



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0031721
 (43) 공개일자 2009년03월27일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 1/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7000255</p> <p>(22) 출원일자 2009년01월07일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2009년01월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/063206
 국제출원일자 2007년06월26일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/001929
 국제공개일자 2008년01월03일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2006-177953 2006년06월28일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 아스카 세이야쿠 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 미나토꾸 시바우라 2쵸메 5방 1고</p> <p>(72) 발명자
 하스미 고이치
 일본 가나가와켄 가와사키시 다카즈쿠 시모사쿠노
 베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이
 오타 슈지
 일본 가나가와켄 가와사키시 다카즈쿠 시모사쿠노
 베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리어나</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 염증성 장 질환의 처치제

(57) 요약

엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를 유효 성분으로 하는 염증성 장 질환의 처치제를 개시한다.

(72) 발명자

사이토 다카히사

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

사토 슈이치로

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

가토 준야

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

사토 준

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

스즈키 히로유키

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

아사노 하지메

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

오카다 마미

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

마츠모토 야스히로

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

시로타 가즈히코

일본 가나가와켄 가와사키시 다카츠쿠 시모사쿠노
베 1604반치 아스카 세이야쿠 쟁큐쇼 나이

특허청구의 범위

청구항 1

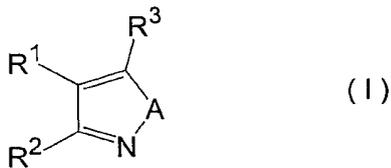
엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 염증성 장 질환의 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제가,

식 (I)



식 중,

R¹ 은 치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기를 나타내고,

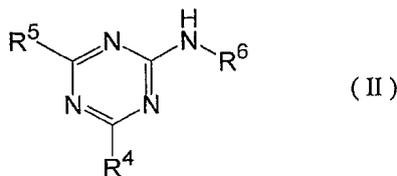
R² 는 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기를 나타내고,

R³ 은 사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 질소 원자에서 선택되는 1 ~ 5 개의 원자에 의해 구성된 직사슬형의 연결기를 갖는 치환 또는 비치환의 탄소 고리형기 또는 복소 고리형기를 나타내고,

A 는 탄소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자를 나타낸다,

로 나타내는 화합물 또는 그 염,

식 (I I)



식 중,

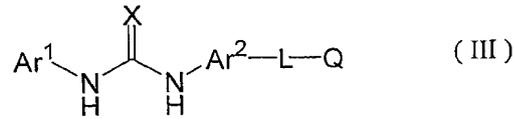
R⁴ 는 트리아진 고리에 직접 또는 연결기를 통하여 결합되는 복소 고리형기를 나타내고,

R⁵ 는 치환 또는 비치환의 아미노기를 나타내고,

R⁶ 은 치환 또는 비치환의 페닐기를 나타낸다,

로 나타내는 화합물 또는 그 염, 및

식 (I I I)



식 중,

Ar¹ 은 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기를 나타내고,

Ar² 는 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리 또는 복소 고리를 나타내고,

X 는 O 또는 S 를 나타내고,

L 은 사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 ~ 3 개의 원자에 의해 구성되는 연결기를 나타내고,

Q 는 치환 또는 비치환의 복소 고리형기를 나타낸다,

로 나타내는 화합물 또는 그 염에서 선택되는 치치제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제가,

- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로-6-플루오로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(4-클로로페닐)-5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2,4-디플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(2,4-디플루오로페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2,3-메틸렌디옥시페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-브로모페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(3-메틸페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 5-[(3-메톡시페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- 3-(3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)프로피오닐아미노]-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- 5-[(3-클로로페닐)프로피오닐아미노]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,

- 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리딜)이소옥사졸,
- 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-히드록시-3,5-디페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸,
- 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄술폰닐페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(4-메톡시페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,5-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2-클로로-6-플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,6-디클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,4-디클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,6-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(3,5-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,3-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,5-디메틸페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2,4-디메톡시페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2-브로모페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로페닐아세틸아미노)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-메틸페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-메톡시페닐아세틸아미노)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-니트로페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-1-프로필-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-5-(2-메톡시페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 1-메틸-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(N-메틸-N-페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(N-포르밀-N-페닐아세틸아미노)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-4-페닐부틸)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-[1-히드록시-3-(3-톨릴)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-3-페닐부틸)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-2-메틸-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-3-페닐프로필)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,
- 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,

3-(4-플루오로페닐)-5-[2-메틸-3-(3-피리딜)-1-프로페닐]-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)-1-부테닐]피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)부틸]피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)프로필]피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-메틸-3-(3-피리딜)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)부틸]피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)프로필]피라졸,
 5-(3-페닐프로필)-3-(2-피리딜)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-[3-(4-니트로페닐)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
 5-[3-(4-아미노페닐)프로필]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-[3-(1-피라졸릴)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
 5-[3-(4-아미노페닐)프로필]-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-디메틸아미노에틸)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-(N-메틸-4-메톡시벤질아미노카르보닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 5-(N-에틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 1-에틸-5-(N-메틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 1-에틸-5-(N-에틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(N-메틸벤질아미노카르보닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 5-(벤질옥시메틸)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 5-[1-(벤질옥시)에틸]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-옥소-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 3-(4-플루오로페닐)-5-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
 4-메틸-3-[4-[N-메틸-N-(2-페닐프로필)아미노]-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 4-메틸-3-[4-이소프로필아미노-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-이소프로필아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오헨틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오헨틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오헨틸아미노)-6-(피페라진-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오헨틸아미노)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,

N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-에틸-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-벤질-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-히드록시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 N-이소프로필-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)-2-플루오로페닐]아미노-N-(2-나프틸)카르복사미드,
 [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
 [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
 [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일티오)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)-3-메틸페닐]아미노-N-(2,2,3,3-테트라플루오로벤조[e]-1,4-디옥산-6-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-3-메틸페닐]아미노-N-(2,2,3,3-테트라플루오로벤조[e]-1,4-디옥산-6-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐]아미노-N-(2-트리플루오로메틸피리딘-4-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(4-tert-부틸피리딘-2-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐]아미노-N-(4-tert-부틸피리딘-2-일)카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(4-에틸피리딘-2-일)카르복사미드,
 [2-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-퀴놀린-6-일카르복사미드,
 [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-이소퀴놀린-3-일카르복사미드,
 [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-2-니트로페닐]아미노-N-벤조티아졸-5-일카르복사미드, 및
 [4-(3-메틸아미노카르보닐피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐]아미노-N-(3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐)카르복사미드에서 선택되는 처치제.

청구항 4

엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를, 무독성의 첨가물 과 함께 함유하여 이루어지는 염증성 장 질환의 처치를 위한 제약학적 조성물.

청구항 5

처치를 필요로 하는 환자에게 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제의 유효량을 투여하는 것을 특징으로 하는 염증성 장 질환의 처치 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로

하는 염증성 장 질환의 치료제에 관한 것이다.

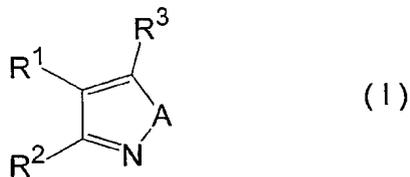
배경 기술

- <2> 염증은, 생체 조직에 어떠한 손상적인 요인이 부가된 경우에 보여지는 생체의 반응인데, 조직 손상에 대한 직접적인 반응이라기 보다도, 조직 손상의 결과로서 발생하는 염증의 화학적 증개 물질 (chemical mediator) 에 대한 반응이라고 이해되고 있다. 그러한 화학적 증개 물질로는, 예를 들어, 중앙 괴사 인자- α (이하 「TNF- α 」 라고 한다), 인터류킨 (이하 「IL」 이라고 한다), 시클로옥시게나아제 (이하 「COX」 라고 한다), 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트리엔 등이 알려져 있다.
- <3> 한편, 염증 반응에 있어서의 p38MAP 키나아제의 역할이 최근 밝혀졌다. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, COX-II 등의 사이토카인이나 단백질은, NF- κ (카파) B, AP-1, CREB 등의 전사 인자가 이들 사이토카인이나 단백질을 코드하는 DNA 에 공통되는 배열로 결합됨으로써 합성되는데, p38MAP 키나아제는, 이들 전사 인자를 활성화시키는 기능을 갖고 있다. 그리고, 전사 인자가 활성화되면, mRNA 의 전사가 촉진되고, 그것에 의해 TNF- α 등의 사이토카인이나 단백질의 합성도 촉진된다. 이와 같이, p38MAP 키나아제는 염증 반응 경로의 상류에 위치하고, TNF- α 등의 사이토카인이나 단백질의 합성을 촉진시킨다. 이 점에서, p38MAP 키나아제를 저해시키면, 염증성 질환, 예를 들어, 만성 관절 류머티즘, 변형성 슬관절증, 크론병, 궤양성 대장염 (이하, 크론병 및 궤양성 대장염을 합쳐 「IBD」 (Inflammatory Bowel Disease : 염증성 장 질환) 이라고 하는 경우가 있다), 기관지염, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염 등의 염증성 질환의 치료 또는 예방에 유효한 것이 기대된다.
- <4> 지금까지, p38MAP 키나아제 저해 작용을 갖는 화합물로서, 예를 들어, 이미다졸 유도체 (Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.5, No.1, 49-64 (1997)) 및 PCT 국제공개 W093/14081 팜플렛 참조), 피라졸 유도체 (PCT 국제공개 W098/52940 및 W000/39116 팜플렛 참조), 이소옥사졸 유도체 (일본 공개특허공보 2000-86657호, 그리고 PCT 국제공개 W096/25405, W02004/17968 및 W02004/22555 팜플렛 참조), 티아졸 유도체 (PCT 국제공개 W000/64894 팜플렛 참조), 트리아졸로피리딘 유도체 (PCT 국제공개 W02004/72072 팜플렛 참조), 피리도피리미딘 유도체 (PCT 국제공개 W02004/14907 팜플렛 참조), 나프틸리딘 유도체 (PCT 국제공개 W02004/73628 팜플렛 참조), 6 원자 고리 축합 피라졸 유도체 (PCT 국제공개 W02005/73189 및 W02005/85249 팜플렛 참조), 2 고리형 복소 방향 고리 화합물 (PCT 국제공개 W02004/00846 팜플렛 참조) 등이 알려져 있다.
- <5> 이들 화합물 중에는, 임상 검토가 과거에 이루어졌거나 또는 현재 이루어지고 있는 것도 있다. 예를 들어, 이미다졸 유도체인 「개발 번호 SB-203580」 으로 불리는 화합물은, 류머티즘이나 천식 등에 대한 적응이 검토되어 왔다. 또한, 티아졸 유도체인 「개발 번호 TAK-715」 로 불리는 화합물은, 류머티즘을 적응증으로 하여 현재 임상 시험이 실시되고 있다. 그러나, 지금까지 의약품으로서 출시된 p38MAP 키나아제 저해제는 없다.
- <6> p38MAP 키나아제 저해제는, 그 작용 기전으로부터 주로 류머티즘을 적응증으로 하여 개발이 진행되어 왔다. 류머티즘과 같은 전신성의 질환에 대해서는, 일반적으로 약제를 전신성으로 일정 시간 지속시켜 작용시킬 필요가 있지만, 지금까지 검토가 이루어진 p38MAP 키나아제 저해제는, 중추 이행성이나 간 독성, 신장 독성 등의 문제가 발생하고, 일정한 혈중 농도를 유지하여 약효를 미치는 것이 곤란하여, 전신성의 염증성 질환의 치료제로서 개발하는 것은 단념할 수 밖에 없었다.
- <7> 최근, 어느 종류의 트리아진 유도체에 대해, 강력한 p38MAP 키나아제 저해 작용을 갖고 또한 대사가 빠르기 때문에 부작용의 경감이 기대되어, 항류머티즘약으로서의 가능성이 있다는 취지의 보고가 이루어졌다 (J. Med. Chem., Vol.47, 6283-6291 (2004) 참조).
- <8> 그런데, 스테로이드성 항염증제는, 그 강력한 항염증 작용에 의해 염증성 질환의 치료에 매우 유용하지만, 내복한 경우의 부작용, 예를 들어, 쿠싱 증후군, 백내장, 녹내장, 하수체-부신계의 억제, 당뇨병의 유발, 고혈압의 유발, 감염증의 악화나 유발 등이 문제가 되고 있다. 단, 일부의 화합물, 예를 들어, 발레르산아세트산프레드니솔론, 부테소니드 등은, 국소에서 항염증 작용을 발현한 후에 혈중으로 이행되어 신속하게 대사되기 때문에, 전신성의 부작용이 적다. 이와 같은, 국소에서 작용한 후 혈중으로 이행되어 신속하게 불활성화되는 약제는, 「엔티드릭」 이라고 불린다.
- <9> 그러나, 지금까지 엔티드릭으로서 알려져 있는 약제는 주로 외용을 위한 스테로이드 화합물이며, p38MAP 키나아제 저해제에 대해서는, 엔티드릭은 전혀 알려지지 않았다. 또한, 엔티드릭을 IBD 의 치료에 사용한 예도 없다.

발명의 상세한 설명

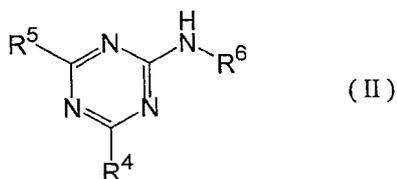
- <10> 본 발명의 목적은, p38MAP 키나아제 저해제를 유효 성분으로 하는, 약제가 전신에 분포됨에 수반되는 부작용이 경감된 염증성 장 질환의 치료제를 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명자들은, p38MAP 키나아제 저해제 중에, 혈중 이행 후 신속하게 대사되어 소실되는, 즉, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 화합물군이 존재하는 것을 알아내고, 이들 화합물은 부작용이 적고, 염증성 장 질환의 치료에 유용할 것이라고 기대하여 다양한 검토를 실시한 결과, 이번에 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- <12> 이리하여, 본 발명에 의하면, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 염증성 장 질환의 치료제가 제공된다.
- <13> 본 명세서에 있어서, 「엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제」란, p38MAP 키나아제 저해 작용을 갖는 화합물로서, 국소에서 작용한 후에, 혈중으로 이행되어 혈중 이행량의 대부분, 예를 들어, 절반 이상이 p38MAP 키나아제 저해 작용을 나타내지 않는 화합물로 신속하게 대사·불활성화되는 화합물을 의미한다. 여기서, 「신속하게」란, 1 시간 이내, 바람직하게는 30 분 이내, 더욱 바람직하게는 20 분 이내인 것을 말한다.
- <14> 본 발명의 효과는, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를 본 발명의 치료제에 사용함으로써 나타난다. 따라서, 본 발명의 치료제에 사용되는 p38MAP 키나아제 저해제는, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 것인 한, 그 종류는 특별히 제한되지 않는다.
- <15> 지금까지 p38MAP 키나아제 저해 작용을 갖는 화합물이 다수 보고되어 있지만, 이들 전부가 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 것은 아니다. 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제의 스크리닝은, 예를 들어, 후술하는 바와 같은 화합물의 대사 속도 측정 실험에 의해 용이하게 실시할 수 있다.
- <16> 이리하여, 본 발명의 치료제에 있어서 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제로서 사용할 수 있는 화합물의 구체예로는, 예를 들어,

(A) 식 (I)



- <17>
- <18> 식 중,
- <19> R¹ 은 치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기를 나타내고,
- <20> R² 는 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기를 나타내고,
- <21> R³ 은 사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 질소 원자에서 선택되는 1 ~ 5 개의 원자에 의해 구성된 직사슬형의 연결기를 갖는 치환 또는 비치환의 탄소 고리형기 또는 복소 고리형기를 나타내고,
- <22> A 는 탄소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자를 나타낸다,
- <23> 로 나타내는 화합물 또는 그 염,

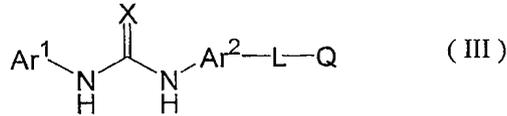
(B) 식 (I I)



- <24>
- <25> 식 중,

- <26> R⁴ 는 트리아진 고리에 직접 또는 연결기를 통하여 결합되는 복소 고리형기를 나타내고,
- <27> R⁵ 는 치환 또는 비치환의 아미노기를 나타내고,
- <28> R⁶ 은 치환 또는 비치환의 페닐기를 나타낸다,
- <29> 로 나타내는 화합물 또는 그 염,

(C) 식 (I I I)

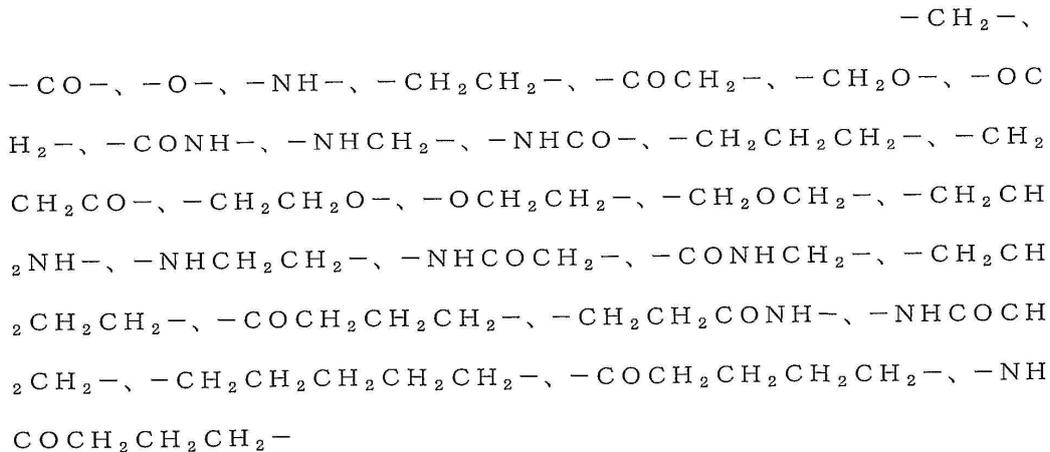


- <30>
- <31> 식 중,
- <32> Ar¹ 은 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기를 나타내고,
- <33> Ar² 는 치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리 또는 복소 고리를 나타내고,
- <34> X 는 O 또는 S 를 나타내고,
- <35> L 은 사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 ~ 3 개의 원자에 의해 구성되는 연결기를 나타내고,
- <36> Q 는 치환 또는 비치환의 복소 고리형기를 나타낸다,
- <37> 로 나타내는 화합물 또는 그 염을 들 수 있다. 단, 일반식 (I) ~ (III) 에 포함되는 화합물이어도, 엔티오퍼로서의 성질을 갖지 않는 것은, 본 발명에 있어서 사용할 수 있는 화합물에서 제외된다.
- <38> 본 명세서에 있어서, 「염증성 장 질환」이란, 크론병 및 궤양성 대장염의 총칭으로, 일반적으로는 「IBD」의 약칭으로 불린다. 본 발명은, 현재 유용한 치료제가 존재하지 않는 크론병 및 궤양성 대장염에 대하여 유용한 처치제를 제공하는 점에 있어서 큰 의의를 갖는다.
- <39> 본 명세서에 있어서, 「저급」의 용어는, 이 용어가 붙은 기의 탄소 원자수가 6 개 이하, 바람직하게는 4 개 이하인 것을 의미한다.
- <40> 그리하여, 본 명세서에 있어서의 「저급 알킬기」는, 직사슬형 또는 분기사슬형일 수 있고, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실기 등을 들 수 있다. 또한, 「저급 알콕시기」는, 그 저급 알킬기가 결합된 옥시 (O) 기이며, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시기 등을 들 수 있다.
- <41> 또한, 본 명세서에 있어서, 「저급 알킬아미노기」는, 아미노기 (-NH₂) 의 수소 원자 1 개가 상기 저급 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 의미하고, 「디저급 알킬아미노기」는, 아미노기의 2 개의 수소 원자가 동일 또는 서로 상이한 상기 저급 알킬기 의해 치환된 아미노기를 의미한다. 또한, 「저급 아르알킬아미노기」는, 상기 저급 알킬아미노기에 있어서의 저급 알킬 부분이 아릴기로 치환된 기를 의미하고, 「아실아미노기」는, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등의 저급 알카노일기나 벤조일 등의 아로일기에 의해 아실화된 아미노기를 의미한다.
- <42> 또한, 본 명세서에 있어서, 「저급 알킬티오기」 및 「저급 알킬술피닐기」는, 각각 상기 저급 알킬기가 결합된 티오 (S) 기 및 술피닐 (SO) 기를 의미한다.
- <43> 또한 추가로, 본 명세서에 있어서, 「할로젠 원자」에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자가 포함된다.
- <44> 상기 식 (I) 의 R¹ 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에는, 경우에 따라 할로젠 원자, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 아미노기, 저급 알킬아미노기, 디저급 알킬아미노기, 저급 아르알킬아미노기, 아실아미노기, 저급 알킬티오기, 저급 알킬술피닐기, 카르복시기, 저급 알콕시카르보닐기, 아미노카르보닐기, 저급 알킬아미노카르보닐기, 시아노기 및 니트로기에서 선택되는 치환기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어

있어도 되는, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기 또는 트리아지닐기가 포함되고, 그 중에서도, 경우에 따라 상기의 치환기에서 선택되는 1 개의 치환기에 의해 치환되어 있어도 되는, 피리딜기 또는 피리미디닐기가 바람직하다.

<45> 상기 식 (I) 의 R^2 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기」에는, 경우에 따라 상기 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어 있어도 되는, 페닐기, 나프틸기, 피리딜기, 피리미디닐기, 푸릴기, 티에닐기, 피롤릴기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기 또는 티아졸릴기가 포함되고, 그 중에서도, 경우에 따라 상기와 동일한 치환기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 피리딜기가 바람직하다.

<46> 상기 식 (I) 의 R^3 의 정의에 있어서의 「사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 질소 원자에서 선택되는 1 ~ 5 개의 원자에 의해 구성된 직사슬형의 연결기」로는, 예를 들어,



<47>

<48> 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 사슬을 구성하는 원자수가 2 ~ 4 개인 연결기가 바람직하다. 또한, 상기 식 (I) 의 R^3 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 탄소 고리형기 또는 복소 고리형기」는, 경우에 따라 상기 R^1 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어 있어도 되는 탄소 고리형기 또는 복소 고리형기이고, 그 탄소 고리형기로는, 예를 들어, 페닐기, 나프틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헥틸기 등을 들 수 있고, 또한, 그 복소 고리형기로는, 예를 들어, 푸릴기, 피리딜기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 아제피닐기 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 상기 R^1 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 또는 2 개에 의해 치환된 페닐기가 바람직하다.

<49> 상기 식 (I) 에 있어서, A 가 탄소 원자 또는 질소 원자를 나타낼 때에는, 당해 원자는 1 개의 치환기를 가질 수 있고, 그 치환기로는, 예를 들어 저급 알킬기, 페닐기 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기 식 (I) 에 있어서의 A 는 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자를 나타내는 것이 바람직하다.

<50> 상기 식 (II) 의 R^4 의 정의에 있어서의 「연결기」는, 상기 R^3 의 정의에 있어서의 「사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 질소 원자에서 선택되는 1 ~ 5 개의 원자에 의해 구성된 직사슬형의 연결기」에 대해 설명한 것과 동일한 연결기를 들 수 있다. 여기서, R^4 의 정의 중의 복소 고리형기는, 트리아진 고리에 직접 결합되거나 또는 사슬을 구성하는 원자수가 1 개인 연결기를 통하여 결합되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 상기 식 (II) 의 R^4 의 정의에 있어서의 「복소 고리형기」로는, 예를 들어, 푸릴기, 피롤릴기, 티에닐기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 피리딜기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 인돌릴기, 벤즈이미다졸릴기, 벤즈옥사졸릴기, 벤즈티아졸릴기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸릴기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 아제피닐기, 디아제피닐기 등을 들 수 있다.

<51> 상기 식 (II) 의 R^5 의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 아미노기」는, 구체적으로는, 아미노기, 저급 알킬 아미노기, 디저급 알킬아미노기 또는 시클로알킬아미노기이고, 여기서, 그 시클로알킬아미노기에 있어서의 시클

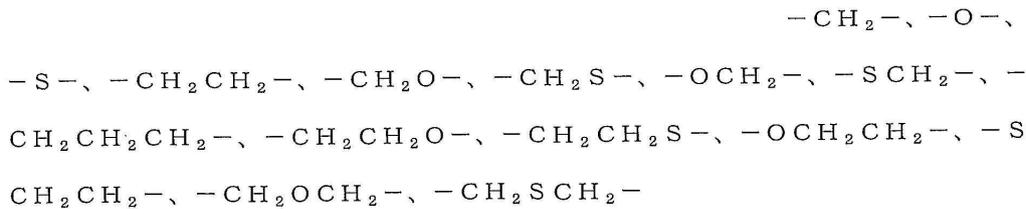
로알킬로는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 들 수 있다.

<52> 상기 식 (II)의 R⁶의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 페닐기」의 페닐기 상의 치환기로는, 상기 식 (I)의 R¹의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기를 들 수 있고, 그 페닐기는, 이들 치환기에서 선택되는 기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어 있을 수 있다.

<53> 상기 식 (III)의 Ar¹의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기」는, 상기 식 (I)의 R²의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리형기 또는 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 기일 수 있고, 그 중에서도, 상기 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 ~ 3 개에 의해 치환된 페닐기, 나프틸기 또는 피리딜기가 바람직하다.

<54> 상기 식 (III)의 Ar²의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 방향족 탄소 고리 또는 복소 고리」에는, 경우에 따라 상기 식 (I)의 R¹의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 또는 2 개에 의해 치환되어 있어도 되는 방향족 탄소 고리 또는 복소 고리가 포함되고, 그 방향족 탄소 고리로는, 예를 들어, 페닐렌기, 나프틸렌기 등을 들 수 있고, 또한, 그 복소 고리로는, 상기 식 (II)의 R⁴의 정의에 있어서의 「복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 기를 들 수 있다.

<55> 상기 식 (III)의 L의 정의에 있어서의 「사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 ~ 3 개의 원자에 의해 구성되는 연결기」로는, 예를 들어,



<56> 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 사슬이 탄소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 또는 2 개의 원자에 의해 구성되는 연결기가 바람직하다.

<58> 상기 식 (III)의 Q의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 복소 고리형기」는, 경우에 따라 상기 식 (I)의 R¹의 정의에 있어서의 「치환 또는 비치환의 6 원자 방향족 복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 치환기에서 선택되는 기 1 ~ 3 개에 의해 치환되어 있어도 되는 복소 고리형기이고, 여기서, 그 복소 고리형기로는, 상기 식 (II)의 R⁴의 정의에 있어서의 「복소 고리형기」에 대해 설명한 것과 동일한 기를 들 수 있다.

<59> 본 발명의 처치제에 사용할 수 있는 구체적 화합물로는, 예를 들어, 다음의 것을 들 수 있다.

<60> 상기 식 (I)의 화합물로서,

<61> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<62> 5-[(2-클로로-6-플루오로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<63> 3-(4-클로로페닐)-5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<64> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2,4-디플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<65> 3-(2,4-디플루오로페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<66> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<67> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2,3-메틸렌디옥시페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

<68> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,

- <69> 5-[(2-브로모페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <70> 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <71> 3-(3-메틸페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <72> 3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <73> 5-[(3-메톡시페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <74> 3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸,
- <75> 3-(3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <76> 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)프로피오닐아미노]-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <77> 5-[(3-클로로페닐)프로피오닐아미노]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <78> 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <79> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <80> 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리디닐)이소옥사졸,
- <81> 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-히드록시-3,5-디페닐)-5-(4-피리디닐)이미다졸,
- <82> 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄술폰닐페닐)-5-(4-피리디닐)이미다졸,
- <83> 3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <84> 3-(4-플루오로페닐)-5-(4-메톡시페닐아세틸아미노)-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <85> 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <86> 5-(2,5-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <87> 5-(2-클로로-6-플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <88> 5-(2,6-디클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <89> 5-(2,4-디클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <90> 5-(2,6-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <91> 5-(3,5-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <92> 5-(2,3-디플루오로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <93> 5-(2,5-디메틸페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <94> 5-(2,4-디메톡시페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <95> 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <96> 5-(2-브로모페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <97> 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로페닐아세틸아미노)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <98> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-메틸페닐아세틸아미노)-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <99> 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-메톡시페닐아세틸아미노)-1-메틸-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <100> 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-니트로페닐아세틸아미노)-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <101> 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <102> 3-(4-플루오로페닐)-5-페닐아세틸아미노-1-프로필-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <103> 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-5-(2-메톡시페닐아세틸아미노)-4-(4-피리디닐)피라졸,
- <104> 5-(2-클로로페닐아세틸아미노)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-4-(4-피리디닐)피라졸,

- <105> 1-메틸-3-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- <106> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-페닐아세틸아미노-4-(4-피리딜)피라졸,
- <107> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(N-메틸-N-페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <108> 3-(4-플루오로페닐)-5-(N-포르밀-N-페닐아미노)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- <109> 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-4-페닐부틸)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <110> 3-(4-플루오로페닐)-5-[1-히드록시-3-(3-톨릴)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
- <111> 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-3-페닐부틸)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <112> 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-2-메틸-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <113> 3-(4-플루오로페닐)-5-(1-히드록시-3-페닐프로필)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- <114> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,
- <115> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,
- <116> 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-메틸-3-(3-피리딜)-1-프로페닐]-4-(4-피리딜)피라졸,
- <117> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)-1-부데닐]피라졸,
- <118> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)-1-프로페닐]피라졸,
- <119> 3-(4-플루오로페닐)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <120> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)부틸]피라졸,
- <121> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)프로필]피라졸,
- <122> 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-메틸-3-(3-피리딜)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
- <123> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(2-피리딜)부틸]피라졸,
- <124> 3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-5-[3-(3-피리딜)프로필]피라졸,
- <125> 5-(3-페닐프로필)-3-(2-피리딜)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <126> 3-(4-플루오로페닐)-5-[3-(4-니트로페닐)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
- <127> 5-[3-(4-아미노페닐)프로필]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <128> 3-(4-플루오로페닐)-5-[3-(1-피라졸릴)프로필]-4-(4-피리딜)피라졸,
- <129> 5-[3-(4-아미노페닐)프로필]-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4-피리딜)피라졸,
- <130> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <131> 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <132> 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-디메틸아미노에틸)-5-(3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <133> 3-(4-플루오로페닐)-5-(N-메틸-4-메톡시벤질아미노카르보닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <134> 5-(N-에틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <135> 1-에틸-5-(N-메틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <136> 1-에틸-5-(N-에틸벤질아미노카르보닐)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <137> 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(N-메틸벤질아미노카르보닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <138> 5-(벤질옥시메틸)-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <139> 5-[1-(벤질옥시)에틸]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <140> 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-옥소-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,

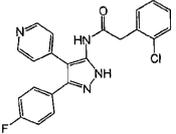
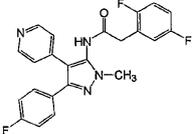
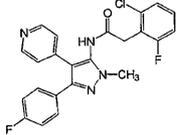
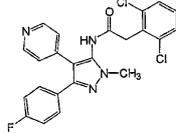
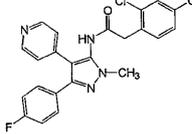
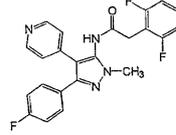
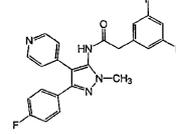
- <141> 3-(4-플루오로페닐)-5-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-(4-피리딜)피라졸,
- <142> 상기 식 (II) 의 화합물로서,
- <143> 4-메틸-3-[4-[N-메틸-N-(2-페닐프로필)아미노]-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <144> 4-메틸-3-[4-이소프로필아미노-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <145> 4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-이소프로필아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <146> 4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <147> N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <148> N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-(피페라진-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <149> N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <150> N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <151> N-에틸-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <152> N-벤질-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <153> N-메톡시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <154> N-히드록시-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <155> N-이소프로필-4-메틸-3-[4-(N-메틸-N-네오펜틸아미노)-6-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노]벤즈아미드,
- <156> 상기 식 (III) 의 화합물로서,
- <157> [4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)-2-플루오로페닐]아미노-N-(2-나프틸)카르복사미드,
- <158> [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
- <159> [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
- <160> [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일티오)페닐]아미노-N-(2,2-디플루오로벤조[d]-1,3-디옥산-5-일)카르복사미드,
- <161> [4-(2-시아노피리딘-4-일메틸)-3-메틸페닐]아미노-N-(2,2,3,3-테트라플루오로벤조[e]-1,4-디옥산-6-일)카르복사미드,
- <162> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-3-메틸페닐]아미노-N-(2,2,3,3-테트라플루오로벤조[e]-1,4-디옥산-6-일)카르복사미드,
- <163> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐]아미노-N-(2-트리플루오로메틸피리딘-4-일)카르복사미드,
- <164> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(4-tert-부틸피리딘-2-일)카르복사미드,
- <165> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐]아미노-N-(4-tert-부틸피리딘-2-일)카르복사미드,
- <166> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-(4-에틸피리딘-2-일)카르복사미드,
- <167> [2-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-퀴놀린-6-일카르복사미드,

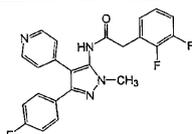
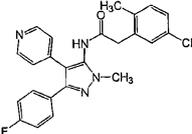
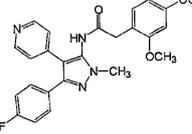
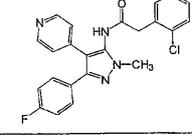
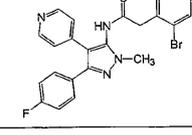
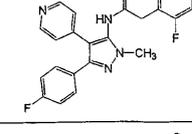
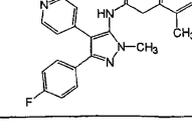
- <168> [3-클로로-4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)페닐]아미노-N-이소퀴놀린-3-일카르복사미드,
- <169> [4-(2-시아노피리딘-4-일옥시)-2-니트로페닐]아미노-N-벤조티아졸-5-일카르복사미드,
- <170> [4-(3-메틸아미노카르보닐피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐]아미노-N-(3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐)카르복사미드 등.
- <171> 본 발명의 처치제에 사용되는 화합물은, 경우에 따라 염의 형태로 존재할 수 있고, 그 염으로는, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산과의 염 ; 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, p-톨루엔술포산 등의 유기산과의 염 ; 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염 ; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염 ; 트리에틸아민, 디시클로헥실아민, 피롤리딘, 모르폴린, 피리딘 등의 유기 염기와의 염 ; 암모늄염 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 제약학적으로 허용될 수 있는 염이 바람직하다.
- <172> 상기 식 (I) 의 화합물은, 후기 제조예에 기재된 방법 또는 공지 문헌에 기재된 방법, 예를 들어, PCT 국제공개 W000/39116 팜플렛, PCT 국제공개 W000/75131 팜플렛 등에 기재되어 있는 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다. 또한, 상기 식 (II) 의 화합물은, 예를 들어, J. Med. Chem., Vol.47, 6283-6291 (2004) 등에 기재되어 있는 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다. 또한, 상기 식 (III) 의 화합물은, 예를 들어, PCT 국제공개 W02004/078747 팜플렛 등에 기재되어 있는 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다.
- <173> 본 발명의 처치제에 사용되는 화합물이 갖는 p38MAP 키나아제 저해 작용, TNF- α 생성 저해 작용 및 대사 소실 속도는, 이하에 서술하는 실험에 의해 나타낼 수 있다.
- <174> (1) p38MAP 키나아제 결합 저해 활성의 측정 :
- <175> THP-1 세포를 셀룰라이세스 버퍼 (20mM 트리스 염산 완충액 (pH 7.4), 1mM 염화마그네슘, 1mM 페닐메틸술포닐플루오라이드, 1mM 펩스타틴 A, 1mM 루펩틴 및 10mg/ml 아프로티닌의 혼합액) 에 현탁시킨 후, 수중에서 초음파 처리하였다. 그 후, 100,000 \times g 으로 1 시간 원심 분리하고, 얻어진 시토졸 분획을 함유하는 상청액의 단백질 농도를 측정하고, 시토졸 분획의 단백질 농도가 1mg/ml 가 되도록 셀룰라이세스 버퍼로 희석시킨 후에, 조금씩 나눠 주입하고, 사용시까지 -80 $^{\circ}$ C 에서 보존하였다.
- <176> 결합 저해 활성은, THP-1 세포의 시토졸 분획 (100 μ g 단백질량) 과 피험 화합물을 15 $^{\circ}$ C 에서 30 분간 인큐베이트한 후, 라디오 리간드로서 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-히드록시-3,5-디- 3 H-페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸 (925GBq/mol, 영국 애머삼사 제조) 을 1.11KBq 첨가하고, 다시 15 $^{\circ}$ C 에서 3 시간 반응시킨 후에 측정하였다. 또한, 비특이적 결합은, 20 μ M 의 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄술포닐페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸을 첨가하여 측정하였다. 유리 및 결합형 방사성 리간드를 분리하기 위해, 차콜 용액 (1% 차콜 및 0.1% 텍스트란 T-70) 을 첨가한 후, 15 분간 빙랭시키고, 원심 분리 (3,000rpm, 10 분, 4 $^{\circ}$ C) 하였다. 얻어지는 상청 중의 방사 활성은, 액체 신타레이션 카운터를 사용하여 측정하였다. 측정 결과를 하기 표 A 에 나타낸다.

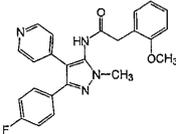
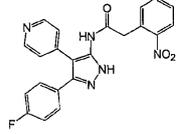
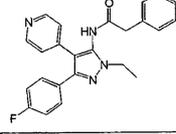
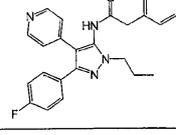
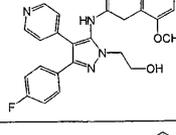
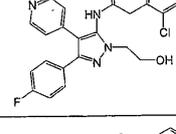
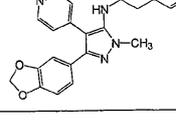
표 A

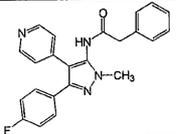
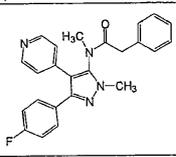
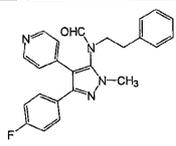
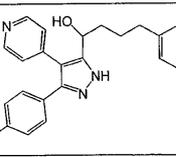
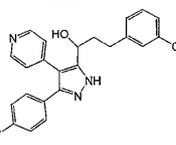
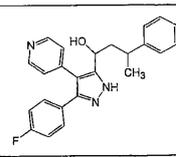
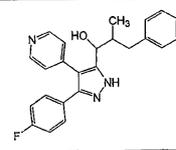
화합물 번호	구조식	IC ₅₀ (nM)
A-1		0.042
A-2		0.032

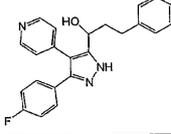
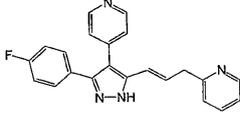
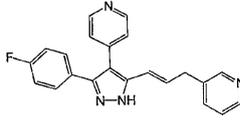
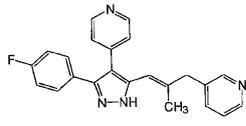
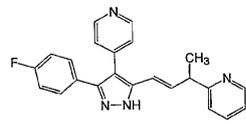
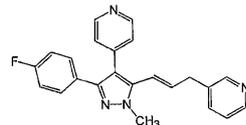
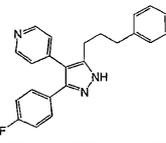
<177>

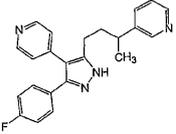
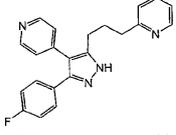
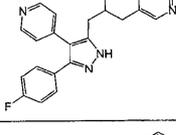
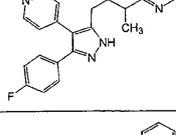
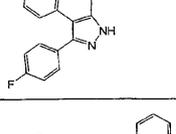
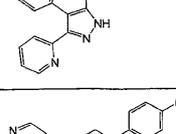
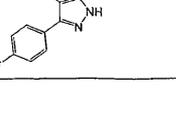
A-3		0.0023
A-4		0.0012
A-5		0.0061
A-6		0.035
A-7		0.0017
A-8		0.00043
A-9		0.026

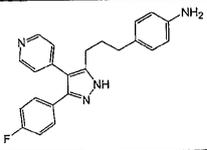
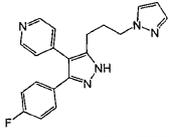
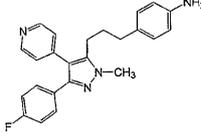
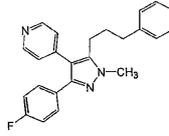
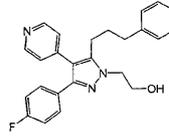
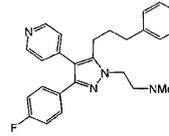
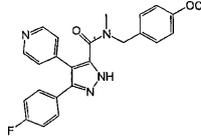
A-10		0.083
A-11		0.00021
A-12		0.032
A-13		0.0000088
A-14		0.00084
A-15		0.057
A-16		0.05

A-17		0.00016
A-18		0.055
A-19		0.041
A-20		0.029
A-21		0.02
A-22		0.028
A-23		0.082

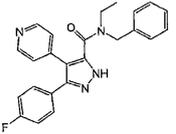
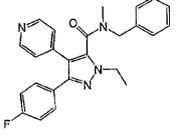
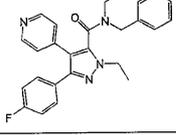
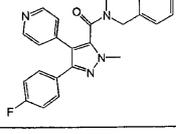
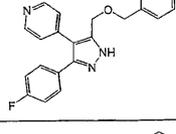
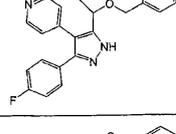
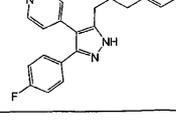
A-24		0.035
A-25		0.25
A-26		0.025
A-27		0.546
A-28		0.99
A-29		0.203
A-30		0.205

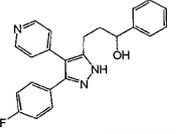
A-31		0.316
A-32		0.431
A-33		0.02
A-34		0.000786
A-35		0.0579
A-36		0.0956
A-37		0.329

A-38		0.335
A-39		0.04
A-40		0.00851
A-41		0.017
A-42		0.0000115
A-43		0.471
A-44		0.402

A-45		0.11
A-46		0.226
A-47		0.365
A-48		0.284
A-49		0.042
A-50		0.114
A-51		0.31

<184>

A-52		0.302
A-53		0.0484
A-54		0.0279
A-55		0.335
A-56		0.154
A-57		0.175
A-58		0.358

A-59		0.231
------	---	-------

(2) TNF- α 생성 저해 작용의 측정 :

인간 유래의 배양 세포인 THP-1 (다이넛폰 제약에서 구입) 을, RPMI1640 배지 (10% 송아지 태자 (胎仔) 혈청, 100 단위/ml 의 페니실린 함유) 에 현탁시켰다 (1×10^5 cells/ml). 배양용 24 웰 플레이트에, THP-1 세포 현탁액 1.6ml 를 과중하고, 추가로 RPMI1640 배지에 용해시킨 피험 물질 0.2ml 및 10 μ g/ml 농도의 LPS (E. coli 055 : B5 유래, RPMI1640 배지에 용해, Difco) 0.2ml 를 첨가한 후, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 조건하에서 2 시간 배양하였다. 원심 분리 (500 \times g, 5 분) 하여 얻어진 상청을 ELISA (Amersham Biosciences, TNF- α Human, ELISA Biotrak System) 로 측정하여, TNF- α 의 정량을 실시하였다. 각 피험 물질의 50% 저해 농도 (IC₅₀) 를 이하와 같이 하여 구하였다. 먼저, 다양한 농도에 있어서의 TNF- α 의 생성 억제율 (%) 을 이하의 식에 의해 구하였다.

$$\left(1 - \frac{\text{각 피험 물질을 사용할 경우의 TNF-}\alpha \text{ 량}}{\text{대조 실험에 있어서의 TNF-}\alpha \text{ 량}} \right) \times 100$$

이 식에 의해 얻어진 TNF- α 의 생성 억제율 (%) 과 그 때의 피험 물질 농도를 Prism 4 for Windows Ver 4.02

(Graph Pad Software, Inc) 에 의해 계산하여, IC₅₀ 값을 산출하였다. 그 결과를, 하기의 (3) 화합물의 소실 속도의 측정 결과와 함께 후기 표 B 에 나타낸다.

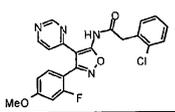
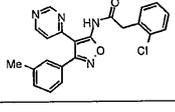
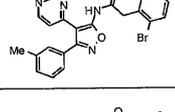
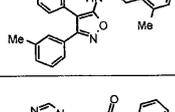
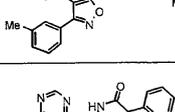
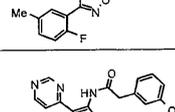
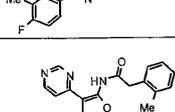
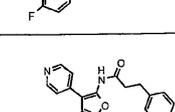
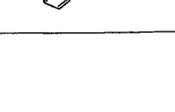
<191> (3) 화합물의 소실 속도의 측정 :

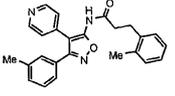
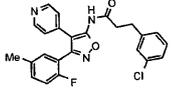
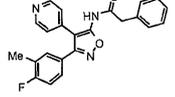
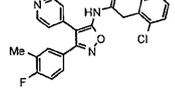
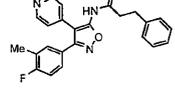
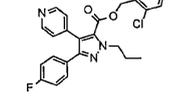
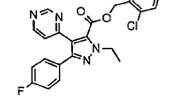
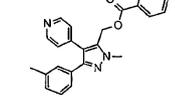
<192> NADPH 생성계 (3.3mmol/l MgCl₂, 3.3mmol/l 글루코오스6-인산, 1.3mmol/l β-NADP⁺ 및 0.4unit/ml 글루코오스 6-인산 탈수소 효소로 이루어진다) 를 함유한 인산칼륨 완충액 (50mmol/l, pH 7.4) 에 화합물을 첨가하고 (이 때, 최종 농도가 1μmol/l 가 되도록 한다), 37℃ 에서 2 분간 인큐베이트하였다. 인큐베이션 후, 인간 간 S9 (인간 간 세포 파쇄액을 9000 × g 으로 원심 분리한 상청 분획) 의 인산칼륨 완충액 현탁액을, 최종 농도가 0.5mg protein/ml 가 되도록 첨가하였다. 이 반응 혼합액을 37℃ 에서 5 분간 인큐베이션한 후, 반응 혼합액의 4 배 용적의 아세토니트릴을 첨가하여 혼합하고 병랭시켰다. 병랭 후, 원심 분리 (2000 × g, 10 분간) 하여 상청의 일부를 채취하고, LC/MS/MS 로 분석하여, 반응 용액 중의 미변화체 잔존율을 산출하였다. 그 결과를, 상기의 (2) TNF-α 생성 저해 작용의 측정 결과와 함께 하기 표 B 에 나타낸다.

표 B

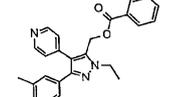
화합물 번호	구조식	TNF-α 생성 저해 작용 (IC ₅₀ 값:nM)	소실 속도 (미변화체 잔존율:%)
B-1		36.1	5.8
B-2		67.9	16.1
B-3		48.7	53.1
B-4		32.1	20.4
B-5		139	46.6

<193>

B-6		28.5	24.1
B-7		36.7	21.2
B-8		49.2	43.6
B-9		13.4	59.9
B-10		152	38.5
B-11		90.5	39.8
B-12		52.6	33.1
B-13		13.7	52.6
B-14		65.5	17.6

B-15		52.9	23.3
B-16		58.1	50.5
B-17		78.1	58.0
B-18		85.2	59.7
B-19		66.0	20.1
B-20		83.3	77.0
B-21		61.5	56.4
B-22		45.5	25.5

<195>

B-23		26.5	28.3
------	---	------	------

<196>

<197> 또한, 병태 (病態) 모델에 대한 본 발명의 처치제에 사용되는 화합물의 효과는, 이하에 서술하는 실험에 의해 나타낼 수 있다.

<198> 4) 마우스 DSS 유발 대장염 모델 :

<199> BALB/c 암컷 마우스에 5% 텍스트란황산나트륨 (DSS) 을 1 주일 자유롭게 음수 (飲水) 시킴으로써, 대장염 모델을 제조한다.

<200> 음수 개시와 동시에 피험 물질을 1 일 2 회의 비율로 1 주일 경구 투여한다. 또한, 대상 물질로서 살라조솔과 피리딘을 1 일 1 회의 비율로 경구 투여한다. 음수 개시로부터 1 주일 후에 장관 (腸管) 을 적출하고, 결장 + 직장의 길이를 지표로 하여 피험 물질의 효과를 평가한다. 그 결과를, 하기의 5) 래트 아세트산 유발 대장염 모델에서의 검토 결과와 함께 후기 표 C 에 나타낸다.

<201> 5) 래트 아세트산 유발 대장염 모델 :

<202> Wistar 계 수컷 래트를 24 시간 단식시킨 후, 냄부탈 마취하에서 개복하여 맹장에서 대장에 걸쳐 노출시키고, 맹장으로부터 5cm 항문측의 점막하 조직에 장막측으로부터 마이크로 시린지를 사용하여 20% 아세트산을 20 μ l 주입한다. 그 후, 주입 부위를 생리 식염액으로 세정 후, 복강 내로 되돌려 폐복함으로써, 대장염 모델을

제조한다.

<203> 모델 제조일로부터 1 일 2 회의 비율로 피험 물질을 직장 내 투여한다. 또한, 대상 물질로서 5-아미노살리실산을 동일하게 투여한다. 피험 물질을 5 일간 투여한 후, 장관을 적출하고, 장애가 발생한 면적을 지표로 하여 피험 물질의 효과를 평가한다. 그 결과를, 상기의 (4) 마우스 DSS 유발 대장염 모델에서의 검토 결과와 함께 하기 표 C 에 나타낸다.

표 C

화합물 번호	효과가 있음을 확인한 투여량	
	마우스 DSS	랫트 아세트산
B-1	30mg	-
B-2	3mg	30mg
B-4	30mg	-
B-7	3mg	30mg
B-14	30mg	-
B-17	3mg, 30mg	100mg

<205> 이리하여, 본 발명의 처치제는, 우수한 p38MAP 키나아제 저해 작용을 갖고 또한 혈중 이행 후에는 신속하게 소실되는 부작용이 적은 약제로서, 인간 또는 인간 이외의 포유 동물의 염증성 장 질환의 처치를 위해, 경구 투여 또는 비경구 투여 (예를 들어, 근육 주사, 정맥 주사, 직장 투여, 경피 투여 등) 할 수 있다.

<206> 본 발명의 처치제는, 그 용도에 따라, 무독성의 첨가제와 함께 고체 형태 (예를 들어, 정제, 경 (硬) 캡슐제, 연 (軟) 캡슐제, 과립제, 산제, 세립제, 환제, 트로키징 등), 반고체 형태 (예를 들어, 좌제, 연고 등) 또는 액체 형태 (예를 들어, 주사제, 유제, 현탁액, 로션, 스프레이 등) 중 어느 제제 형태로 할 수 있다. 또한, 상기 제제에 사용할 수 있는 무독성의 첨가물로는, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 포도당, 유당, 과당, 말토오스, 탄산마그네슘, 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 그 염, 아라비아 고무, 폴리 에틸렌글리콜, p-히드록시벤조산알킬에스테르, 시럽, 에탄올, 프로필렌글리콜, 바셀린, 카보 왁스, 글리세린, 염화나트륨, 아황산나트륨, 인산나트륨, 시트르산 등을 들 수 있다. 그 제제는 또한, 치료학적으로 유용한 다른 약제를 함유할 수도 있다.

<207> 이리하여, 본 발명에 의하면, 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제를, 무독성의 첨가물과 함께 함유하여 이루어지는 염증성 장 질환의 처치를 위한 제약학적 조성물이 제공된다.

<208> 본 발명에 의하면, 또한, 처치를 필요로 하는 환자에게 엔티드럭으로서의 성질을 갖는 p38MAP 키나아제 저해제의 유효량을 투여하는 것을 특징으로 하는 염증성 장 질환의 처치 방법이 제공된다.

<209> 그 제제 또는 조성물 중에 있어서의 본 발명의 처치제의 함유량은, 그 제형에 따라 상이한데, 일반적으로 고체 및 반고체 형태인 경우에는 0.1 ~ 50 중량% 의 범위 내의 농도로, 그리고 액체 형태인 경우에는 0.05 ~ 10 중량% 의 범위 내의 농도로 함유하는 것이 바람직하다.

<210> 본 발명의 처치제의 투여량은, 대상으로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물의 종류, 연령, 체중, 투여 경로, 증상의 경중, 의사의 진단 등에 따라 광범위하게 변경할 수 있는데, 일반적으로는 1 일당 0.02 ~ 20mg/kg, 바람직하게는 0.2 ~ 8mg/kg 의 범위 내로 할 수 있다. 그러나, 환자의 증상의 경중, 의사의 진단 등에 따라, 상기 범위의 하한보다 적은 양 또는 상한보다 많은 양을 투여하는 것은 물론 가능하다. 상기 투여량은 1 일 1 회 또는 수 회로 나누어 투여할 수 있다.

실시예

<211> 이하, 실시예 및 제조예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

<212> 실시예 1 : 정제의 제제예

<213>	mg/정
<214> 활성 성분	5.0
<215> 전분	10.0

<216>	유당	73.0
<217>	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	10.0
<218>	텔크	1.0
<219>	스테아르산마그네슘	1.0
<220>		100.0

<221> 활성 성분을 70 μ m 이하의 입도로 분쇄하고, 그것에 전분, 유당 및 카르복시메틸셀룰로오스칼슘을 첨가하여 잘 혼합한다. 10%의 전분 풀을 상기 혼합 분체에 첨가하고 교반 혼합하여, 과립을 제조한다. 건조 후 입경을 1000 μ m 안팎으로 정립하고, 이것에 텔크 및 스테아르산마그네슘을 혼합하여 타정한다.

<222> 제조예 1

<223> 3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸

<224> a : 디메틸-[(E)-2-(4-피리미디닐)비닐]아민의 합성

<225> 4-메틸피리미딘 10g 과 N,N-디메틸포름아미드디메틸아세탈 (DMFDMA) 38g 및 DMF 46.6g 의 혼합물을 봉관 (封管) 중 140 $^{\circ}$ C 에서 24 시간 교반하였다. 반응 용액을 냉각 후, 감압하에서 용매 증류 제거하여, 갈색 결정의 표제 화합물 15.08g (수율 : 95%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.73 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.5 Hz, 12.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H)

<226>

<227> b : 4-피리미디닐아세토니트릴의 합성

<228> 디메틸-[(E)-2-(4-피리미디닐)비닐]아민 5g 의 수용액 70ml 에 히드록실아민-O-술폰산 9.48g 을 첨가하고, 50 $^{\circ}$ C 에서 30 분간 교반하였다. 반응 용액은 빙랭하에서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 추출액은 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에서 용매 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 30g (용출 용매, 클로로포름 : 메탄올 = 30 : 1) 으로 정제하여, 담황색 결정의 표제 화합물 1.56g (수율 : 39%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)

<229>

<230> c : 5-아미노-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸의 합성

<231> 나트륨메톡사이드 2.50g 을 메탄올 50ml 에 용해시키고, 4-피리미디닐아세토니트릴 5g 의 THF 50ml 용액을 적하한 후, 실온에서 30 분 교반하였다. 이어서, 4-플루오로벤즈히드록시모일클로라이드 7.29g 의 메탄올 50ml 용액을 적하한 후, 실온에서 7 시간 교반하였다. 반응 용액은 감압하에서 용매를 증류 제거한 후, 물을 첨가하여 석출된 잔류물을 여과 채취하고, 수세 후 감압하에서 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 80g (용출 용매, 클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1 ~ 30 : 1) 으로 정제, 에테르로 세정하여, 연한 회색 결정의 표제 화합물 7.86g (수율 : 73%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70~7.05 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 6.70 (dd, J = 1.4 Hz, 5.6 Hz, 1H)

<232>

Mass, m/e : 256 (M⁺), 111 (base)

<233> d : 3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸의 합성

<234> 이미다졸 0.43g 및 DBU 1.9g 을 THF 40ml 에 용해시키고, 빙랭 교반하에서 페닐아세틸클로라이드 0.97g 을 적하한 후, 실온에서 20 분 교반하였다. 이어서, 5-아미노-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 0.8g 의 THF 40ml 용액을 적하한 후, 실온에서 6 시간 교반하였다. 반응 용액은 감압하에서 용매 증류 제거하고, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 40g (용출 용매, 클로로포름 : 메탄올 = 100 : 1) 으로 정제한 후, 에테르로 세정하여 무색 결정의 표제 화합물 0.77g (수율 : 66%) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50~7.38 (m, 7H), 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 1.3 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)

Mass, m/e : 374 (M^+), 240 (base)

<235>

<236> 제조예 2

<237> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-1)

<238> 페닐아세틸클로라이드 대신에 2-클로로페닐아세틸클로라이드를 사용하고, 제조예 1-d 와 동일하게 하여 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.45 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55~7.38 (m, 6H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 1.3 Hz, 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H)

Mass, m/e : 408 (M^+), 240 (base)

<239>

<240> 제조예 3

<241> 5-[(2-클로로-6-플루오로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-2)

<242> 제조예 2 와 동일하게 하여, 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.55 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.51~7.45 (m, 2H), 7.43~7.34 (m, 2H), 7.26~7.13 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 1.3 Hz, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H)

Mass, m/e : 426 (M^+), 240 (base)

<243>

<244> 제조예 4

<245> 3-(4-클로로페닐)-5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-3)

<246> 4-플루오로벤즈히드록시모일클로라이드 대신에 4-클로로벤즈히드록시모일클로라이드를 사용하고, 제조예 1-c 와 동일하게 하여 5-아미노-3-(4-클로로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸을 합성하고, 그 후, 제조예 2 와 동일하게 하여 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.44 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.39 (m, 8H), 6.76 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H)
 Mass, m/e : 424 (M^+), 256 (base)

<247>

<248> 이하, 제조예 4 와 동일하게 하여, 제조예 5 ~ 14 의 화합물을 합성하였다.

<249> 제조예 5

<250> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2,4-디플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.49 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.40 (m, 5H), 7.09~7.04 (m, 1H), 6.98 (dt, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 6.67 (td, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)
 Mass, m/e : 426 (M^+), 258 (base)

<251>

<252> 제조예 6

<253> 3-(2,4-디플루오로페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.49 (m, 1H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.28~7.20 (m, 3H), 7.09~7.04 (m, 1H), 7.00~6.95 (m, 1H), 6.76 (dt, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)
 Mass, m/e : 406 (M^+), 258 (base)

<254>

<255> 제조예 7

<256> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.49 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.51 (m, 1H), 7.48~7.46 (m, 1H), 7.43~7.39 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 6.76~6.72 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)
 Mass, m/e : 438 (M^+), 270 (base)

<257>

<258> 제조예 8

<259> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-7)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.20 (m, 8H), 6.78 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e : 404 (M^+), 236 (base)

<260>

<261> 제조예 9

<262> 5-[(2-브로모페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-8)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.45 (bs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.49~7.31 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 5.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e : 448 (M^+), 236 (base)

<263>

<264> 제조예 10

<265> 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.38 (s, 1H), 8.40 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41~7.31 (m, 6H), 7.27 (bs, 1H), 7.21 (dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

Mass, m/e : 384 (M^+), 236 (base)

<266>

<267> 제조예 11

<268> 3-(3-메틸페닐)-5-[(3-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.39~7.32 (m, 3H), 7.28~7.19 (m, 5H), 6.76 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)

Mass, m/e : 384 (M^+), 236 (base)

<269>

<270> 제조예 12

<271> 3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-11)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.46 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.51~7.40 (m, 5H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.07 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.70 (td, J=1.9 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)
 Mass, m/e : 388 (M⁺), 254 (base)

<272>

<273> 제조예 13

<274> 5-[(3-메톡시페닐)아세틸아미노]-3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-12)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 7.11 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.98~6.94 (m, 3H), 6.76 (dd, J=1.2 Hz, 5.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
 Mass, m/e : 418 (M⁺), 254 (base)

<275>

<276> 제조예 14

<277> 3-(3-메틸-4-플루오로페닐)-5-[(2-메틸페닐)아세틸아미노]-4-(4-피리미디닐)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-13)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.35 (bs, 1H), 8.41 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.41~7.30 (m, 5H), 7.24~7.20 (m, 1H), 7.11 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=1.4 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (d, J=1.9 Hz, 3H)
 Mass, m/e : 402 (M⁺), 254 (base)

<278>

<279> 제조예 15

<280> 3-(3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-14)

<281> 4-피리미디닐아세토니트릴 대신에 4-피리딜아세토니트릴을 사용하고, 제조예 1-c 와 동일하게 하여 5-아미노-3-(3-메틸페닐)-4-(4-피리딜)이소옥사졸을 합성하고, 그 후, 제조예 1-d 와 동일하게 하여 표제 화합물을 합성하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.39 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.34 (bs, 1H), 7.30~7.16 (m, 8H), 7.03 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)
 Mass, m/e : 383 (M⁺), 91 (base)

<282>

<283> 이하, 제조예 15 와 동일하게 하여, 제조예 16 ~ 20 의 화합물을 합성하였다.

<284> 제조예 16

<285> 3-(3-메틸페닐)-5-[(2-메틸페닐)프로피오닐아미노]-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 8.03 (bs, 1H), 7.24~7.18 (m, 3H), 7.15~7.10 (m, 4H), 7.05 (d, $J=7.03\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Mass, m/e : 397 (M^+), 105 (base)

<286>

<287> 제조예 17

<288> 5-[(3-클로로페닐)프로피오닐아미노]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 8.07 (bs, 1H), 7.28 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 6.2 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 4H), 7.08~7.06 (m, 1H), 6.92~6.88 (m, 3H), 2.99 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e : 435 (M^+), 269 (base)

<289>

<290> 제조예 18

<291> 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-(페닐아세틸아미노)-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-17)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.60 (bs, 1H), 7.42~7.33 (m, 3H), 7.29~7.22 (m, 3H), 7.08~7.03 (m, 1H), 6.94 (t, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.22 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 387 (M^+), 91 (base)

<292>

<293> 제조예 19

<294> 5-[(2-클로로페닐)아세틸아미노]-3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-18)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.45~7.42 (m, 1H), 7.35~7.26 (m, 4H), 7.09~7.05 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 6.95 (t, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.22 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 421 (M^+), 125 (base)

<295>

<296> 제조예 20

<297> 3-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-(3-페닐프로피오닐아미노)-4-(4-피리딜)이소옥사졸 (화합물 번호 : B-19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.32~7.16 (m, 5H), 7.09~7.04 (m, 1H), 6.98~6.94 (m, 3H), 3.01 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H)

Mass, m/e : 401 (M^+), 91 (base)

<298>