드 넘버 3333, 빌딩 1, 플로어 5, 블록 A

첸, 용카이

중국, 상하이 201206, 푸둥 뉴 에어리어, 쉐지안
로드 넘버 3333, 빌딩 1, 플로어 5, 블록 A

왕, 차오둥

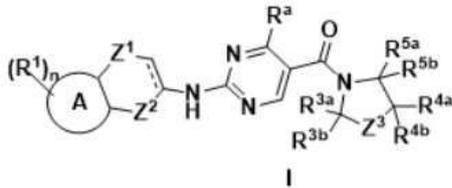
중국, 상하이 201206, 푸둥 뉴 에어리어, 쉐지안
로드 넘버 3333, 빌딩 1, 플로어 5, 블록 A

명세서

청구범위

청구항 1

식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서, n은 0, 1, 2 또는 3이고;

R^1 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1 - C_6 의 알킬이고;

Z^1 은 $-(CR^{6a}R^{6b})-$ 또는 $-(NR^{6c})-$ 이고, Z^2 는 연결 결합이며, 또는 Z^1 은 연결 결합이고 Z^2 는 $-(CR^{7a}R^{7b})-$ 이며;

Z^3 은 연결 결합 또는 $-(CR^{8a}R^{8b})-$ 이고;

R^a 는 독립적으로 H이고;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, 할로젠 또는 C_1 - C_6 의 알킬이고;

R^{6c} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 의 알킬이며;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H, 할로젠, C_1 - C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1 - C_6 의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;

또는 R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며, 상기 4원 내지 7원의 사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬에서의 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 중 헤테로 원자는 N, O 또는 S이고, 헤테로 원자의 개수는 1개 또는 2개이며;

R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 독립적으로 할로젠, C_1 - C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1 - C_4 의 알킬이고;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1 - C_4 의 알킬이고;

A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고, 상기 6원 헤테로아릴 중 헤테로 원자는 N이고, 헤테로 원자의 개수는 1개 또는 2개이며;

==는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

N은 0 또는 1이고;

및/또는 Z¹은 -(CR^{6a}R^{6b})-이고, Z²는 연결 결합이고;

및/또는 Z³은 -(CR^{8a}R^{8b})-이고;

및/또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H 또는 할로겐이고;

및/또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H이고;

및/또는 R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H이고;

및/또는 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C₁-C₆의 알킬, -(NR^{9a}R^{9b}) 또는 -(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}이고;

및/또는 R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H이고;

및/또는 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d}에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며;

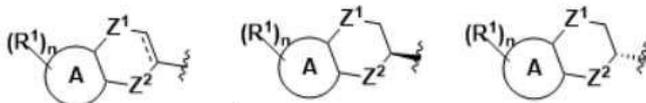
및/또는 R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 H이고;

및/또는 R^{1a}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₄의 알킬이고;

및/또는 R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로겐에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬이고;

및/또는 A는 6원 헤테로아릴이고;

및/또는 는 단일 결합을 나타내고;



및/또는 는  또는  또는 이의 혼합물인 것을 특징으로 하는 식 (I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 방안 1, 방안 2인 것을 특징으로 하는 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태로 허용 가능한 염:

방안 1:

n은 0 또는 1이고;

R¹은 독립적으로 할로겐, C₁-C₆의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a}에 의해 치환된 C₁-C₆의 알킬이고;

Z¹은 -(CR^{6a}R^{6b})- 또는 -(NR^{6c})-이고 Z²는 연결 결합이며, 또는 Z¹은 연결 결합이고, Z²는 -(CR^{7a}R^{7b})-이며;

Z^3 은 $-(CR^{8a}R^{8b})-$ 이고;

R^a 는 독립적으로 H이고;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H 또는 할로젠이고;

R^{6c} 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄의 알킬이며;

R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H이고;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, C₁-C₆의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;

또는 R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 가 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며;

R^{1a} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₄의 알킬이고;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬이고;

A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

방안 2:

n은 0 또는 1이고;

R^1 은 독립적으로 할로젠, C₁-C₆의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C₁-C₆의 알킬이고;

Z^1 은 $-(CR^{6a}R^{6b})-$ 또는 $-(NR^{6c})-$ 이고, Z^2 는 연결 결합이며, 또는 Z^1 은 연결 결합이고, Z^2 는 $-(CR^{7a}R^{7b})-$ 이며;

Z^3 은 $-(CR^{8a}R^{8b})-$ 이고;

R^a 는 독립적으로 H이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H 또는 할로젠이고, R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H이고;

R^{1a} 는 독립적으로 할로젠이고;

R^{6c} 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄의 알킬이며;

R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H이고;

R^{4a} 는 독립적으로 C₁-C₆의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;

R^{4b} 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆의 알킬이며;

또는 R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 가 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬이며;

R^{1e} 는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬이고;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 C_1-C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬이고;

A는 6원 헤테로아릴이고;

---는 단일 결합을 나타낸다.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 이 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이고, 또한 예를 들어 불소이며;

및/또는 R^1 이 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬인 경우, 상기 치환기의 개수는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개이고, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개이며;

및/또는 R^1 이 독립적으로 C_1-C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_6 의 알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬에서의 C_1-C_6 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸이며;

및/또는 R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 가 독립적으로 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이며;

및/또는 R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 가 독립적으로 C_1-C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_6 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸이며;

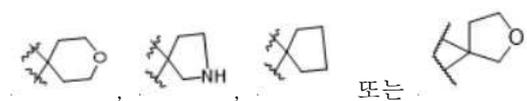
및/또는 R^{6c} 가 독립적으로 C_1-C_4 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_4 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸이며;

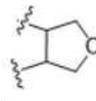
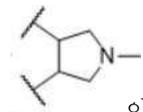
및/또는 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 가 독립적으로 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이며;

및/또는 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 가 독립적으로 C_1-C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_6 의 알킬과 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬에서의 C_1-C_6 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이며;

및/또는 고리 B가 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬인 경우, 상기 4원 내지 7원의 사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬에서의 4원 내지 7원의 사이클로알킬은 독립적으로 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이고, 예를 들어 사이클로펜틸이며;

및/또는 고리 B가 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬인 경우, 상기 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬에서의 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 피롤리디닐이고, 예를 들어, R^{4a} 및 R^{4b} 가 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B

를 형성하는 경우, 고리 B는  이고, R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 가

이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하는 경우, 고리 B는  또는  이며;

및/또는 R^{1a}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}가 독립적으로 할로젠 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬인 경우, 상기 할로젠과 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬에서의 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이며;

및/또는 R^{1a}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}가 독립적으로 C₁-C₄의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬인 경우, 상기 C₁-C₄의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이며;

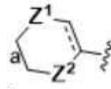
및/또는 R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} 및 R^{10b}가 독립적으로 C₁-C₄의 알킬인 경우, 상기 C₁-C₄의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이며;

및/또는 R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} 및 R^{10b}가 독립적으로 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬인 경우, 상기 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬에서, 상기 C₁-C₄의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이며;

및/또는 R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} 및 R^{10b}가 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬인 경우, 상기 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소이며, 다른 예를 들어 상기 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬은 트리플루오로메틸이며;

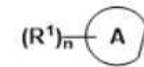
및/또는 A가 6원 헤테로아릴인 경우, 상기 6-원 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이고, 상기 피

리딜은  또는  일 수 있고, 상기 피라지닐은  일 수 있고, 상기 피리미디닐은  일 수 있

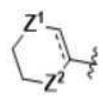
으며, a는 A와  의 연결 위치를 나타내는 것을 특징으로 하는 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

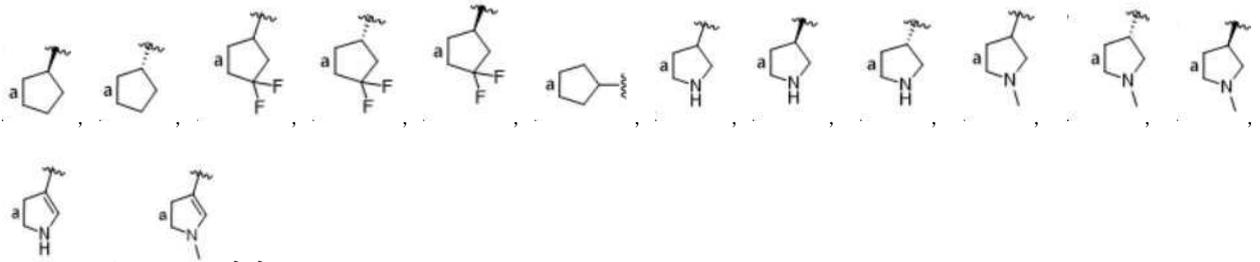
청구항 5

제1항에 있어서,

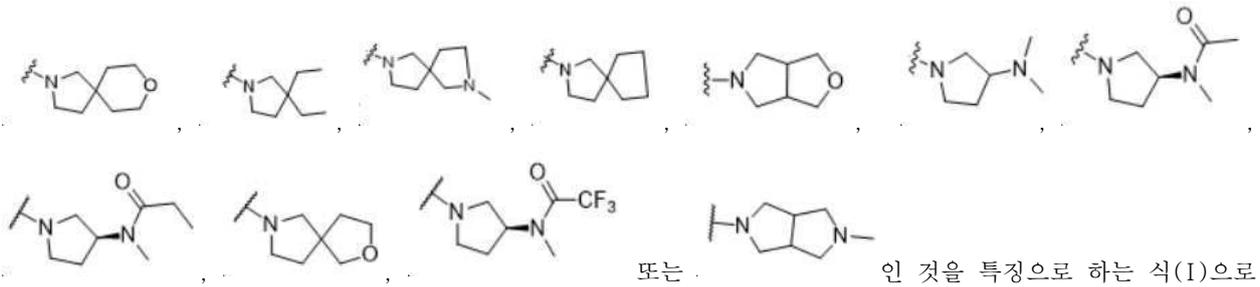
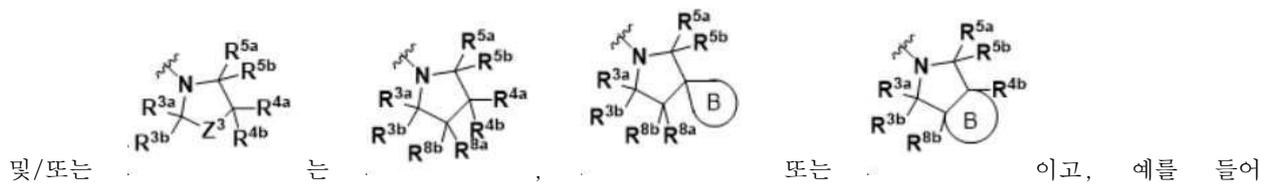
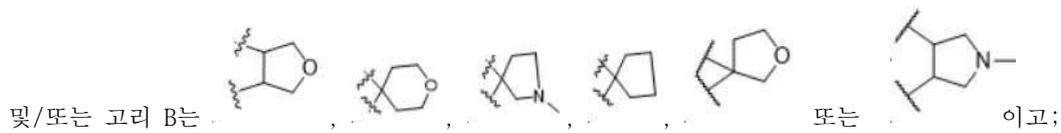
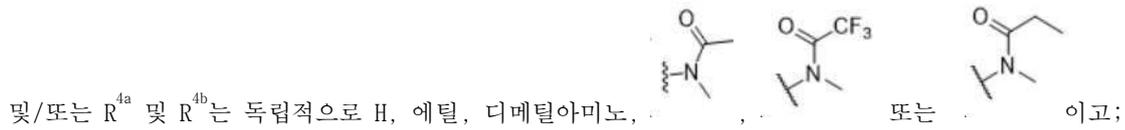
R¹은 독립적으로 F, 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, 예를 들어  는 페닐,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  또는  이고;

및/또는 Z¹은 단일 결합, -(CH₂)-, -(CF₂)-, -(NH)- 또는 (N(CH₃))-이고, 예를 들어  는  ,



또는 이며;

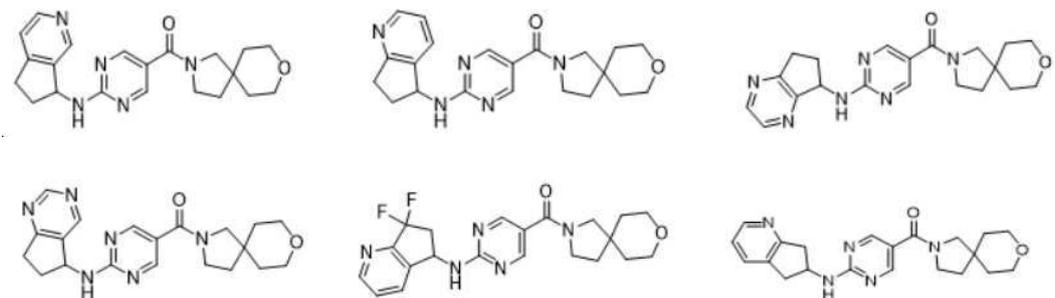


표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

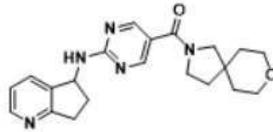
청구항 6

제1항에 있어서,

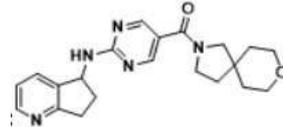
상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물이 하기 임의의 구조인 것을 특징으로 하는 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



하기 조건에서 머무름 시간이 8.483분인 화합물 : 카이랄 크로마토그래피 분리, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 250×4.6mm, 5μm, 컬럼 온도: 35℃, 유속: 0.4mL/분, 파장: 254nm, 구배: A: n-헥산, B: 이소프로판올, A:B=1:4, 수행 시간: 50분;



하기 조건에서 머무름 시간이 13.580분인 화합물 : 카이랄 크로마토그래피 분리, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 250×4.6mm, 5μm, 컬럼 온도: 35℃, 유속: 0.4mL/분, 파장: 254nm, 구배: A: n-헥산, B: 이소프로판올, A:B=1:4, 수행 시간: 50분.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 약학적으로 허용 가능한 보조제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

Vanin-1 억제제의 조제에 있어서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 10

약물의 조제에 있어서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도로서,

상기 약물은 Vanin-1 관련 질환의 예방 및/또는 치료에 사용되는 약물일 수 있고, 또는 상기 약물은 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수의 질환, 예를 들어 크론병, 궤양성 결장염 및 염증성 장 질환, 위염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있으며,

상기 Vanin-1 관련 질환이 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 출원일자가 2020년 9월 25일인 중국특허출원 2020110207210 및 출원일자가 2021년 09월 17일인 중국특허출원 2021110954656의 우선권을 주장한다. 본 출원은 상기 중국 특허출원의 전문을 인용한다.

[0002] 본 발명은 피리미딘 카르복스아미드 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] Vanin-1(혈관 비염증성 분자-1)은 유비퀴티나제 활성을 가진 엑소뉴클레아제로 주로 판테테인의 가수분해를 촉

때하여 판토텐산(pantothenic acid, VB5)과 메르캅토에틸아민을 생성한다. VB5에 의해 합성되는 코엔자임 A(CoA)는 지방산 합성 및 산화. 그리고 에너지 대사와 같은 생체 변환을 조절하며, 메르캅토에틸아민과 시스타민 간의 가역적 반응은 산화 스트레스의 중요한 센서이다. 점점 더 많은 연구에 따르면 메르캅토에틸아민의 부족 또는 레벨 저하는 γ -GCS 활성을 향상시켜 조직 염증을 예방하거나 제거할 수 있는 조직내의 내인성 GSH 보유량을 증가시키는 것으로 나타났다. 연구에 따르면 Vanin-1의 mRNA는 인간 결장, 십이지장, 자궁내막, 간, 신장, 담낭 및 소장에서 높게 발현되는 것으로 밝혀졌다. UC(궤양성 대장염) 환자 중 Vanin-1 발현은 높고 광범위하나 브러시 보더에 제한된다. 또한 결장에서 Vanin-1의 발현 레벨은 UC의 임상 정지기 동안 여전히 대조군보다 유의하게 높았다. TNBS 모델 실험에서 Vanin-1 녹아웃 마우스(Vanin-1^{-/-})의 생존율이 모델 대조군보다 유의하게 높았고, 유의한 체중 감소는 없었다. 또한, 90%의 시스타민으로 치료한 Vanin-1^{-/-} 마우스는 5일 이내에 사망했으며, 이는 시스타민이 대장염에 대한 Vanin-1 결핍의 보호 효과를 완전히 역전시켰음을 나타낸다. 또한 마우스의 조직병리학적 분석에서 Vanin-1의 억제 또는 녹아웃이 마우스 결장의 병변을 유의하게 개선할 수 있음을 발견했다(Berruyer C, et al., Vanin-1^{-/-} mice exhibit a glutathione mediated tissue resistance to oxidative stress. Mol. Cell Biol. 2004; 24: 7214-7224; Berruyer C, et al. Vanin-1 licenses inflammatory mediator production by gut epithelial cells and controls colitis by antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ activity. J. Exp. Med. 2006; 203: 2817-2827).

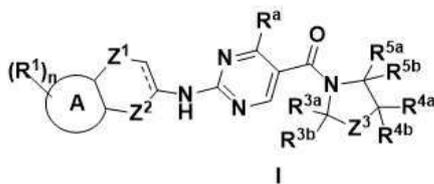
[0004] 또한 Vanin-1은 심혈관 질환 및 종양 질환에서 조절 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 연구에 따르면 Vanin-1이 시험관 내 평활근 세포의 활성화와 생체 내 경동맥 결찰에 대한 반응으로 신생 내막 증식의 발달을 조절한다는 것이 입증되었다. VNN1 유전자의 다형성은 혈압 및 HDL 레벨과 관련이 있다. SF-1 트랜스제닉 마우스에서 Vanin-1의 결실은 마우스가 부신 피질 종양으로 발전하는 것을 방지하여 특정 암에서 Vanin-1의 역할을 보여주었다. 염증성 질환에 대한 연구에 따르면 Vanin-1은 정상 개체에 비해 건선 피부 병변에서 고도로 상향 조절되는 것으로 나타났다. VNN1의 유전자 발현은 또한 소아 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 전혈에서 상향 조절되었으며, 여기서 VNN1의 과발현은 만성 ITP의 진행과 관련이 있다. 또한, 상승된 Vanin-1은 전신성 홍반성 루푸스, 신장 독성물질(nephrotoxicant) 유발 신장 손상 및 제2형 당뇨병(Rommelaere S, et al. PPARalpha regulates the production of serum Vanin-1 by liver. FEBS Lett. 2013 Nov 15; 587(22): 3742-8)을 포함하는 다양한 신장 장애가 있는 환자의 소변에서 검출되었다.

발명의 내용

[0005] 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 기존 기술에서 Vanin 효소계 치료제의 부재를 극복하고, 피리미딘 카르복스아미드 화합물 및 이의 용도를 제공하는 것이다. 본 발명에서 제공하는 피리미딘 카르복스아미드 화합물은 Vanin 효소 억제 활성을 갖는 화합물로, 강력한 Vanin-1 억제 활성을 가지며, 크론병 및 궤양성 대장염을 비롯한 다양한 질병의 치료에 사용될 수 있다.

[0006] 본 발명은 다음의 기술적 해결 수단을 통해 상기 기술적 과제를 해결한다

[0007] 본 발명은 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.



[0008]

[0009] 상기 식에서, n은 0, 1, 2 또는 3이고;

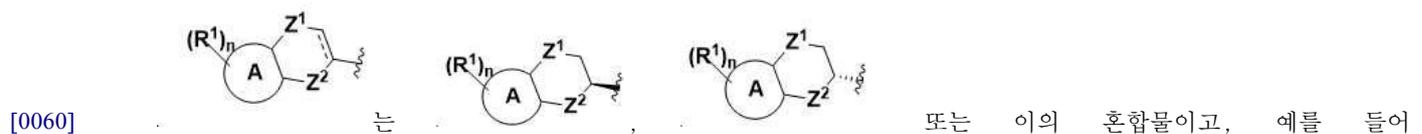
[0010] R¹은 독립적으로 할로젠, C₁-C₆의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a}에 의해 치환된 C₁-C₆의 알킬이고;

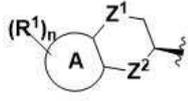
[0011] Z¹은 -(CR^{6a}R^{6b})- 또는 -(NR^{6c})-이고 Z²는 연결 결합이며, 또는 Z¹은 연결 결합이고 Z²는 -(CR^{7a}R^{7b})-이며;

[0012] Z³은 연결 결합 또는 -(CR^{8a}R^{8b})-이고;

- [0013] R^a 는 독립적으로 H이고;
- [0014] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 C_1-C_6 의 알킬이고;
- [0015] R^{6c} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 의 알킬이며;
- [0016] R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;
- [0017] 또는 R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며, 상기 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬의 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 중 헤테로 원자는 N, O 또는 S이고, 헤테로 원자의 개수는 1개 또는 2개이며;
- [0018] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 의 알킬, 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬이고;
- [0019] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬이고;
- [0020] A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고, 상기 6원 헤테로아릴에서 헤테로 원자는 N이고, 헤테로 원자의 개수는 1개 또는 2개이며;
- [0021] --- 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.
- [0022] 본 발명의 일부 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 일부 기는 다음과 같이 정의되며, 언급되지 않은 기는 본 발명의 임의의 방안에 기재된 바와 같고(이하 “어떤 실시형태에 있어서” 라고 약칭), n은 0 또는 1이다.
- [0023] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0024] Z^1 은 $-(CR^{6a}R^{6b})-$ 이고, Z^2 는 연결 결합이다.
- [0025] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0026] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H 또는 할로젠이다.
- [0027] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0028] R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H이고, 즉 Z^2 는 $-(CH_2)-$ 이다.
- [0029] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0030] Z^3 은 $-(CR^{8a}R^{8b})-$ 이다.
- [0031] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0032] R^{3a} 및 R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이다.
- [0033] 어떤 실시형태에 있어서,

- [0034] R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H이다.
- [0035] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0036] R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 H이다.
- [0037] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0038] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, C₁-C₆의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이다.
- [0039] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0040] R^{4a} 는 독립적으로 C₁-C₆의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;
- [0041] R^{4b} 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆의 알킬이다.
- [0042] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0043] R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고,
- [0044] 예를 들어, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬이다.
- [0045] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0046] R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H이고, 즉 Z^3 은 $-(CH_2)-$ 이다.
- [0047] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0048] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₄의 알킬이다.
- [0049] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0050] R^{1a} 는 독립적으로 할로젠이고, 예를 들어 F이다.
- [0051] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0052] R^{1e} 는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬이다.
- [0053] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0054] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬이다.
- [0055] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0056] A는 6원 헤테로아릴이고, 예를 들어 피리딘이다.
- [0057] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0058] --- 는 단일 결합을 나타낸다.
- [0059] 어떤 실시형태에 있어서,





이다.

- [0061] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0062] n은 0 또는 1이고;
- [0063] R¹은 독립적으로 할로겐, C₁-C₆의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a}에 의해 치환된 C₁-C₆의 알킬이고;
- [0064] Z¹은 -(CR^{6a}R^{6b})- 또는 -(NR^{6c})-이고 Z²는 연결 결합이며, 또는 Z¹은 연결 결합이고 Z²는 -(CR^{7a}R^{7b})-이며;
- [0065] Z³은 -(CR^{8a}R^{8b})-이고;
- [0066] R^a는 독립적으로 H이고;
- [0067] R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 할로겐이고;
- [0068] R^{6c}는 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄의 알킬이며;
- [0069] R^{3a}, R^{3b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 H이고;
- [0070] R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C₁-C₆의 알킬, -(NR^{9a}R^{9b}) 또는 -(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}이고;
- [0071] 또는 R^{4a} 및 R^{4b}, 또는 R^{4a} 및 R^{5a}, 또는 R^{4a} 및 R^{8a}가 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d}에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬 또는 하나 또는 복수의 R^{1e}에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며;
- [0072] R^{1a}, R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₄의 알킬이고;
- [0073] R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 C₁-C₄의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로겐에 의해 치환된 C₁-C₄의 알킬이고;
- [0074] A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;
- [0075] ≡는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.
- [0076] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0077] n은 0 또는 1이고;
- [0078] R¹은 독립적으로 할로겐, C₁-C₆의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a}에 의해 치환된 C₁-C₆의 알킬이고;
- [0079] Z¹은 -(CR^{6a}R^{6b})- 또는 -(NR^{6c})-이고 Z²는 연결 결합이며, 또는 Z¹은 연결 결합이고 Z²는 -(CR^{7a}R^{7b})-이며;
- [0080] Z³은 -(CR^{8a}R^{8b})-이고;
- [0081] R^a는 독립적으로 H이고;
- [0082] R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H 또는 할로겐이고, R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H이고;
- [0083] R^{1a}는 독립적으로 할로겐이고;
- [0084] R^{6c}는 독립적으로 H 또는 C₁-C₄의 알킬이며;

- [0085] R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H이고;
- [0086] R^{4a} 는 독립적으로 C_1 - C_6 의 알킬, $-(NR^{9a}R^{9b})$ 또는 $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$ 이고;
- [0087] R^{4b} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 의 알킬이며;
- [0088] 또는 R^{4a} 및 R^{4b} , 또는 R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하고, 고리 B는 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이며;
- [0089] R^{1e} 는 독립적으로 C_1 - C_4 의 알킬이고;
- [0090] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 C_1 - C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1 - C_4 의 알킬이고;
- [0091] A는 6원 헤테로아릴이고, 예를 들어 피리딜이고;
- [0092] 는 단일 결합을 나타낸다.
- [0093] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0094] R^1 이 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이고, 또한 예를 들어 불소이다.
- [0095] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0096] R^1 이 독립적으로 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1 - C_6 의 알킬인 경우, 상기 치환기의 개수는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개이고, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개이며; 예를 들어 트리플루오로메틸이다.
- [0097] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0098] R^1 이 독립적으로 C_1 - C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1 - C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1 - C_6 의 알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1a} 에 의해 치환된 C_1 내지 C_6 의 알킬에서의 C_1 - C_6 의 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)은 독립적으로 C_1 - C_4 의 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이며, 예를 들어 메틸이다.
- [0099] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0100] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 가 독립적으로 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이며; 또한 예를 들어 불소이다.
- [0101] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0102] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} 및 R^{7b} 가 독립적으로 C_1 - C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1 - C_6 의 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)은 독립적으로 C_1 - C_4 의 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이며, 예를 들어 메틸이다.
- [0103] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0104] R^{6c} 가 독립적으로 C_1 - C_4 의 알킬인 경우, 상기 C_1 - C_4 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸이다.
- [0105] 어떤 실시형태에 있어서,
- [0106] R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 가 독립적으로 할로젠인 경우, 상기 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬이고,

예를 들어 불소 또는 염소이며; 또한 예를 들어 불소이다.

[0107] 어떤 실시형태에 있어서,

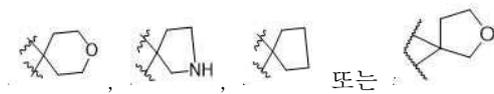
[0108] R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} 및 R^{8b} 가 독립적으로 C_1-C_6 의 알킬, 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_6 의 알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1c} 에 의해 치환된 C_1-C_6 의 알킬에서의 C_1-C_6 의 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)은 독립적으로 C_1-C_4 의 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이며, 예를 들어 메틸 또는 에틸이다.

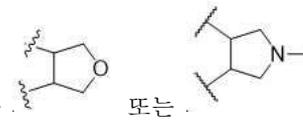
[0109] 어떤 실시형태에 있어서,

[0110] 고리 B가 4원 내지 7원의 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬인 경우, 상기 4원 내지 7원의 사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1d} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 사이클로알킬에서의 4원 내지 7원의 사이클로알킬은 독립적으로 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이고, 예를 들어 사이클로펜틸이다.

[0111] 어떤 실시형태에 있어서,

[0112] 고리 B가 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬인 경우, 상기 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 및 하나 또는 복수의 R^{1e} 에 의해 치환된 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬에서의 4원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 피롤리디닐이고, 예를 들어 R^{4a} 및 R^{4b} 가 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하는

경우, 고리 B는  이고, R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 가 이들과 결합된

탄소와 함께 고리 B를 형성하는 경우, 고리 B는  이다.

[0113] 어떤 실시형태에 있어서,

[0114] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 독립적으로 할로젠 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬인 경우, 상기 할로젠 및 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬에서의 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소 또는 염소이며, 또한 예를 들어 불소이다.

[0115] 어떤 실시형태에 있어서,

[0116] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 가 독립적으로 C_1-C_4 의 알킬 또는 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_4 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이다.

[0117] 어떤 실시형태에 있어서,

[0118] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 가 독립적으로 C_1-C_4 의 알킬인 경우, 상기 C_1-C_4 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이다.

[0119] 어떤 실시형태에 있어서,

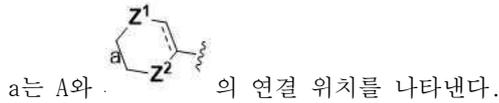
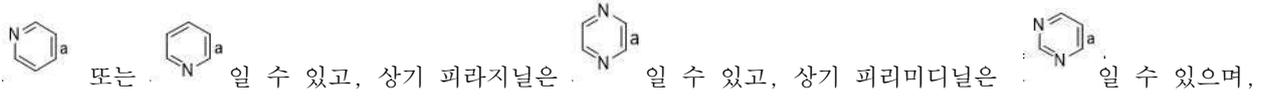
[0120] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 가 독립적으로 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬 경우, 상기 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1-C_4 의 알킬에서 상기 C_1-C_4 의 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 예를 들어 메틸 또는 에틸이다.

[0121] 어떤 실시형태에 있어서,

[0122] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} 및 R^{10b} 가 독립적으로 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1 내지 C_4 의 알킬인 경우, 상기 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 또는 브롬이고, 예를 들어 불소이며, 또한 예를 들어 상기 하나 또는 복수의 할로젠에 의해 치환된 C_1 - C_4 의 알킬은 트리플루오로메틸이다.

[0123] 어떤 실시형태에 있어서,

[0124] A가 6-원 헤테로아릴인 경우, 상기 6-원 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이고, 상기 피리딜은



[0125] 어떤 실시형태에 있어서,

[0126] R^1 이 독립적으로 F, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0127] 어떤 실시형태에 있어서,

[0128] Z^1 은 $-(CH_2)-$, $-(CF_2)-$, $-(NH)-$ 또는 $-(N(CH_3))-$ 이다.

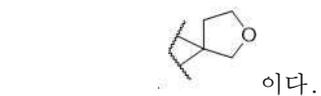
[0129] 어떤 실시형태에 있어서,

[0130] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, 에틸, 디메틸아미노, ,  또는  이고, 예를 들어 R^{4a} 및 R^{4b}

는 독립적으로 에틸이고, 또는 R^{4a} 는 H이고 R^{4b} 는 디메틸아미노, ,  또는  이다.

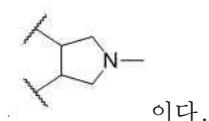
[0131] 어떤 실시형태에 있어서,

[0132] R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하며, 예를 들어 ,  또는  이다.



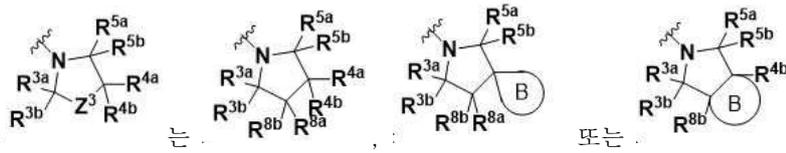
[0133] 어떤 실시형태에 있어서,

[0134] R^{4a} 및 R^{5a} , 또는 R^{4a} 및 R^{8a} 는 이들과 결합된 탄소와 함께 고리 B를 형성하며, 예를 들어  또는

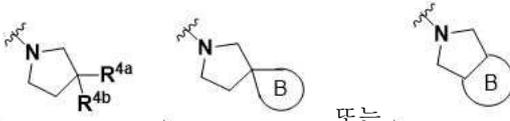


[0135] 어떤 실시형태에 있어서,

[0136] 는 , 또는 이고,

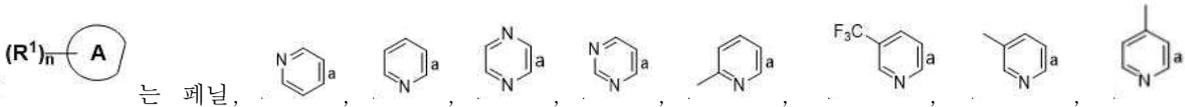


[0137] 예를 들어 , 또는 이다.

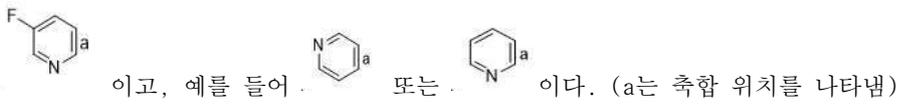


[0138] 어떤 실시형태에 있어서,

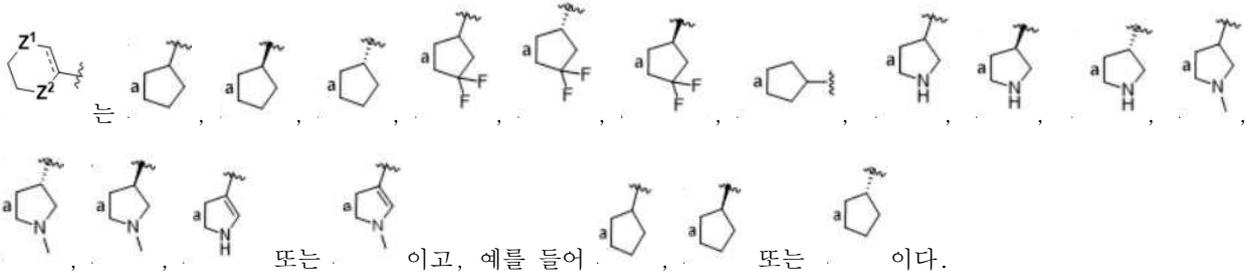
[0139] 는 페닐, 또는 이고,



[0140] 어떤 실시형태에 있어서,

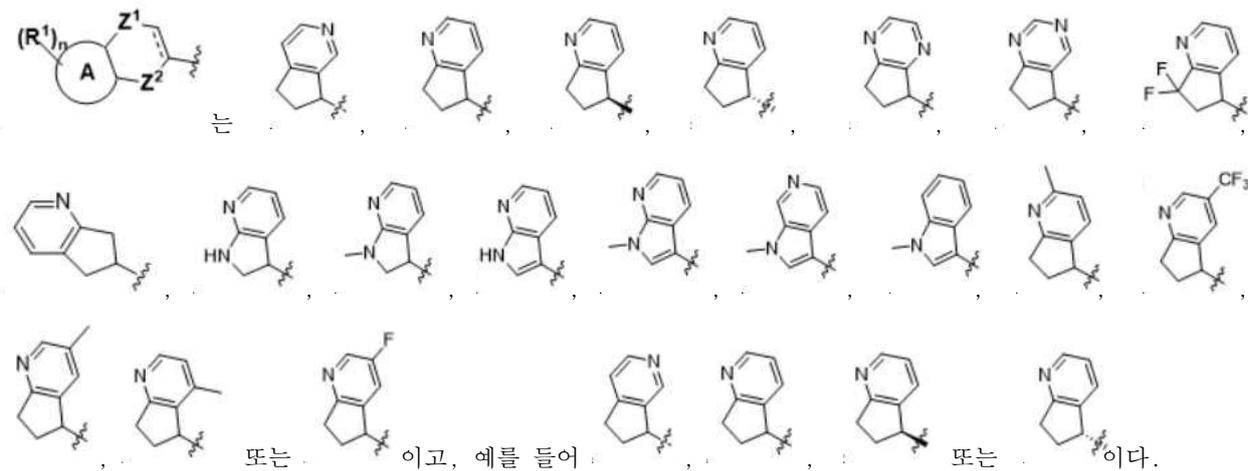


[0141] 는 , 또는 이고, 예를 들어 , 또는 이다.



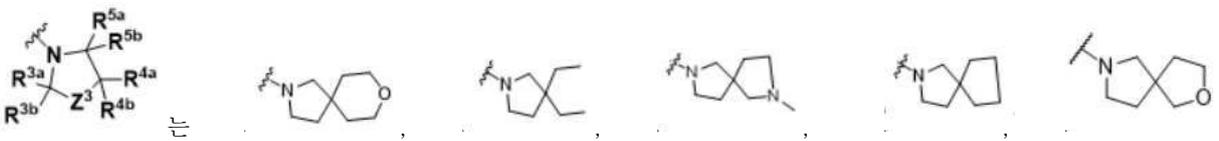
[0142] 어떤 실시형태에 있어서,

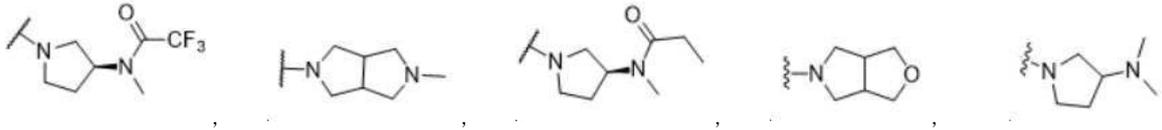
[0143] 는 , 또는 이고, 예를 들어 , 또는 이다.



[0144] 어떤 실시형태에 있어서,

[0145] 는 , 또는 이고,



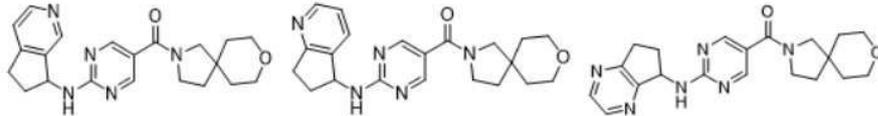


또는

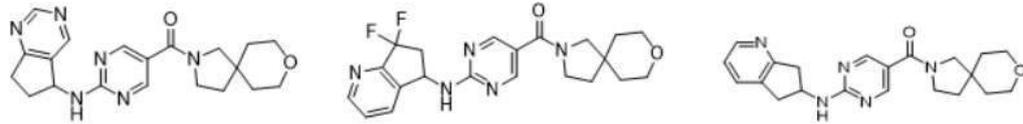


이고, 예를 들어 이다.

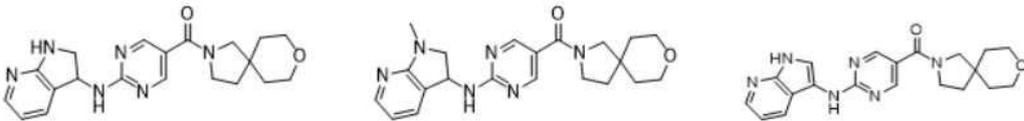
[0146] 본 발명의 일부 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물은 하기 식의 임의의 구조이다.



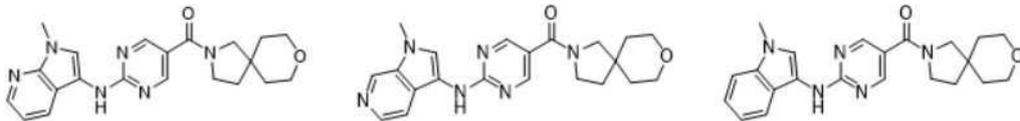
[0147]



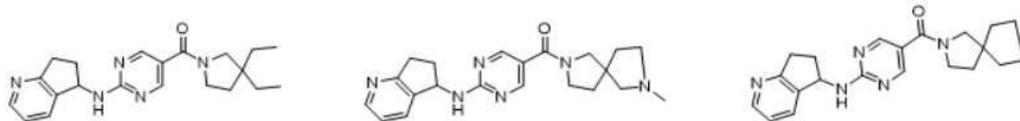
[0148]



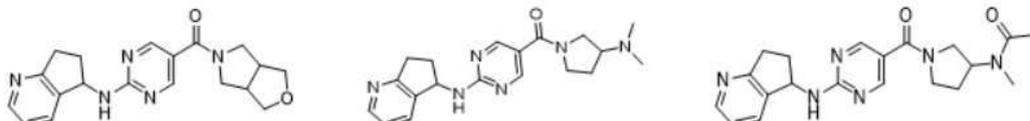
[0149]



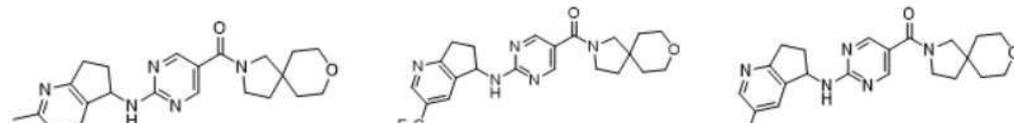
[0150]



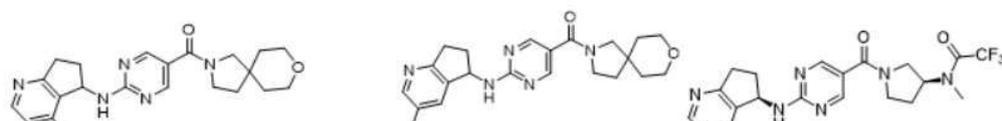
[0151]



[0152]

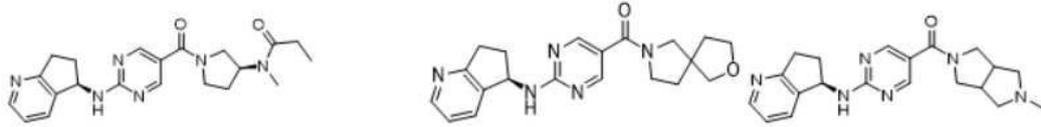


[0153]

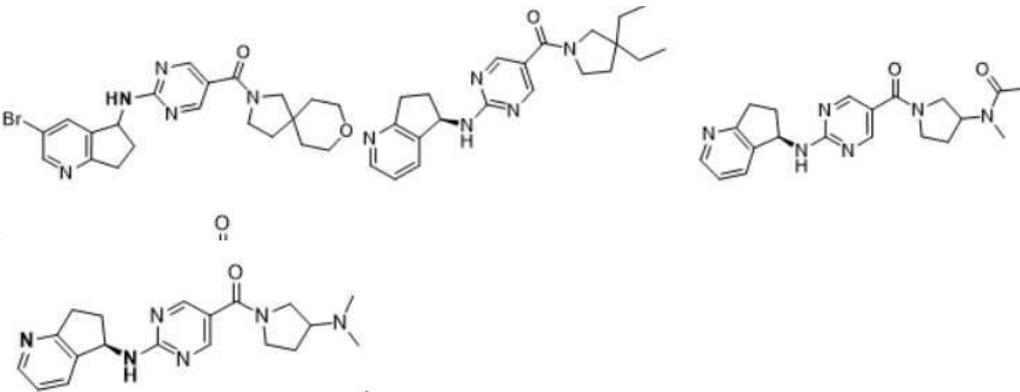


[0154]

[0155]



[0156]



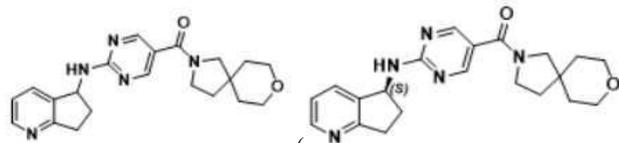
또는

[0157]

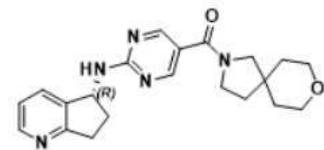
본 발명의 일부 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물은 하기 식의 임의의 구조이다.

[0158]

하기 조건에서 머무름 시간이 8.483분인 화합물



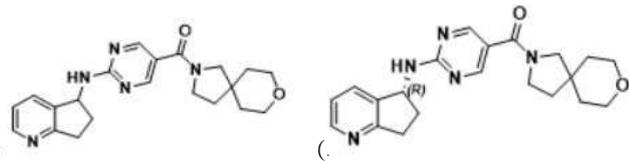
또는



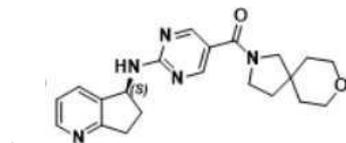
() : 카이랄 크로마토그래피로 분해, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 250×4.6mm, 5μm, 컬럼 온도: 35℃, 유속: 0.4mL/분, 파장: 254nm, 구배: A: n-헥산, B: 이소프로판올, A:B=1:4, 수행 시간: 50분;

[0159]

하기 조건에서 머무름 시간이 13.580분인 화합물



또



() : 카이랄 크로마토그래피로 분해, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 250×4.6mm, 5μm, 컬럼 온도: 35℃, 유속: 0.4mL/분, 파장: 254nm, 구배: A: n-헥산, B: 이소프로판올, A:B=1:4, 수행 시간: 50분. 당업자는 상기 화합물의 절대 배치가 머무름 시간에 의해서만 구별되며, 상이한 머무름 시간에 대응되는 절대 배치는 실제를 기준으로 해야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0160]

본 발명에서 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 또는 복수의 카이랄 탄소 원자를 가질 수 있으므로 분리되어 순수한 광학이성질체를 수득할 수 있으며, 예를 들어 순수한 거울상이성질체, 또는 라세미체거나 혼합이성질체이다. 순수한 단일 이성질체는 카이랄 결정화에 의한 염 형성 또는 카이랄 분취 컬럼 분리와 같은 본 분야의 분리 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0161]

본 발명에서 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 입체이성질체가 존재하는 경우, 단일 입체이성질체 또는 이들의 혼합물(예: 라세미체)의 형태로 존재할 수

있다. 용어 "입체이성질체"는 시스-트랜스 이성질체 또는 광학이성질체를 지칭한다. 이러한 입체이성질체는 비대칭 합성 방법 또는 카이랄 분리 방법(박층 크로마토그래피, 회전 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 등을 포함하나 이에 한정되지 않음)에 의해 분리, 정제 및 농축될 수 있으며, 또한 기타 카이랄 화합물과의 결합 형성(화학적 결합 등) 또는 염 형성(물리적 결합 등)을 통한 카이랄 분해에 의해 수득될 수 있다. 용어 "단일 입체이성질체"는 화합물의 모든 입체이성질체에 대한 본 발명의 화합물 중 하나의 입체이성질체의 질량 함량이 95% 이상임을 의미한다.

[0162] 따라서 본 명세서 전반에 걸쳐 당업자는 안정한 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하기 위하여 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 상기 기 또는 치환기를 선택할 수 있으며, 본 발명의 실시형태에 기재된 화합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0163] 본 발명에 기재된 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 화학 분야에 공지된 방법과 유사한 방법을 포함하는 방법을 통해 합성될 수 있으며, 이의 절차와 조건은 본 분야의 유사한 반응 절차와 조건을 참조할 수 있으며, 특히 본 명세서에 따라 합성될 수 있다. 출발 물질은 통상적으로 Aldrich와 같은 상업적 출처로부터 수득하거나 당업자에게 잘 알려진 방법(SciFinder, Reaxys 온라인 데이터베이스를 통해 수득 가능)을 통해 쉽게 조제할 수 있다.

[0164] 본 명세서에서 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 이미 조제하여 수득된 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 본 분야의 통상적인 방법으로 주변 변형을 수행하여 기타 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 수득할 수 있다.

[0165] 일반적으로 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 조제될 수 있으며, 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 그 중 치환기는 식(I)에 나타내는 바와 같다. 하기 반응 방안 및 실시예는 예를 들어 본 발명의 내용을 더 한층 설명하는데 사용된다.

[0166] 식(I)으로 표시되는 화합물의 조제에 필요한 원료 또는 시약은 시판되거나 본 분야에 공지된 합성 방법에 의해 조제될 수 있다. 하기 실험 부분에 기재된 방법으로 유리 염기 또는 이의 산이 첨가된 염인 본 발명의 화합물을 조제할 수 있다. 용어 약학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에 정의된 약학적으로 허용 가능한 염이며 모체 화합물의 모든 약제학적 활성을 가지고 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 유기 염기의 적합한 유기용매에 상응하는 산을 가하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용 가능한 염을 조제할 수 있다.

[0167] 염 형성의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산과 같은 무기산과의 염 형성 및 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 구연산, 에틸술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드록시나프토산, 2-하이드록시에탄술폰산, 락트산, 말레산, 사과산, 말론산, 만델릭산, 메탄술폰산, 묶론산, 2-나프탈렌술폰산, 프로피온산, 살리실산, 숙신산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 또는 트리메틸아세트산과 같은 무기산과의 염 형성이 있다.

[0168] 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물은 하나 또는 복수의 카이랄 탄소 원자를 가질 수 있으므로 분리되어 순수한 광학이성질체를 수득할 수 있으며, 예를 들어 순수한 거울상이성질체, 또는 라세미체거나 혼합이성질체 등이다. 순수한 단일 이성질체는 카이랄 결정화에 의한 염 형성 또는 카이랄 분취 컬럼 분리와 같은 본 분야의 분리 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0169] 본 출원의 상기 합성 경로에 사용되는 화합물질은 용매, 시약, 촉매 및 보호기, 탈보호기를 포함하며, 보호기는 tert-부톡시카르보닐(Boc)을 포함한다. 상기 방법은 본 명세서에 구체적으로 기재된 단계의 전 단계 또는 후 단계를 더 포함할 수 있으며, 적절한 보호기를 첨가 또는 제거함으로써 표적 화합물을 수득할 수 있다. 또한 여러 합성 단계를 교대로 또는 순차적으로 수행하여 최종 표적 화합물을 수득할 수 있다.

[0170] 본 발명은 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미

체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 (하나 또는 복수의) 약학적으로 허용 가능한 보조제(예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 매개체 또는 기타 부형제)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 치료 유효량일 수 있다.

[0171] 본 발명은 Vanin-1 억제제의 조제에 있어서의 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 더 제공한다. 상기 용도에서, 상기 Vanin-1 억제제는 포유동물의 생체 내에서 사용될 수 있고, 주로 실험 목적으로 시험관 내에서 사용될 수도 있으며, 예를 들어 표준 시료 또는 대조군 시료로서 비교의 용도를 제공하거나 Vanin-1의 억제 효과를 신속하게 검출하기 위해 본 분야의 통상적인 방법에 따라 키트로 조제된다. 본 명세서에 사용된 용어 "vanin-1(효소) 억제제" 는 vanin-1(효소)에 결합하고 생성된 효소 활성을 감소시키는 화합물을 의미한다.

[0172] 본 발명은 약물의 조제에 있어서의 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 더 제공하고, 상기 약물은 Vanin-1 관련 질환의 예방 및/또는 치료에 사용되는 약물일 수 있고, 또는 상기 약물은 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수의 질환을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있으며, 또한 예를 들어 크론병, 염증성 장질환 및 궤양성 대장염을 치료하는 약물일 수 있다. 상기 Vanin-1 관련 질환은 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수를 포함할 수 있고, 또한 예를 들어 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 결직장암 및 위염일 수 있다.

[0173] 다른 한 편으로, 본 발명은 치료 유효량의 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 방법을 포함하는 Vanin-1 관련 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 예를 들어, vanin-1 효소의 억제에 의해 매개되거나 기타 vanin-1 효소의 억제와 관련된 질환 또는 질병을 치료한다. 예를 들어 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수이고, 또한 예를 들어 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 결직장암 및 위염일 수 있다.

[0174] 또 다른 한편으로, 본 발명은 자가면역질환, 염증성 질환, 알레르기 질환, 대사성 질환, 감염성 질환, 섬유성 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 피부 질환, 간 질환, 위장 질환, 구강 질환 및 조혈 질환 중 하나 또는 복수(예를 들어 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 결직장암 및 위염)의 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 이는 환자에게 치료 유효량의 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 방법을 포함한다.

[0175] 다른 한편으로, 본 발명은 상기 식(I)으로 표시되는 피리미딘 카르복스아미드 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 메소머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 포함하는 Vanin-1 억제용 약물을 제공한다.

[0176] 본 발명의 화합물은 예를 들어 직장 또는 경구 투여와 같은 장내 투여, 또는 포유동물(특히 인간)에게 비경구 투여의 방식으로 국소 또는 전신 투여에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 비경구투여할 수 있으며, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 골내, 근육내, 뇌내, 뇌실외, 활막내, 흉골내, 척수강내, 병변내, 두개골내, 종양내, 피부내 및 피하를 통해 주입, 주사 또는 수액할 수 있다.

[0177] 본 발명의 상기 화합물, 약학적 조성물 또는 약물의 유효량은 포유동물의 종류, 체중, 연령, 개체의 상태, 개체의 약동학 파라미터, 치료할 질환 및 투여 방법에 의해 결정된다.

[0178] 본 발명의 상기 화합물, 약학적 조성물 또는 약물의 유효량은 통상적인 실험에 의해 용이하게 측정될 수 있으며, 가장 효과적이고 편리한 투여 경로 및 가장 적합한 제제도 통상적인 실험에 의해 측정될 수 있다.

- [0179] 상기 약용 보조제는 약물 생산 분야에서 널리 사용되는 보조제일 수 있다. 보조제는 주로 안전하고 안정적이며 기능적인 약학적 조성물을 제공하기 위해 사용되며, 또한 투여 후 대상체가 활성 성분을 원하는 속도로 용해시키거나 약학적 조성물 투여 후 대상체가 활성성분을 유효적으로 흡수하는 것을 촉진시키는 방법을 제공할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 불활성 충전제일 수 있거나, 또는 예를 들어 상기 조성물의 전체 pH 값을 안정화시키거나 조성물의 활성성분의 분해를 방지하는 것과 같은 특정 기능을 제공할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 결합제, 현탁제, 유회제, 희석제, 충전제, 과립화제, 접착제, 봉해제, 유회제, 접착방지제, 활택제, 습윤제, 겔화제, 흡수 지연제, 용해 억제제, 강화제, 흡착제, 완충제, 킬레이트, 방부제, 착색제, 교미료 및 감미료 중 하나 또는 복수를 포함할 수 있다.
- [0180] 약학적으로 허용 가능한 보조재로 사용될 수 있는 물질에는 이온 교환제, 알루미늄, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 알루미늄(예: 인간 혈청 알루미늄), 완충물질(예: 인산염, 글리신, 소르빈산, 소르빈산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염) 또는 전해질(예: 프로타민 황산염, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체 차단 폴리머, 라놀린), 당류(예: 유당, 포도당 및 자당); 전분(예: 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예: 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트), 검 분말, 맥아, 젤라틴, 탈크, 보조제(예: 코코아 버터 및 좌약 왁스상 물질), 오일(예: 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 글리콜계 화합물(예: 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜), 에스테르계(예: 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트), 한천, 완충제(예: 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열원 제거수, 등장성 염, 링거액, 에탄올, 인산완충액 및 다른 무독성의 적합한 유회제(예: 소듐라우릴설페이트, 및 마그네슘스테아레이트), 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 조미제 및 향료, 방부제 및 항산화제 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 본 개시내용에 따라 조제될 수 있다. 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 유회, 제분, 캡슐화, 포획 또는 동결 건조 등 방법이다.
- [0181] 본 발명의 화합물의 약학적 투여 형태는 즉시 방출, 제어 방출, 지속 방출 또는 표적 약물 방출 시스템으로 제공될 수 있다. 예를 들어 일반적인 투여 형태는 용액 및 현탁액, (마이크로)에멀전, 연고, 겔 및 패치, 리포솜, 정제, 당의정, 연질 또는 경질 셀 캡슐, 좌약, 배주, 임플란트, 무정형 또는 결정성 분말, 에어로졸 및 동결건조 제제를 포함한다. 사용하는 투여 경로에 따라 주사기 및 바늘, 흡입기, 펌프, 주사 펜, 어플리케이션기 또는 특수 플라스크와 같은 약물을 투여하거나 투여하기 위한 특수한 장치가 필요할 수 있다. 약물 제형은 종종 약물, 부형제, 및 용기/밀봉 시스템으로 구성된다. 하나 또는 복수의 부형제(불활성 성분이라고도 함)를 본 발명의 화합물에 첨가하여 약물의 조제, 안정성, 투여 및 안전성을 개선하거나 촉진할 수 있고, 또한 필요한 약물 방출 곡선 방법을 제공할 수 있다. 따라서 약물에 첨가되는 보조제의 종류는 약물의 물리화학적 특성, 투여 경로 및 조제단계 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 약용 부형제는 해당 분야에 존재하며 다양한 약전에 열거된 것들을 포함한다. (미국약전(U.S. Pharmacopeia, USP), 일본약전(Japanese Pharmacopoeia, JP), 유럽약전(European Pharmacopoeia, EP) 및 영국약전(British pharmacopoeia, BP); 미국 식품의약국(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov) 약물 평가 및 연구 센터 (Center for Drug Evaluation and Research, CEDR) 간행물, 예를 들어 <비활성 성분 가이드> (Inactive Ingredient Guide, 1996); Ash와 Ash가 편집한 <약물 첨가물 핸드북>(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002, 시냅스 정보자원회사(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY) 등을 참조).
- [0182] 본 발명의 화합물의 약물 제형은 당업계에 숙지된 임의의 방법, 예를 들어 통상적인 혼합, 체가름, 용해, 용융, 과립화, 당의정 조제, 타정, 현탁, 압출, 분무 건조, 연마, 유회, (나노/마이크로)캡슐화, 포획 또는 동결 건조 공정에 의해 조제될 수 있다.
- [0183] 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 직장 또는 경구 투여와 같은 장내 투여, 또는 포유동물(특히 인간)에게 비경구 투여의 방식으로 국소 또는 전신에 사용될 수 있으며, 치료 유효량의 활성성분인 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 약학적으로 허용 가능한 담체와 같은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함께 포함할 수 있다. 활성성분의 치료 유효량은 본원에서 전술 및 후술된 정의와 같고, 포유동물의 종류, 체중, 연령, 개체 상태, 개체 약동학적 파라미터, 치료될 질환 및 투여 방법에 따라 본 발명의 화합물은 다양한 제형으로 조제될 수 있으며, 장 내 투여 방식인 경우, 예를 들어 경구 투여이다.
- [0184] 상기 약학적 조성물 및 제형은 하나 또는 복수의 본 발명의 화합물 또는 이의 하나 또는 복수의 약학적으로 허용 가능한 염을 활성성분으로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 제제는 분말제, 정제, 환제, 타블렛, 캡슐제, 카세제, 좌약 및 분산가능한 과립제를 포함한다. 고체 담

체는 또한 희석제, 조미제, 가용화제, 유허제, 현탁제, 결합제, 방부제, 정제 방해제 또는 캡슐화 물질 중 하나 또는 복수일 수 있다. 분말제에서 담체는 일반적으로 미분된 고체이고, 이는 미분된 활성성분과의 혼합물이다. 정제에서 활성성분은 일반적으로 필요한 접착력을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되어 필요한 형상과 크기로 압축된다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당류, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물의 제제는 담체로서 캡슐화 물질을 포함할 수 있으며, 담체를 포함하거나 또는 포함하지 않는 활성성분이 이와 결합된 담체에 의해 둘러싼 캡슐을 제공한다.

- [0185] 경구 투여에 적합한 다른 형태는 에멀전, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 포함하는 액체 형태의 제제거나 또는 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제를 포함한다. 에멀전은 예를 들어 프로필렌 글리콜 수용액과 같은 용액으로 조제되거나, 또는 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아와 같은 유화제를 함유할 수 있다. 수용액은 활성성분을 물에 용해시키고 적합한 착색제, 향료, 안정제 및 증점제를 첨가하여 조제될 수 있다. 수성 현탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 다른 일반적으로 사용되는 현탁제와 같은 접착제와 함께 미분된 활성성분을 물에 분산시켜 조제될 수 있다. 고체 형태 제제에는 활성성분 외에 착색제, 향료, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제를 함유할 수 있는 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다.
- [0186] 직장 투여에 사용되는 예시적 조합에는 코코아 버터, 합성 글리세리드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 비자극성 부형제를 함유할 수 있는 좌약을 포함하고, 이는 상온에서 고체이나 직장 내에서 용해 및/또는 용해되어 약물을 방출할 수 있다.
- [0187] 치료 유효량은 우선 당업계에 숙지된 다양한 방법을 사용하여 추산될 수 있다. 동물 연구를 위한 초기 사용량은 세포 배양 측정에서 확립된 유효 농도를 기반으로 확정할 수 있다. 인간 개체에 적합한 사용량 범위는 예를 들어 동물 연구 및 세포 배양 분석에서 얻은 데이터에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 경구 투여용 약제로 조제될 수 있다.
- [0188] 약물(예를 들어 본 발명의 화합물)의 유효량 또는 치료 유효량 또는 투여량은 개체의 증상 완화 또는 생존 연장에 효과적인 약물 또는 화합물의 양을 지칭한다. 상기 분자의 독성 및 치료 효능은 예를 들어 들어 LD₅₀(전체의 50%에 치명적인 사용량) 및 ED₅₀(전체 50%의 치료에 유효적인 사용량)을 측정하는 것과 같은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 의약 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀으로 나타낼 수 있다. 바람직하게는 높은 치료 지수를 나타내는 약물을 선택한다.
- [0189] 유효량 또는 치료 유효량은 연구원, 의사, 의사 또는 기타 임상 의사가 찾은 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 화합물 또는 약학적 조성물의 양이다. 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 무독성인 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에서 선택된다. 투여량은 상기 범위내에서 사용되는 제형 및/또는 투여 경로에 의해 변화될 수 있다. 해당 분야에 이미 알려진 방법에 의해 개체 상황의 특수성에 따라 적절한 제제, 투여 경로, 투여량 및 투여 시간 간격을 선택해야 한다.
- [0190] 투여량 및 투여시간 간격은 원하는 효과, 즉 최소 유효 농도(minimal effective concentration, MEC)를 얻기에 충분한 활성 부분의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 각 화합물의 MEC는 다르지만, 예를 들어 시험관내 데이터 및 동물 실험에서 추정할 수 있다. MEC 달성에 필요한 투여량은 개체의 특징과 투여 경로에 의해 결정된다. 국소 투여 또는 선택적 섭취의 경우, 약물의 유효적 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수 있다.
- [0191] 투여되는 약물 또는 조합물의 양은 개체의 성별, 연령 및 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단을 포함하는 여러가지 요인에 따라 결정된다.
- [0192] 필요한 경우, 본 발명의 조합물은 하나 또는 복수의 단위 투여 제형(활성성분 함유)을 함유하는 포장 또는 분배 장치로 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 포장 또는 장치는 바이알과 같이 금속 또는 플라스틱 호일(예: 발포 포장) 또는 유리 및 고무 마개를 포함할 수 있다. 상기 포장 또는 분배 장치에는 사용 설명서가 첨부될 수 있다. 또한 상용성 의약 담체에 배합된 본 발명 화합물의 조성물을 조제하여 적당한 용기에 넣을 수 있으며, 지정된 질병의 치료를 위한 라벨을 붙일 수 있다.
- [0193] 달리 명시되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 보호를 청구하는 주체가 속하는 분야의 표준적 의미를 가진다. 어떤 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우, 본원의 정의를 기준으로 한다.

- [0194] 기의 정의
- [0195] 달리 명시되지 않은 한, 본원에 사용된 하기 정의를 적용해야 한다. 본 발명의 목적상, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS Edition) 및 '화학 및 물리 안내서 (Handbook of Chemistry and Physics)', 제 75 판, 1994 판과 일치하다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999 및 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York:2007를 참조할 수 있으며 이의 기재 전부 내용은 인용하는 방법으로 본원에 포함된다.
- [0196] 본 명세서에서 기 및 이의 치환기는 안정적인 구조부분 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있다. 치환기를 통상적인 화학식으로 표기할 때 좌에서 우로 표기하는 경우, 상기 치환기는 구조식을 우에서 좌로 표기할 때 얻어지는 화학적으로 동등한 치환기도 포함한다.
- [0197] 본원에 정의된 특정 화학 기 앞에는 해당 기에 존재하는 총 탄소 원자 수를 나타내는 약어 기호가 있다. 예를 들어 C₁-C₆의 알킬은 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 하기에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 축약된 표기법에서 탄소 원자의 총 수는 상기 기의 치환기에 존재할 수 있는 탄소를 포함하지 않는다.
- [0198] 본원에서 0 내지 4, 1 내지 4, 1 내지 3 등 치환기에 정의된 수치 범위는 해당 범위 내의 정수를 의미하며, 예를 들어 1 내지 6은 1, 2, 3, 4, 5, 6을 나타낸다.
- [0199] 전술한 외에 본 출원의 명세서 및 특허 청구범위에 있어서 하기의 용어들은 달리 명시되지 않은 한 다음과 같은 의미를 가진다.
- [0200] 용어 “포함”은 개방형 표현으로 본 발명에 명시된 내용을 포함하는 동시에 다른 내용을 배제하는 것은 아니다.
- [0201] 용어 “치환된”은 특정 원자의 임의의 하나 또는 복수의 수소 원자가 치환기에 의해 치환되는 것을 지칭하고, 특정 원자의 원자가가 정상이고 치환 후의 화합물이 안정적인 중수소 및 수소의 변이체를 포함할 수 있다.
- [0202] 일반적으로 “치환된”은 주어진 구조에서 하나 또는 복수의 수소 원자가 특정 치환기에 의해 치환되었음을 나타낸다. 구체적으로 해당 기가 하나 이상의 상기 치환기에 의해 치환된 경우, 상기 치환기는 서로 독립적이며, 즉 상기 하나 이상의 치환기는 서로 상이하거나 동일할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 하나의 치환기는 치환된 치환기의 치환 가능한 여러 위치에서 치환될 수 있다. 주어진 화학식에서 하나 이상의 위치가 구체적인 기로부터 선택된 하나 또는 복수의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이하게 치환될 수 있다.
- [0203] 본 명세서의 각 부분에서, 본 발명에 개시된 화합물의 치환기는 기의 종류 또는 범위에 따라 개시된다. 구체적으로 본 발명은 이러한 기의 종류 및 범위의 개별 구성원의 매개 하위 조합을 포함한다. 예를 들어, 용어 “C₁-C₆의 알킬” 또는 “C₁₋₆의 알킬”은 구체적으로 독립적으로 개시된 메틸, 에틸, C₃알킬, C₄알킬, C₅알킬 및 C₆알킬을 나타내고, “C₁₋₄의 알킬”은 구체적으로 독립적으로 개시된 메틸, 에틸, C₃알킬(즉 n-프로필 및 이소프로필을 포함하는 프로필), C₄알킬(n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함하는 부틸)을 나타낸다.
- [0204] 용어 “할로젠”은 F, Cl, Br 또는 I에서 선택되고, 특히 F 또는 Cl에서 선택된다.
- [0205] 본원에서, 용어 “알킬”은 기 또는 다른 기의 일부분으로 포화 지방족 탄화수소기를 가리키며, 이는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 기를 가리키며, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다. 일반식 C_nH_{2n+1}. 용어 “C₁-C₆의 알킬”은 알킬 부분에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 탄소 원자를 함유하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 “알킬”은 C₁-C₆알킬을 지칭한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 “알킬”은 C₁-C₄알킬을 지칭한다.
- [0206] 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬의 비 한정적인 실시예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등이 포함된다. 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬의 비 한정적인 실시예로는 상기 1개

내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬의 예를 포함하며, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-퀴닐, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실 및 다양한 분지쇄 이성질체를 포함한다.

[0207] 본원에서 기 또는 다른 기의 일부분으로서, 달리 명시되지 않은 한, 용어 “사이클로알킬”은 탄소 및 수소 원자로만 구성된 임의의 적합한 탄소 원자가 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분과 연결될 수 있는 포화 단일 고리, 다중 고리 또는 가교 탄소고리 치환기를 지칭하고; 다중 고리일 경우, 축합 연결 또는 스피로 연결(즉 탄소 원자의 2개 이 중 수소가 알킬렌에 의해 치환됨)인 가교고리계 또는 스피로고리계일 수 있다. 사이클로알킬 치환기는 임의의 적합한 탄소 원자를 통해 중심 분자에 연결될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 3개 내지 10개 탄소 원자를 갖는 고리는 C₃-C₁₀의 사이클로알킬을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에 있어서 C₃-C₆의 사이클로알킬은 사이클로프로필(C₃), 사이클로부틸(C₄), 사이클로펜틸(C₅) 및 사이클로헥실(C₆)을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, C₃-C₁₀의 사이클로알킬의 예로는 상기 C₃-C₆의 사이클로알킬과 함께 사이클로헵틸(C₇), 사이클로옥틸(C₈), 사이클로노닐(C₉) 및 사이클로데실(C₁₀)이 포함된다.

[0208] 본원에서 기 또는 다른 기의 일부분으로, 용어 “헤테로사이클로알킬”은 2개 내지 6개의 탄소 원자와 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로 원자로 구성된 안정적인 3원 내지 7원 포화 고리형기를 지칭한다. 예시적으로 3-원 헤테로사이클릭기는 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이라닐, 또는 이들의 입체 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적으로 4-원 헤테로사이클릭기는 아제티디닐, 글리시딜(Glycidyl), 티에타닐(Thietanyl), 또는 이들의 구조 이성질체 및 입체 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적으로 5-원 헤테로사이클릭기는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 디옥솔라닐, 옥사티오프라닐, 디티오프라닐 또는 이들의 구조 이성질체 및 입체 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적으로 6-원 헤테로사이클릭기는 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 티아닐(Thiane), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐, 피페라지닐, 트리아지닐, 또는 이들의 이성질체 및 입체 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적으로 7-원 헤테로사이클릭기는 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐 및 디아제파닐, 또는 이들의 이성질체 및 입체 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 방안에서, “헤테로사이클로알킬”은 C₂-C₅헤테로사이클로알킬이고, 그 중 헤테로 원자는 N, O 및 S 중 1개 또는 복수이고, 헤테로 원자 수는 1개, 2개 또는 3개이다.

[0209] 본원에서 기 또는 다른 기의 일부분으로서, 용어 “헤테로아릴”은 탄소 원자 및 상기 방향족 고리계에 제공되는 1개 내지 3개의 헤테로 원자(그 중 헤테로 원자는 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황에서 선택됨)를 가지는 4원 내지 16원의 단일 고리 또는 이중 고리의 4n+2 방향족 고리계(예를 들어 순환 배열에서 6개 또는 10개의 공유 p-전자를 가짐)의 기(“4원 내지 16원의 헤테로아릴”)를 지칭한다. 1개 또는 복수의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴에서 원자가가 허용하는 한 연결점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다.

[0210] 일부 실시형태에 있어서, 상기 헤테로아릴의 헤테로 원자는 N, O 및 S에서 선택되는 1개 또는 복수에서 선택되고 헤테로원자로 수가 1개 내지 3개인 4원 내지 6원의 헤테로아릴이며, 바람직하게는 5원 내지 6원의 헤테로아릴이다.

[0211] 예시적으로 5-원 헤테로아릴기는 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸릴, 옥사트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적으로 6-원 헤테로아릴기는 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 또는 테트라지닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0212] 본원에 사용된 용어 “부분”, “구조 부분”, “화학 부분”, “기”, “화학 기”는 분자 내의 특정 단편 또는 작용기를 지칭한다. 화학 부분은 일반적으로 분자에 삽입되거나 부착된 화학적 실체로 간주된다.

[0213] 나열된 치환기 중에서 해당 치환기가 화학 구조에 어떤 원자를 통해 결합되는지가 지시되지 않은, 일반식에 포함되거나 구체적으로 언급되지 않은 화합물인 경우, 이러한 치환기는 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우에서만 허용된다.

[0214] 본 발명의 각 부분에는, 연결 치환기가 기재되어 있다. 상기 구조가 연결기를 명확히 필요로 하는 경우, 상기 기에 대해 나열된 Markush 변수는 연결기로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상기 구조가 연결기를 필요로 하고 상

기 변수에 대한 Markush기의 정의에 대해 “알킬” 또는 “아릴” 이 나열되는 경우, 상기 “알킬” 또는 “아릴” 은 각각 연결되는 알킬렌기 또는 아릴렌기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

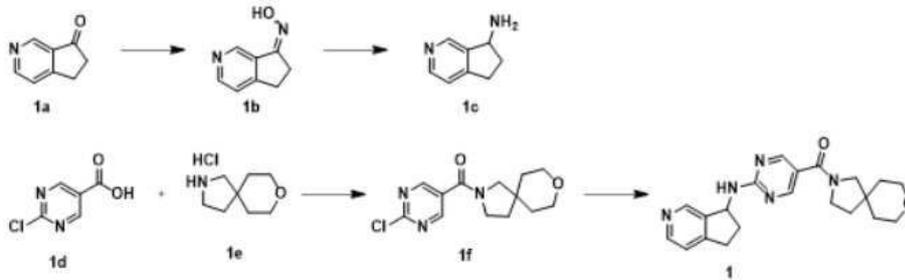
- [0215] 일부 구체적인 구조에서 알킬기가 연결기로 명확하게 표시되는 경우, 상기 알킬기는 연결된 알킬렌기를 나타내며; 예를 들어 “할로-C₁-C₆알킬” 중 C₁-C₆알킬은 C₁-C₆알킬렌기로 이해되어야 한다.
- [0216] 용어 “알킬렌” 은 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 수득된 포화 2가 탄화수소기를 지칭한다. 알킬렌기의 예로는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌{-CH₂CH₂- 또는 -CH(CH₃)-을 포함}, 이소프로필리렌{-CH(CH₃)CH₂- 또는 -C(CH₃)₂-를 포함} 등이 포함된다.
- [0217] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 보호를 청구하는 주체가 속하는 분야의 표준 의미를 가진다. 어떤 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우, 본원의 정의를 기준으로 한다.
- [0218] 본 발명에서 사용된 “하나” 와 같은 단수 형태는 달리 명시되지 않은 한 복수형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 용어 “포함”은 폐쇄적이 아닌 개방된 표현이며, 즉 본 발명에서 명시된 내용을 포함하나 다른 내용을 배제하지 않음을 의미한다.
- [0219] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명은 질량 분석, 원소 분석의 전통적인 방법을 채택하고, 각 단계 및 조건은 당업계의 통상적인 작업 단계 및 조건을 참조할 수 있다.
- [0220] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명은 분석 화학, 유기 합성 화학 및 광학 분야의 표준 명명법과 표준 실험실 단계 및 기술을 사용한다. 특정된 경우에 표준 기술은 화학 합성, 화학 분석, 발광 장치의 성능 테스트에 사용된다.
- [0221] 또한 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 용어 “독립적으로 ...”는 넓은 개념으로 이해되어야 하며, 이는 기재된 각각의 개체사이에 서로 독립적이고, 독립적으로 동일하거나 상이한 구체적인 기일 수 있음을 의미한다. 더 구체적으로, 용어 “독립적으로 ...”는 서로 다른 기에서 동일한 기호로 표시되는 구체적인 옵션들이 서로 영향을 미치지 않음을 의미할 수도 있고, 또한 동일한 기에서 동일한 기호로 표시되는 구체적인 옵션들이 서로 영향을 미치지 않음을 의미한다.
- [0222] 본 기술 분야에서 사용되는 관례에 따라 당업자는 본원에 기재된 기의 구조식에서 사용된 “ $\frac{1}{2}$ ” 은 대응되는 기가 상기 포인트를 통해 화합물의 다른 단편, 기에 연결되는 것임을 이해할 수 있다.
- [0223] “약학적으로 허용 가능한” 은 약학적 조성물의 조제에 사용될 수 있는 상황을 의미하고, 일반적으로 안전하고 독성이 없으며 비생물학 및 다른 측면을 기대하지 않으며, 동물용 및 사람의 약학적 사용에 약학적으로 허용 가능한 상황을 포함한다.
- [0224] 용어 “부형제” 는 약학적으로 허용 가능한 화학 물질을 지칭하며, 예를 들어 약제의 투여를 보조하기 위한 약학 분야의 기술자들에게 공지된 시약이다. 이는 약물 성분의 조제에 사용되는 화합물이고, 일반적으로 안전하고 무독성이고, 생물학적으로 또는 다른 방면에서 바람직하지 않으며, 동물 및 사람의 약학적 사용에 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일반적인 부형제에는 결합제, 계면활성제, 희석제, 붕해제 및 윤활제가 포함된다.
- [0225] 용어 “치료 유효량” 은 대상체에게 투여하여 질환의 상태를 치료할 때 질환의 상태를 충분히 치료하는데 사용되는 화합물의 양을 지칭한다. “치료 유효량” 은 화합물, 치료할 질환의 상태, 치료할 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 방식, 주치의 또는 수의사의 판단에 따라 달라질 수 있다.
- [0226] 용어 포유동물은 사람 또는 예를 들어 영장류, 농장동물, 애완동물 또는 실험동물 등과 같은 임의의 포유동물을 지칭한다. 이러한 동물의 예로는 원숭이, 암소, 양, 말, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 마우스 및 랫트 등이 있다. 포유동물은 바람직하게는 사람이다.
- [0227] 본 분야의 상식에 어긋나지 않는 것을 전제로, 상기 각 바람직한 조건을 임의로 조합하면, 본 발명의 각 바람직한 실시예가 얻어진다.
- [0228] 본 발명에서 사용되는 시약 및 원료는 모두 시판을 통해 얻을 수 있다.
- [0229] 본 발명의 긍정적인 진보 효과는 Vanin 효소, 특히 Vanin-1 억제제로 사용될 수 있는 피리미딘 카르복스아미드 화합물을 제공하는 것이며, 이는 크론병 및 궤양성 대장염 및 염증성 장 질환의 예방 및/또는 치료에 사용될 수

있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0230] 아래 실시예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명은 설명된 실시예의 범위로 한정되지 않는다. 하기 실시예에 구체적인 조건이 표시되지 않은 실험방법은 통상적인 방법 및 조건에 따라, 또는 제품 설명서에 따라 선택된다.

[0231] **실시예 1 화합물 1의 합성**



[0232]

[0233] 단계1

[0234] 화합물 1a(250mg)의 에탄올/물(v/v=4:1, 5mL)의 혼합용매 용액에 아세트산나트륨(129mg)과 하이드록실아민염산염(322mg)을 순차적으로 가하였다. 수득된 반응액을 94℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종료되었다. 냉각시키고 물(50mL)을 첨가한 다음, 에틸아세테이트(100mL×3)로 추출하고 유기상을 합하여, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 화합물 1b의 조질의 생성물(257mg)을 수득하였다.

[0235] 단계2

[0236] 화합물 1b(257mg)의 아세트산(5mL) 용액에 아연 분말(339mg)을 배치로 가하였다. 수득된 반응액을 70℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료되었다. 냉각시키고 규조토로 여과하고 여액을 농축하고 NaOH 수용액(10%)으로 pH를 9로 조절하고 에틸아세테이트(20mL×4)로 추출하여 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 화합물 1c의 조질의 생성물(100mg)을 수득하였다.

[0237] 단계3

[0238] 질소 가스 보호하에, -10℃에서 화합물 1d(25.40g), 화합물 1e(31.00g)와 트리에틸아민(61.00g)의 아세토니트릴(250mL) 용액에 T₃P(프로파네포스폰산 무수물)(254.00g)를 천천히 적가하였다. 적가 완료 후, 반응계를 -5℃로 유지시키면서 3시간 동안 반응시켰다. 반응이 종료되었다. 반응액에 물 300mL를 가하여 반응을 퀸칭시키고 농축하여 유기용매를 제거한 후, 5℃에서 잔류물을 1시간 동안 교반하여 고체를 석출시킨 다음, 여과하고 케이크를 물(100mL×1)로 세척하고 건조시켜 화합물 1f(42.00g)를 수득하였고, 수율은 93%였다.

[0239] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.80(s, 2H), 3.81-3.57(m, 7H), 3.36(s, 1H), 1.93(td, J = 14.58, 7.25Hz, 2H), 1.66(t, J = 5.35Hz, 2H), 1.58(dd, J = 11.10, 4.64Hz, 2H).

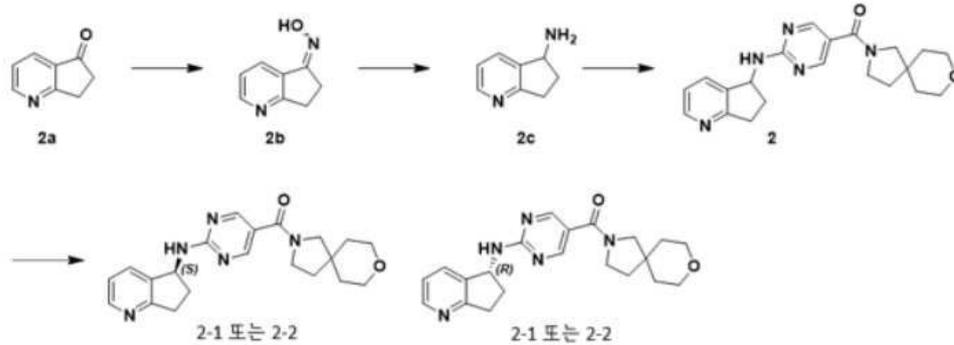
[0240] 단계4

[0241] 화합물 1f(168mg), 화합물 1c(100mg) 및 탄산칼륨(99mg)의 이소프로판올/물(v/v=99:1, 2mL) 혼합용매 용액을 85℃로 가열하고 4시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응이 종료되었다. 냉각하고 여과하고, 케이크를 이소프로판올(10mL×2)로 행구고 농축한 다음, 잔류물을 실리카겔 컬럼(메탄올/디클로로메탄=0 내지 100%)으로 정제하여 화합물 1(26mg)을 수득하였다.

[0242] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.60(s, 2H), 8.44(s, 1H), 8.36(d, J = 3.89Hz, 1H), 7.37(d, J = 4.86Hz, 1H), 5.75(t, J = 6.75Hz, 1H), 3.66(ddd, J = 19.18, 16.47, 5.76Hz, 6H), 3.54(d, J = 22.28Hz, 2H), 3.16-3.09(m, 1H), 2.98(dd, J = 16.74, 8.39Hz, 1H), 2.71-2.57(m, 1H), 2.05(dd, J = 12.89, 8.02Hz, 1H), 1.93(dd, J = 15.51, 7.35Hz, 2H), 1.73-1.51(m, 4H).

[0243] LCMS (ESI), $[M+H]^+$ =380.2

[0244] 실시예 2 화합물 2 및 화합물 2-1 및 화합물 2-2의 합성



[0245]

[0246] 단계1

[0247] 화합물 2a(500mg)의 에탄올/물(v/v=4:1, 10mL) 혼합용매 용액에 아세트산나트륨(740mg)과 하이드록실아민염산염(630mg)을 순차적으로 가한 다음, 수득된 반응액을 94℃로 가열하고 2시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응이 종료되었다. 냉각시키고 반응액에 물(50mL)을 가한 다음, 에틸아세테이트(30mL×3)로 추출하고 유기상을 합하여, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 화합물 2b의 조질의 생성물(500mg)을 수득하였다.

[0248] 단계2

[0249] 화합물 2b(320mg)의 아세트산(6mL) 용액에 아연 분말(421mg)을 배치로 가한 다음, 수득된 반응액을 70℃로 가열하고 2시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응이 종료되었다. 냉각하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 NaOH 수용액(10%)으로 pH를 9로 조절하고 에틸아세테이트(20mL×4)로 추출하여 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 화합물 2c의 조질의 생성물(100mg)을 수득하였다.

[0250] 단계3

[0251] 실시예 1의 방법에 따라 화합물 1f(168mg)와 화합물 2c(100mg)로부터 화합물 2(66mg)를 수득하였다.

[0252] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.58(s, 2H), 8.35(d, J = 4.69Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 5.71(t, J = 7.15Hz, 1H), 3.80-3.59(m, 6H), 3.54(d, J = 20.77Hz, 2H), 3.13(ddd, J = 16.55, 9.14, 3.68Hz, 1H), 3.00(td, J = 16.84, 8.51Hz, 1H), 2.67(ddd, J = 16.06, 8.24, 3.91Hz, 1H), 2.14-1.99(m, 1H), 1.93(dd, J = 16.94, 7.33Hz, 2H), 1.72 -1.51(m, 4H).

[0253] LCMS (ESI), $[M+H]^+$ =380.3

[0254] 화합물 2는 카이랄 분리를 통해 2개의 거울상 이성질체 2-1(머무름 시간: 8.483분) 및 2-2(머무름 시간: 13.580분)를 수득하였다.

[0255] 크로마토그래피 조건은 다음과 같다.

[0256] 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK AD-H (5 μ m, 4.6×250mm)

[0257] 유속: 0.4mL/분

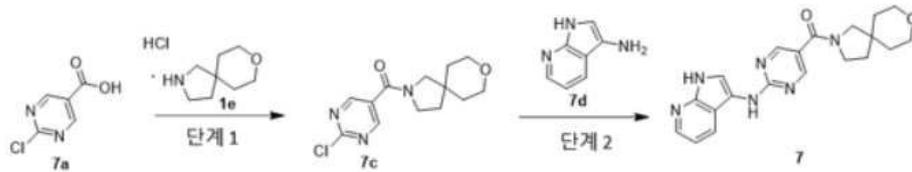
[0258] 파장: 254nm

[0259] 컬럼 온도: 35℃

[0260] 이동상 A: n-헥산, B: 이소프로판올, A:B=1:4

[0261] 수행 시간: 50분

[0262] 실시예 3 화합물 7의 합성



[0263] .

[0264] 단계1

[0265] 화합물 7a(200mg, 1.27mmol), 화합물 1e(187mg, 1.33mmol), 아세트니트릴(3mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 -10℃로 온도를 낮추고 T₃P(350mg, 0.4mol)를 천천히 적가하였다. 그 다음 트리에틸아민(260mg, 5.54mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물 100mL로 케이크를 세척하여 백색 고체 200mg을 수득하였으며 화합물 7c였고 수율은 56%였다.

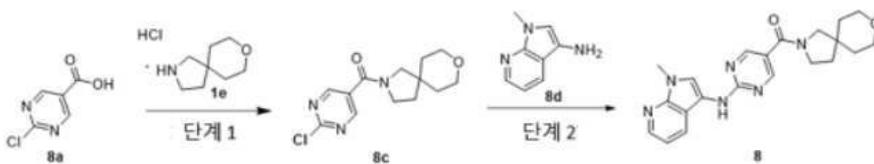
[0266] 단계2

[0267] 화합물 7c(200mg, 0.71mmol), 화합물 7d(100mg, 0.75mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(489mg, 3.55mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응계의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤 5mL를 가하여 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 아세톤 20mL로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올 4mL를 가하여 2mL로 농축한 다음, 온도를 0° C로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 오프화이트 고체 100mg을 수득하였고 이는 화합물 7c였으며 수율은 38%였다.

[0268] LCMSm/z(ESI): 379[M+1].

[0269] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-D6)11.36(s, 1H), 10.02(s, 1H), 8.68(d, J=1.6HZ, 2H), 8.22(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.02-7.05(m, 1H), 3.54-3.70(m, 7H), 3.33-3.38(m, 1H), 1.81(s, 2H), 1.46-1.56(m, 4H).

[0270] 실시예 4 화합물 8의 합성



[0271] .

[0272] 단계1

[0273] 화합물 8a(200mg, 1.27mmol), 화합물 1e(187mg, 1.33mmol), 아세트니트릴(3mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 다음으로 트리에틸아민(260mg, 5.54mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물 100mL로 케이크를 세척하여 백색 고체 200mg을 수득하였고 이는 화합물 8c였으며 수율은 56%였다.

[0274] 단계2

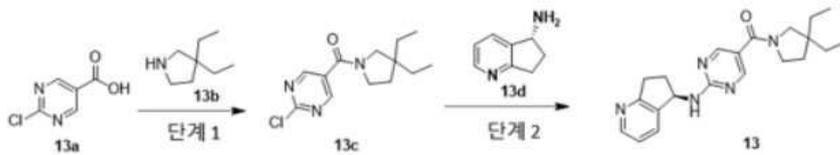
[0275] 화합물 8c(90mg, 0.32mmol), 화합물 8d(50mg, 0.34mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL 의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(220mg, 1.6mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤(5mL)을 가하여 1시간 동안

교반하였다. 여과하고 아세톤(20mL)으로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올(4mL)을 가하여 2mL로 농축하였다. 온도를 0℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 오프화이트 고체 40mg을 수득하였고 이는 화합물 8이었으며 수율은 32%였다.

[0276] LCMSm/z(ESI): 393[M+1].

[0277] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D6 10.11(s, 1H), 8.68(d, J=1.6HZ, 2H), 8.22(m, 2H), 7.94(m, 1H), 7.02-7.05(m, 1H), 5.75(s, 1H), 3.61(s, 3H), 3.54-3.70(m, 6H), 3.33-3.38(m, 2H), 1.81(s, 2H), 1.46-1.56(m, 5H).

[0278] 실시예 5 화합물 13의 합성



[0279]

[0280] 단계1

[0281] 화합물 13a(200mg, 1.27mmol), 화합물 13b(168mg, 1.33mmol), 아세토니트릴(3mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(260mg, 5.54mmol)을 아세토니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물 (30mL) 을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 70mg을 수득하였고 이는 화합물 13c였으며 수율은 20%였다.

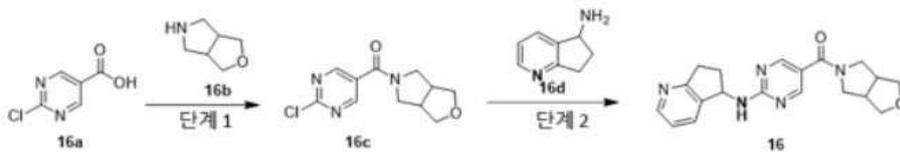
[0282] 단계2

[0283] 화합물 13c(70mg, 0.26mmol), 화합물 13d(41mg, 0.28mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(180mg, 1.3mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤(5mL)을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 아세톤(5mL)으로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올(4mL)을 가하여 3mL로 농축한 다음, 온도를 0℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 오프 화이트 고체 30mg을 수득하였고 이는 화합물 13이었으며 수율은 30%였다.

[0284] LCMSm/z(ESI): 366[M+1].

[0285] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D68.56(s, 2H), 8.37-8.38(d, J=2.8Hz, 1H), 8.11-8.13(d, J=2.8Hz, 1H), 7.58-7.59(m, 1H), 7.13-7.14(m, 1H), 5.56-5.62(m, 1H), 3.54-3.65(m, 2H), 3.49(s, 1H), 3.27-3.31(m, 1H), 2.85-3.04(m, 2H), 2.53-2.55(s, 1H), 1.98-2.46(m, 1H), 1.68-1.70(m, 2H), 1.33-1.42(m, 4H), 0.76-0.85(m, 6H).

[0286] 실시예 6 화합물 16의 합성



[0287]

[0288] 단계1

[0289] 화합물 16a(150mg, 0.42mmol), 화합물 16b(114mg, 0.46mmol), 아세토니트릴(2mL)을 25mL의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세토니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 160mg을 수득하였고 이는 화합물 16c였으며 수율은 63%

였다.

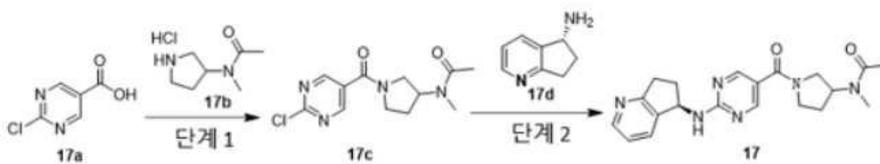
[0290] 단계2

[0291] 화합물 16c(160mg, 0.62mmol), 화합물 16d(85mg, 0.64mmol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(0.41g, 3.2mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤(5mL)을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 아세톤(2mL)으로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올(4mL)을 가하여 3mL로 농축하였다. 온도를 0℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 오프 화이트 고체 155mg을 수득하였고 이는 화합물 16이었으며 수율은 71%였다.

[0292] LCMSm/z(ESI): 352.1[M+1].

[0293] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D6 8.59(s, 2H), 8.37(d, J = 7.54Hz, 1H), 8.15(d, J = 7.54Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 7.17 -7.14(m, 1H), 5.69-5.53(m, 1H), 3.76-3.63(m, 4H), 3.55-3.46(m, 5H), 2.94-2.79(m, 4H), 2.03-1.97(m, 1H).

[0294] 실시예 7 화합물 17의 합성



[0295]

[0296] 단계1

[0297] 화합물 17a(150mg, 0.42mmol), 화합물 17b(134mg, 0.46mmol), 아세토니트릴(2mL)을 25mL의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세토니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 40mg을 수득하였고 이는 화합물 17c였으며 수율은 33%였다.

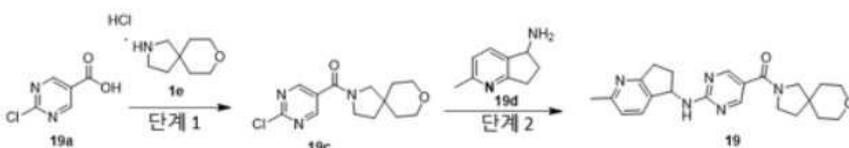
[0298] 단계2

[0299] 화합물 17c(40mg, 0.14mmol), 화합물 17d(16mg, 0.145mmol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(96.6mg, 0.7mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 에틸아세테이트(10mL×3)로 추출하고 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과하고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였고, 역상 컬럼 크로마토그래피를 거쳐 오프 화이트 고체 25mg을 수득하였고 이는 화합물 17이었으며 수율은 25%였다.

[0300] LCMS m/z(ESI): 381.1 [M+1].

[0301] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6 8.59(s, 2H), 8.37(d, J = 7.54Hz, 1H), 8.15(d, J = 7.54Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 7.17 -7.14(m, 1H), 5.69-5.53(m, 1H), 4.25(s, 1H), 3.67-3.51(m, 4H), 3.04-2.91(m, 4H), 2.86(s, 1H), 2.58 -2.56(m, 1H), 2.08-1.94(m, 6H).

[0302] 실시예 8 화합물 19의 합성



[0303]

[0304] 단계1

[0305] 화합물 19a(150mg, 0.42mmol), 화합물 1e(154mg, 0.46mmol), 아세트니트릴(2mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 60mg을 수득하였고 이는 화합물 19c였으며 수율은 33%였다.

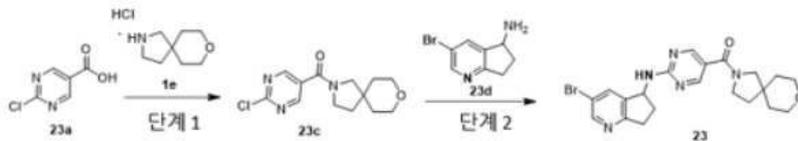
[0306] 단계2

[0307] 화합물 19c(60mg, 0.21mmol), 화합물 19d(24mg, 0.22mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 3.9mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(152mg, 1.1mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 에틸아세테이트(10mL×3)로 추출하고 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과하고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였고, 역상 컬럼 크로마토그래피를 거쳐 오프 화이트 고체 16mg을 수득하였고 이는 화합물 19였으며 수율은 15%였다.

[0308] LCMS m/z(ESI): 394.1 [M+1].

[0309] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.57(s, 2H), 8.09(d, J=7.54Hz, 1H), 7.49(d, J= 8.0Hz, 1H), 7.02-7.00(d, J= 8.0Hz, 1H), 5.60-5.53(m, 1H), 3.86-3.53(m, 8H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.82-1.79(m, 2H), 1.56-1.47(m, 5H).

[0310] 실시예 9 화합물 23의 합성



[0311] .

[0312] 단계1

[0313] 화합물 23a(150mg, 0.42mmol), 화합물 1e(154mg, 0.46mmol), 아세트니트릴(2mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 60mg을 수득하였고 이는 화합물 23c였으며 수율은 33%였다.

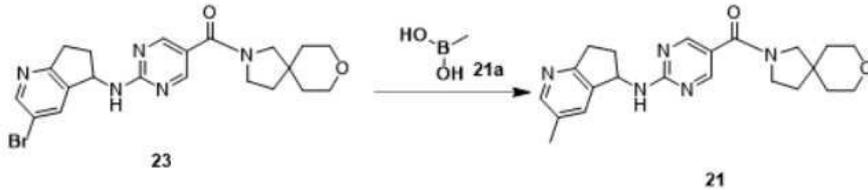
[0314] 단계2

[0315] 화합물 23c(60mg, 0.21mmol), 화합물 23d(26mg, 0.22mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 3.9mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(152mg, 1.1mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤 5mL를 가하여 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 아세톤(2mL)으로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올(4mL)을 가하여 3mL로 농축하였다. 온도를 0℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 오프 화이트 고체 12mg을 수득하였고 이는 화합물 23이었으며 수율은 12%였다.

[0316] LCMS m/z(ESI): 458.1 [M+1].

[0317] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.59(s, 2H), 8.45(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.86-7.84(m, 1H), 5.70(t, J = 7.9Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.54(d, J = 19.3Hz, 4H), 3.12-2.88(m, 4H), 2.73-2.53(m, 2H), 2.11(dd, J = 13.1, 8.5Hz, 2H), 1.98-1.90(m, 4H), 1.66(d, J = 8.4Hz, 3H).

[0318] 실시예 10 화합물 21의 합성



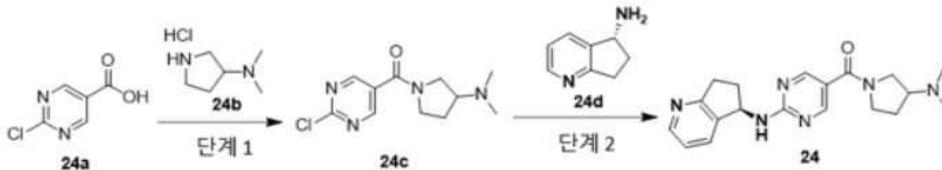
[0319]

[0320] 화합물 23(50mg, 0.10mmol), 메틸보론산(12mg, 0.22mmol), 인산칼륨(60mg, 0.3mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(16mg, 0.02mmol)를 2ml의 1,4-디옥산 및 0.5ml의 물에 가하고 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(10ml×3.0ml)으로 추출하였다. 유기상을 합하고 건조시키고, 농축하여 조질의 생성물 70mg을 수득하였고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH₃OH=20:1)를 거쳐 화합물 21(30mg, 수율 65%)을 수득하였다.

[0321] LCMS m/z(ESI): 394.2 [M+1].

[0322] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(s, 2H), 8.22(s, 1H), 8.10(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 5.58(q, J = 8.3Hz, 1H), 3.69-3.45(m, 7H), 2.89(dd, J = 31.4, 8.2Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 1.98(dd, J = 12.2, 8.4Hz, 2H), 1.80(d, J = 7.4Hz, 2H), 1.51(d, J = 33.8Hz, 4H).

[0323] 실시예 10 화합물 24의 합성



[0324]

[0325] 단계1

[0326] 화합물 24a(150mg, 0.42mmol), 화합물 24b(134mg, 0.46mmol), 아세토니트릴(2mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세토니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 20mg을 수득하였고 이는 화합물 24c였으며 수율은 16%였다.

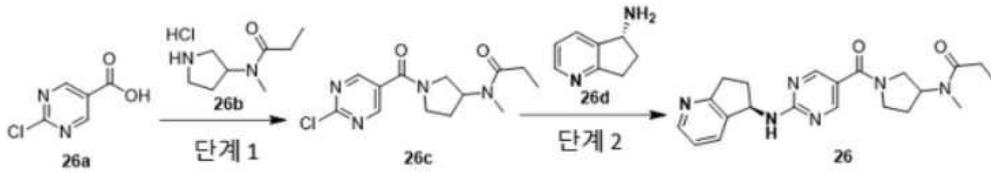
[0327] 단계2

[0328] 화합물 24c(20mg, 0.14mmol), 화합물 24d(8mg, 0.145mol) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 5mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(0.14g, 0.98mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 에틸아세테이트(10mL×3)로 추출하고 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과하고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였고, 역상 컬럼 크로마토그래피를 거쳐 오프 화이트 고체 8mg을 수득하였고 이는 화합물 24였으며 수율은 35%였다.

[0329] LCMS m/z(ESI): 353.1 [M+1].

[0330] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) 8.56(s, 1H), 8.38(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.33-8.28(m, 1H), 7.68(s, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 5.60(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.23(d, J = 7.6Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.83(d, J = 26.4Hz, 4H), 2.36(ddd, J = 15.3, 7.7, 3.6Hz, 2H), 2.21-2.09(m, 6H), 2.04-1.97(m, 2H).

[0331] 실시예 11 화합물 26의 합성



[0332]

[0333] 단계1

[0334] 화합물 26a(150mg, 0.41mmol), 화합물 26b(134mg, 0.45mmol), 아세트니트릴(2mL)을 25mL 의 3구 플라스크에 넣고, 온도를 -10℃로 낮추고, 천천히 T₃P(350mg, 0.4mol)를 적가하였다. 트리에틸아민(181mg, 1.8mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해시키고 반응액에 가한 다음, 반응계를 -5℃로 유지하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물에 물(30mL)을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 농축하고 온도를 5℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 물(100mL)로 케이크를 세척하여 백색 고체 40mg을 수득하였고 이는 화합물 26c였으며 수율은 33%였다.

[0335] 단계2

[0336] 화합물 26c(40mg, 0.14mmol), 화합물 26d(16mg, 0.145mmo) 및 이소프로판올/물(V/V=99:1, 3.9mL)을 순차적으로 10mL의 3구 플라스크에 넣은 다음, 탄산칼륨(99.6mg, 0.7mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물의 온도를 45℃로 낮추고 아세톤(5mL)을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 아세톤(2mL)으로 케이크를 세척하였다. 여액을 3mL로 농축한 후, 이소프로판올(4mL)을 가하여 3mL로 농축한 다음, 온도를 0℃로 낮추고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 회색 고체 36mg을 수득하였고 이는 화합물 26이었으며 수율은 57%였다.

[0337] LCMS: [M+1]=395.1, RT=0.62min

[0338] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆ ppm 8.55-8.65(m, 2H), 8.38(d, J = 7.54Hz, 1H), 8.17(d, J = 7.54Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.58-7.56(m, 1H) 5.69-5.53(m, 1H), 4.25(s, 1H), 3.76-3.53(m, 4H), 2.94-2.79(m, 6H), 2.34-2.24(m, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.34(d, J = 6.13Hz, 2H), 1.24(d, J = 5.82Hz, 3H).

[0339] 생물학적 시험 평가

[0340] 1. Vanin-1 재조합 효소 활성 억제 실험

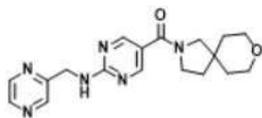
[0341] 소정량의 화합물을 정확히 칭량하여 DMSO와 반응 완충액(50mM의 Tris base, 50mM의 KCl, 1.6mM의 시스테인, 0.005%의 Brij 35, pH 8.0, 사용시 조제)으로 화합물을 조제하여 화합물의 최고 농도를 10000nM로 하고 4배로 구배 희석하여 농도가 상이한 10개의 화합물 작업액으로 조제하였다.

[0342] 재조합 인간 Vanin-1(Biolab, JN0618)의 활성 억제 반응의 경우, 먼저 2.5 μL의 화합물 작업액과 5 μL의 재조합 인간 Vanin-1 단백질을 혼합하여 실온에서 15min을 부화시킨 후, 2.5 μL의 Pantetheine 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin 기질을 가하여 10 μL 반응계에서 재조합 인간 Vanin-1의 최종 농도가 62.5pM이고, 기질 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin의 최종 농도가 45 μM이 되게 하고, 반응은 384웰(PerkinElmer, 6007280)에서 수행하였으며, DMSO의 최종 농도는 1%이며 마이크로플레이트 리더기에 여기광을 405nm, 방출광을 505nm로 설정하고 25℃에서 동력학 판독을 1시간 동안 수행하였다. 데이터 처리 및 분석을 위해 30분에서의 원시 데이터를 수집한 다음, GraphPad Prism 8 소프트웨어로 농도-효과 곡선을 피팅하고 화합물 농도의 IC₅₀을 계산하였다. 데이터는 하기 표-1에 표시된 바와 같다.

표-1

| 실시예 | IC ₅₀ (nM) |
|---------|-----------------------|
| 화합물 2 | 8.9 |
| 화합물 2-1 | 2.4 |
| 화합물 13 | 4.2 |
| 화합물 17 | 0.6 |
| 화합물 19 | 2.9 |
| 화합물 23 | 1.7 |
| 화합물 21 | 6.9 |
| 화합물 26 | 2.0 |
| 화합물 A | 11.25 |

[0343]



[0344]

화합물 A는 CN1CC2CCOCC2N1C(=O)C3=CN=C(NC4=CC=CC=N4)N3 이고, CN109476645A의 실시예 142의 방법을 참조하여 조제하였다.

[0345]

2. 마우스 생체 내 약동학 평가

[0346]

실험 목적:

[0347]

마우스 체내에서의 본 발명의 화합물의 약동학적 매개변수를 검출하고자 한다.

[0348]

실험방법:

[0349]

실험에 사용된 용매는 DMSO: 솔루톨: PBS=5%:25%:70%(v/v/v)이다. 조제방법: 필요한 화합물을 정확히 칭량하고 비율에 따라 일정한 체적의 DMSO를 가하고 완전히 용해될 때까지 불텍싱하여 혼합한 다음, 상기 비율에 따라 Solutol과 PBS를 순차적으로 가하여 균일하게 혼합시켰다. 실험에서 정맥(iv) 투여군과 경구(po) 투여군에 사용된 용매는 동일한 용매였다. 정맥 투여량은 1mpk이고 경구 투여량은 2mpk이었다. 실험 채혈 시점: IV군: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24h. PO군: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24h, 각 시점에서 경정맥 전혈 200uL를 채취하였으며, EDTA-K2로 항응고 처리하고, 즉시 4000rpm≒5min, 4℃의 조건하에 원심분리하고 상청액을 취하여 -80℃의 냉동고에 보관하였다. 혈장 시료의 처리: 내부 표준을 포함하는 ACN/MeOH(1:1, v/v) 침전제로 침전시킨 다음, 14,000rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 취하여 LC-MS/MS(AB Triple Quad 5500)로 분석하여 혈액 약물 농도를 측정하였고 Winnolin 8.1 버전의 비구획 모델로 계산하였다. 결과는 표 2에 나타낸 바와 같다.

표 -2

| 화합물 | 투여 방식 | 피크 농도 C_{max} (ng/mL) | 반감기 $T_{1/2}$ (hr) | 곡선 면적 AUC_{0-7h} (hr*ng/mL) | 분포 용적 V_d (L/kg) | 클리어런스 CL (mL/hr/kg) | 생체이용률 F % |
|---------|-------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|-----------|
| 화합물 2-1 | 정맥 내 주사군 iv | 722.5 | 2.46 | 406.64 | 8.6 | 2415.50 | - |
| | 위관 투여군 po | 557.4 | 1.56 | 618.38 | 7.5 | 3278.10 | 76.4% |
| 화합물 17 | 정맥 내 주사군 iv | 742.33 | 0.93 | 557.60 | 2.60 | 2031.42 | - |
| | 위관 투여군 po | 539.37 | 1.05 | 684.31 | 4.55 | 2919.73 | 61.4% |
| 화합물 19 | 위관 투여군 po | 766.60 | 1.52 | 1459.29 | 2.91 | 1316.71 | - |

[0350]

[0351]

참고: -는 데이터가 계산할 수 없음을 나타낸다.

[0352]

결론:

[0353]

화합물 2-1 및 화합물 17은 모두 주어진 투여량하에 마우스 체내에서 각각 76.4% 및 61.4%의 높은 생체이용률을 나타내어 본 발명의 화합물이 우수한 약동학적 특성을 가지고 있음을 보여주었다.