

명세서

발명의 명칭: 헤테로아릴아미도피리딘을 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

기술분야

- [1] 본 발명은 헤테로아릴아미도피리딘을 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 자가면역질환, 구체적으로, 염증성 장질환, 류마티스 관절염 등의 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 면역은 생체 조직으로 침입하거나 주입되는 모든 외부 고분자물질에 대한 생체의 자기보호체계의 하나로 모든 정상 개체는 자기(self)를 구성하는 항원에 대해서는 해롭게 반응하지 않는 반면, 비자기(non-self) 항원에 대해서는 이를 인식하고 반응하여 제거할 수 있는 능력을 갖는다. 그러나 숙주의 면역 반응이 외래 항원을 자기항원과 구별하는데 실패하여 비정상적인 면역반응을 유도하면 체내의 면역세포가 자신의 세포성분을 공격하여 다양한 질병을 일으키는데 이를 자가면역질환이라고 한다.
- [4] 자가면역질환은 유전성, 스트레스, 호르몬, 중금속, 음식, 감염, 살충제 등 다양한 원인에 의해 발병하며, 전 세계적으로 약 5 내지 8%에서 나타난다. 자가면역질환의 예로는 염증성 장질환, 자폐증, 천식, 제1형 당뇨병, 류마티스성 관절염, 류마티스성 다발성 근육통, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 습진, 피부경화증, 백반, 다발성 경화증, IL-17 유발성 치매, 말초성 신경염, 포도막염, 안구건조증, 장기이식 거부, 암 등이 있다. 현재 자가면역질환 치료제로서 항염증 및 면역 억제제 약물이 사용되고 있으나 일부 환자들은 상기 약물들에 내성이 있어 치료가 어렵다.
- [5] 상기 자가면역질환 중, 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease)은 만성 및 재발성 경과와 소화관 염증 질환으로 궤양성 대장염 및 크론병의 두 가지 질환으로 분류된다. 정확한 병인은 아직 밝혀지지 않았으나, 유전학적 소인이 있는 사람에서 장관 내 세균에 대해 부적절한 면역반응에 의해 유발된다. 선천면역세포인 호중구와 대식세포는 물론 후천면역세포인 림프구 등 장면역계의 지속적이거나 부적절한 활성화는 결국 점막 파괴 및 궤양을 초래한다. 염증 상태의 장관의 점막에서 다양한 염증성 사이토카인들이 생성·분비되며 이 중 TNF- α (종양괴사인자- α)는 궤양성 대장염 환자의 대장 루멘과 대장 상피세포에서 높게 나타나며, 최근 연구에 의하면, TNF- α 는 궤양성 대장염의 병인으로 중요한 역할을 한다고 알려졌다.
- [6] 항TNF- α 항체인 인플릭시맵(infliximab)은 중기의 치료뿐 아니라, 기존에

치료되지 않던 크론병의 치료에 효과적이라고 알려졌다. 그러나, 이러한 치료법은 비용이 많이 들고, 일부 환자에게는 수액 반응 또는 전염성 합병증과 같은 부작용이 야기된다. Janus kinase(JAK) 억제제인 토파시티닙(tofacitinib, Xeljanz[®])이 궤양성 대장염에 치료 효능이 있으나, 크론병에는 효능이 없는 것으로 확인되고 있다. 즉, 아직까지 염증성 장질환에 대해 신뢰할 만한 경구용 치료 요법이 없으므로, 이러한 질환에 대해 효과적이고 저비용의 경구용 치료제의 개발이 요구되고 있다.

- [7] 상기 자가면역질환 중, 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis)은 성인 인구의 약 1%를 차지할 정도로 흔한 질환이며 대부분의 환자에서 관절 파괴와 이로 인한 관절 변형이 나타나고 결국에는 불구를 초래하는 질환이다. 류마티스 관절염의 병태생리는 바이러스나 박테리아 감염에 따른 염증반응 후, 콜라겐(collagen)이나 프로테오글리칸(proteoglycan)과 같은 관절 내의 항원이 만성 염증에 의해 neopeptide를 만들고 이들에 특이성이 있는 자가반응성 T세포를 활성화시킨 것에 의한다고 보고되고 있으며, T림프구뿐만 아니라, B림프구, 활막세포의 상호관련성도 잘 알려져 있다. 류마티스 관절염에 관여하는 중요한 사이토카인(cytokine)은 TNF- α , IL-1, IL-6이며 이들은 내피세포에서 부착분자(adhesion molecule)의 표현을 증가시켜 관절 내로 백혈구의 유입이 증가하도록 하고, 활막세포와 연골세포에서 기질금속단백질분해효소(matrix metalloproteinase)의 분비를 촉진시켜 조직의 파괴를 유도한다. 류마티스 관절염의 치료를 위해 새로 개발된 약물 중에 가장 대표적인 것이 바로 항TNF- α 항체 제제이고 그 중에 가장 많이 사용되는 약물들이 현재까지 etanercept(Enbrel[®]), infliximab(Remicade[®]), adalimumab(Humira[®])이다.
- [8] 그러나, 이들 약제가 고가이고 투약의 불편함 등은 치료에 걸림돌이 되고 있다. 최근 경구투여가 가능한 류마티스 관절염 치료제로 개발된 토파시티닙의 경우, 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 일련의 임상시험에서 나타난 '중대한(serious)' 감염 사례로서 게실염이 보고되었고, 특히 임상시험에서 위장관 천공 사례 중 하나인 게실천공이 보고되면서, 2015년 12월, FDA로부터 '주의', '이상반응' 섹션이 모두 업데이트 되었다. 현재까지 류마티스 관절염에 대해 가장 효과적인 치료 타겟으로 대두된 TNF- α 또는 TNF수용체를 타겟으로 하는 약물로서 안전하고 효능이 뛰어난 경구용 치료제의 개발은 없는 상황이므로 이를 타겟으로 하는 효과적이고 저 비용의 경구용인 안전하고 효능이 뛰어난 류마티스 관절염 치료제의 개발이 요구되고 있다.
- [9] 각종 병원체에 대한 생체 방어 시스템인 면역계에서 중심적 역할을 담당하는 T세포는 여러 종류의 분화 세포가 존재한다. Th1세포는 세포 매개성 면역에 관여하고, Th2세포는 체액성 면역에 관여하며, Th17세포는 감염 및 염증 질환에 관여하고, Treg세포는 면역을 억제하여 항상성을 유지하게 만들어 준다. 그러나, Th1세포와 Th17세포의 활성이 비정상적으로 증가할 경우 자가면역질환이

발생하고, Th2세포의 활성이 비정상적으로 증가하는 경우 과민반응에 의한 면역 질환이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이들 세포의 활성을 조절할 수 있는 Treg세포는 비정상적으로 활성화된 면역세포의 기능을 억제하여 염증 반응을 제어하는 특성을 가지므로 Treg세포의 활성을 증가시키는 작용을 통해 면역질환을 치료하는 실험들이 많이 보고되고 있다. Treg세포에 의해 제어되지 않는 자가면역질환의 경우, Th1 및 Th17세포의 활성화를 억제하는 것을 표적으로 하는 자가면역질환의 치료제 개발이 크게 부각되고 있다. T세포의 활성화를 억제하는 방법을 통해 면역질환을 치료하는 방법 이외에도, 면역세포로부터 분비되는 사이토카인의 양을 조절하는 치료법 및 면역세포로부터 분비되는 사이토카인을 표적으로 하는 항체를 이용한 치료법이 개발 중이다. 그러나 이 중 항체를 이용하는 방법은 높은 제조 비용과 함께 투여의 불편함이 존재한다. 따라서 여러 자가면역질환에 우수한 치료 및 예방 효과를 갖는 경구투여가 가능한 새로운 저분자화합물 면역질환 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

[10]

발명의 상세한 설명

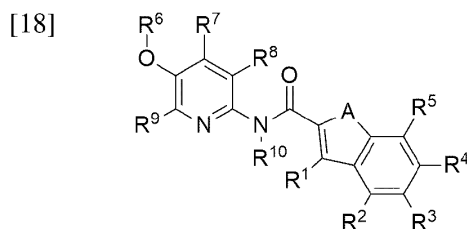
기술적 과제

- [11] 본 발명의 일 목적은, 헥테로아릴아미도피리딘을 유도체를 제공하는 것이다.
 [12] 본 발명의 다른 목적은, 헥테로아릴아미도피리딘을 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.
 [13] 본 발명의 다른 목적은, 헥테로아릴아미도피리딘을 유도체를 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
 [14]

과제 해결 수단

- [15] 상기 목적을 달성하기 위하여,
 [16] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[17] [화학식 1]

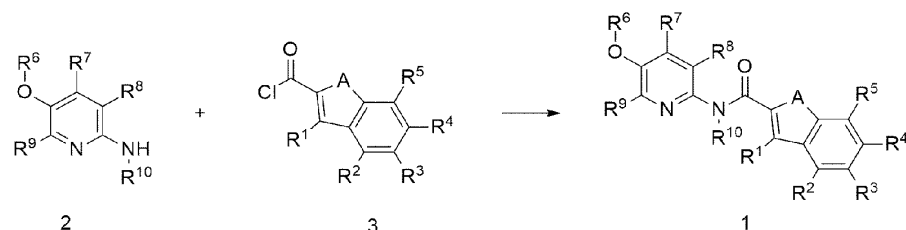


- [19] (상기 화학식 1에서,
 [20] A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

- [21] 본 발명의 다른 측면은, 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,
 [22] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[23] [반응식 1]

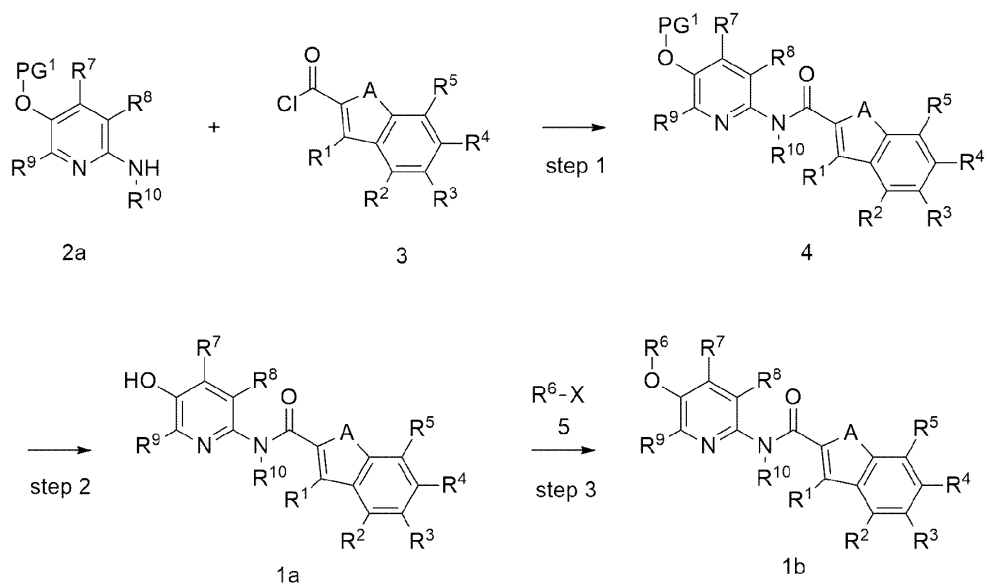
[24]



- [25] (상기 반응식 1에서,
 [26] A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).
 [27] 본 발명의 다른 측면은, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
 [28] 화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);
 [29] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈보호화반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및
 [30] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 1a로 표시되는 화합물과 화학식 5으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[31] [반응식 2]

[32]



- [33] (상기 반응식 2에서,

- [34] A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 본 명세서에서 정의한 바와 같되, R⁶이 수소인 경우는 제외하고
- [35] 화학식 1a로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 화학식 1의 유도체이고;
- [36] 화학식 1b로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 경우를 제외한 화학식 1의 유도체이고;
- [37] PG¹은 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), 메틸티오메틸 에터(Methylthiomethyl ether), MEM(β -Methoxyethoxymethyl ether), DMT(Dimethoxytrityl, [bis-(4-methoxyphenyl)phenylmethyl]), MOM(Methoxymethyl ether), MMT(Methoxytrityl [(4-methoxyphenyl)diphenylmethyl]), PMP(p-Methoxybenzyl ether), Piv(Pivaloyl), THP(Tetrahydropyranyl), THF(Tetrahydrofuran) 및 Trityl(triphenylmethyl, Tr)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알코올 보호기이고; 및
- [38] X는 할로젠이다).
- [39] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [40] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.
- [41] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [42] 본 발명의 다른 측면에 따라, 자가면역질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도가 제공된다.

[43]

발명의 효과

- [44] 본 발명의 헥테로아릴아미도피리딘을 유도체는 TNF- α 또는 IL-6에 의한 단핵구의 장상피세포 부착을 억제하는 효과가 우수하며, in vivo 수준에서 염증성 장질환, 류마티스 관절염의 치료효과를 입증한 바, 자가면역질환, 특히, 염증성 장질환 또는 류마티스 관절염의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[45]

도면의 간단한 설명

- [46] 도 1은 실험예 3에서 TNBS 유도 염증성 장질환 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 장관 점막 손상 회복 효과를 측정된 결과를 나타낸 것이다. 도 1a: 점막손상 및 회복 정도를 점수화 하여 나타낸 그래프, 도 1b: 조직의 hematoxyline & Eosin으로 염색 이미지.
- [47] 도 2a는 실험예 4의 DSS 유도 만성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물의 약리효과를 측정하기 위한 약물투여 시기를 나타낸 모식도이다.
- [48] 도 2b는 실험예 4의 DSS 유도 만성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 체중변화를 나타낸 것이다.
- [49] 도 2c는 실험예 4의 DSS 유도 만성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 대장의 형태학적 변화를 나타낸 것이다.
- [50] 도 2d는 실험예 4의 DSS 유도 만성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 장무게변화를 나타낸 것이다.
- [51] 도 3a는 실험예 4의 DSS 유도 급성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물의 약리효과를 측정하기 위한 약물투여 시기를 나타낸 모식도이다.
- [52] 도 3b는 실험예 4의 DSS 유도 급성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 체중변화를 나타낸 것이다.
- [53] 도 3c는 실험예 4의 DSS 유도 급성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 대장의 형태학적 변화를 나타낸 것이다.
- [54] 도 3d는 실험예 4의 DSS 유도 급성 장염 유발 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 장무게변화를 나타낸 것이다.
- [55] 도 4는 실험예 4의 농도 의존적 효능 측정 실험에서 마우스 대장의 형태 관찰 이후 대장 조직에 hematoxyline-eosine 염색을 실시하여 대장 점막 손상 정도를 나타낸 것이다. 도 4a: 형태 관찰 이후 대장 조직에 hematoxyline-eosine 염색을 수행한 이미지, 도 4b: 대장 점막 손상 정도를 점수화하여 비교한 결과를 나타낸 그래프.
- [56] 도 5a는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 관절염 점수를 나타낸 것이다.
- [57] 도 5b는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 마우스 뒷발 두께 변화를 나타낸 것이다.
- [58] 도 5c는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 마우스 몸무게 변화를 나타낸 것이다.
- [59] 도 6은 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 관절염 정도의 변화를 주 별 사진이미지로 나타낸 것이다.
- [60] 도 7은 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 관절조직을 hematoxylin & Eosin 염색과, safranin O 염색을 실시하여 관절 조직의 회복 정도를 점수로 환산하여 나타낸 것이다. 도 7a: hematoxylin & Eosin 염색 및 safranin O 염색 이미지, 도 7b: 관절 조직의 회복 정도를 점수로 환산하여 나타낸 그래프.

[61] 도 8a는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 비장에서의 전체 면역세포 수를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

[62] 도 8b는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 비장에서의 염증 세포 수를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

[63] 도 8c는 실험예 5의 류마티스 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 배수림프절에서의 염증 세포 수를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

[64]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[65] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[66]

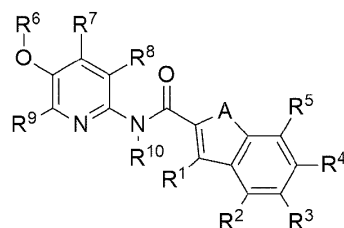
[67] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[68]

[69] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[70] [화학식 1]

[71]



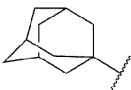
[72] (상기 화학식 1에서,

[73] A는 NR^a, O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅ 알킬이고;

[74] R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅ 알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅ 알콕시이고, 여기서, 상기 알킬 및 알콕시는 독립적으로 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고;

[75] R⁶은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅ 알킬, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, 또는 -C(=O)R^c이고, 여기서, 상기 알킬은 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고, m 및 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이고,

[76] R^b는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 또는 C₆₋₁₀ 아릴이고,

- [77] R^c는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10원자의 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

- [78] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이고; 및

- [79] R¹⁰은 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이다).

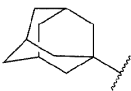
[80]

- [81] 상기 화학식 1에서, 상기 A는 NR^a, O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고;

- [82] R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알콕시이고, 여기서, 상기 알킬 및 알콕시는 독립적으로 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고;

- [83] R⁶은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, 또는 -C(=O)R^c이고, 여기서, 상기 알킬은 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고, m 및 n은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고,

- [84] R^b는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₆알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 또는 페닐이고,

- [85] R^c는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

- [86] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고; 및

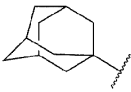
- [87] R¹⁰은 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬일 수 있다.

[88]

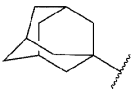
- [89] 상기 화학식 1에서, 상기 A는 NR^a, O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a는 수소, 또는 메틸이고;

- [90] R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, -Cl, -Br, -F, 메틸, 메톡시, -CF₃, 또는 -OCF₃이고;

- [91] R⁶은 수소, 메틸, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, 또는 -C(=O)R^c이고, 여기서, m은 1이고, n은 0 또는 1이고,

- [92] R^b는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 또는 페닐이고,
 [93] R^c는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 6원자의 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 6원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

- [94] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이고; 및
 [95] R¹⁰은 수소, 또는 메틸일 수 있다.
 [96]
 [97] 상기 화학식 1에서, R⁶은 수소, 메틸, -(CH₂)C(=O)NHR^b, 또는 -C(=O)R^c이고,
 [98] R^b는 수소, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 벤질이고,
 [99] R^c는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , 모폴리닐, 페닐, 또는

피리디닐이고, 여기서, 상기 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 F, Cl, 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있다.

- [100]
 [101] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기 화합물 군을 들 수 있다:
 [102] <1> N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <2>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <3>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <4>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <5>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <6>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <7>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <8>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드;
 <9>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드;

<10>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드; <11>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드; <12>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <13>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <14>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <15>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <16>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로벤조퓨란-2-카복사마이드; <17>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모벤조퓨란-2-카복사마이드; <18>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드; <19>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드; <20>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <21>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <22>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-브로모벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <23>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <24>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <25>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,6-다이클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <26>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <27>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <28>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <29>

7-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드

드; <30>

6-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <31>

6-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <32>

5-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <33>

5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <34>

5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <35>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <36>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드; <37>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드; <38>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <39>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <40>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <41>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <42>

5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <43>

5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <44>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드; <45>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드; <46>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <47>

3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <48>

3-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <49>

- 3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <50>
- 3-클로로-6-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <51>
- 3,6-다이클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <52>
- 3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <53>
- 3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <54>
- 3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <55>
- 3-클로로-6-플루오로-N-(5-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <56>
- 3-클로로-N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <57>
- 3-클로로-N-(5-(2-(사이클로헥실아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <58>
- N-(5-(2-(벤질아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <59>
- 3-클로로-6-플루오로-N-(3,4,6-트라이메틸-5-(2-옥소-2-(페닐아미노)에톡시)피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <60>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 벤조에이트; <61>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-플루오로벤조에이트; <62>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 3-메톡시벤조에이트; <63>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-메톡시벤조에이트; <64>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-플루오로피콜리네이트; <65>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-플루오로니코티네이트; <66>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-클로로피콜리네이트; <67>
- 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-클로로피콜리네이트; <68>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 (3r,5r,7r)-아다만테인-1-카복시레이트; <69>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 모폴린-4-카복시레이트.

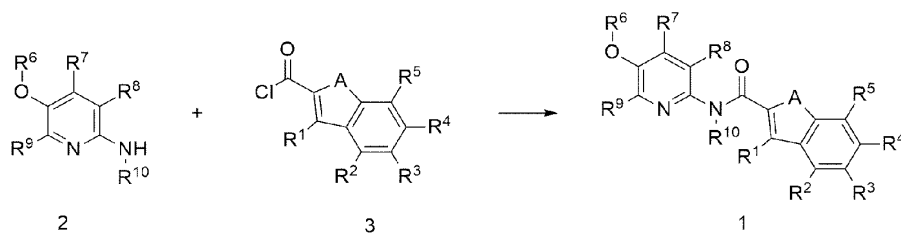
[103]

[104] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

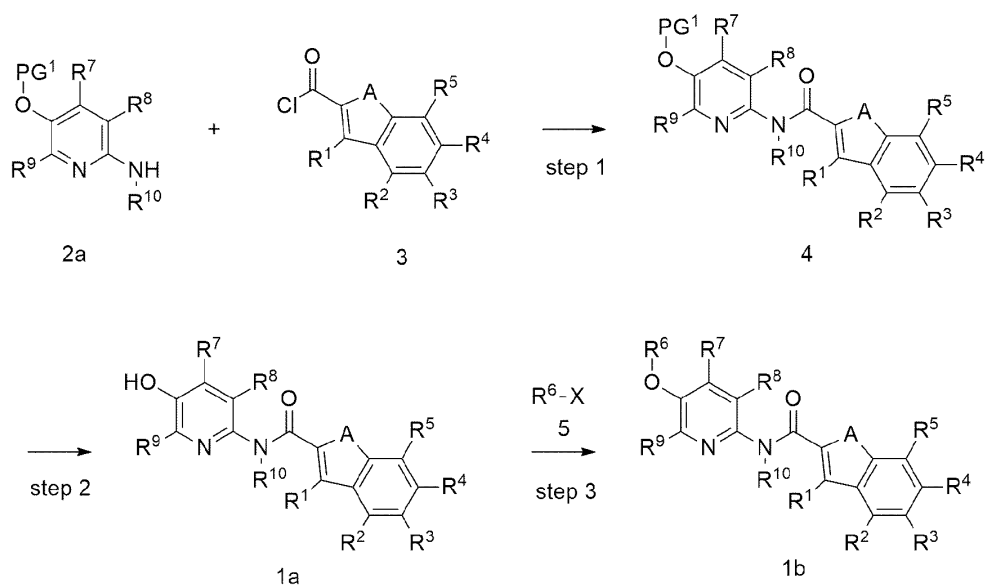
[105] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세트니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[106] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리

- 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [107] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [108]
- [109] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.
- [110]
- [111] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.
- [112]
- [113] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [114]
- [115] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1 또는 반응식 2에 나타난 제조방법에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니며, 각 제조단계는 당업자에게 널리 알려진 방법을 사용할 수 있다.
- [116]
- [117] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,
- [118] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법으로 제조할 수 있다:
- [119] [반응식 1]
- [120]



- [121] (상기 반응식 1에서,
- [122] A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).
- [123]
- [124] 상기 반응식 1은 화학식 2로 표시되는 화합물의 아민과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 Cl이 반응하여, 화학식 1로 표시되는 아미드결합이 형성된 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 단계는 당업자에게 널리 알려진 방법을 사용할 수 있으며, 본원 발명의 실시예에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [125]
- [126] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
- [127] 화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);
- [128] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈보호화반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및
- [129] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 1a로 표시되는 화합물과 화학식 5으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법으로 제조할 수 있다:
- [130] [반응식 2]
- [131]



- [132] (상기 반응식 2에서,
- [133] A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같되, R⁶이 수소인 경우는 제외하고;
- [134] 화학식 1a로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 화학식 1의 유도체이고;
- [135] 화학식 1b로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 경우를 제외한 화학식 1의 유도체이고;
- [136] PG¹은 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), 메틸티오메틸 에터(Methylthiomethyl ether), MEM(β -Methoxyethoxymethyl ether), DMT(Dimethoxytrityl, [bis-(4-methoxyphenyl)phenylmethyl]), MOM(Methoxymethyl ether), MMT(Methoxytrityl [(4-methoxyphenyl)diphenylmethyl]), PMP(p-Methoxybenzyl ether), Piv(Pivaloyl), THP(Tetrahydropyranyl), THF(Tetrahydrofuran) 및 Trityl(triphenylmethyl, Tr)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알코올 보호기이고; 및
- [137] X는 할로젠이다).
- [138]
- [139] 상기 반응식 2에서 단계 1은, 화학식 2a로 표시되는 화합물의 아민과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 Cl이 반응하여, 화학식 4로 표시되는 아마이드결합이 형성된 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 단계는 당업자에게 널리 알려진 방법을 사용할 수 있으며, 본원 발명의 실시예에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [140] 상기 반응식 2에서 단계 2는, 화학식 4로 표시되는 화합물의 알코올 보호기를 제거하여 화학식 1a로 표시되는 알코올 화합물을 제조하는 단계로, 알코올 보호기를 제거할 수 있는 공지 방법에 따라 진행할 수 있으며, 상기 단계는

당업자라면 보호기 종류에 따라, 어떠한 조건으로 제거반응을 진행할 수 있는지는 용이하게 선택하여 진행할 수 있다. 본원 발명의 실시예에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [141] 상기 반응식 2에서 단계 3은, 화학식 1a로 표시되는 화합물의 하이드록실과 화학식 4로 표시되는 화합물의 할라이드가 반응하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로, 상기 단계는 당업자에게 널리 알려진 방법을 사용할 수 있으며, 본원 발명의 실시예에 따라 제조할 수 있으나, 이는 일례일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [142]
- [143] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [144] 상기 화합물은 TNF- α 또는 IL-6에 의한 단핵구의 장상피세포 부착을 억제할 수 있다.
- [145] 상기 자가면역질환은 염증성 장질환, 천식, 제1형 당뇨병, 류마티스성 관절염, 류마티스성 다발성 근육통, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 습진, 피부경화증, 백반, 다발성 경화증, IL-17 유발성 치매, 말초성 신경염, 포도막염, 다발성 근육염/피부 근육염, 자가면역 혈구감소증, 자가면역 심근염, 아토피피부염, 일차성간경변, 안구건조증, 섬유근육통, 굿파이처 증후군, 자가면역 뇌수막염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루프스, 애디슨병, 원형 탈모증, 자가면역성 간염, 자가면역성 이하선염, 이영양성 수포성 포피박리증, 부고환염, 사구체 신염, 그레이브스병, 쉐리악병, 길랑바레 증후군, 하시모토병, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 근위축성측색경화증, 심상천포창, 류마티스열, 유훈증, 피부 경화증, 척추관절증, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 점액수종, 악성빈혈, 항인지질증후군, 고형장기 이식 후기 및 만성 거부증, 및 이식편대숙주질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [146] 상기 염증성 장질환은 장염, 대장염, 궤양성 장염, 크론병, 크론친화성 세포종, 과민성 대장 증후군, 출혈성 직장 궤양, 회장낭 염(pouchitis), 소화성 궤양, 장관형 베체트병, 및 위염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [147]
- [148] 본 발명에 따른 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 보다 바람직하게는 비경구 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어

조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[149]

[150] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[151]

[152] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[153] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[154]

[155] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은

유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[156]

[157] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.

[158] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 자가면역질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[159] 본 발명의 다른 측면에 따라, 자가면역질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도가 제공된다.

[160]

발명의 실시를 위한 형태

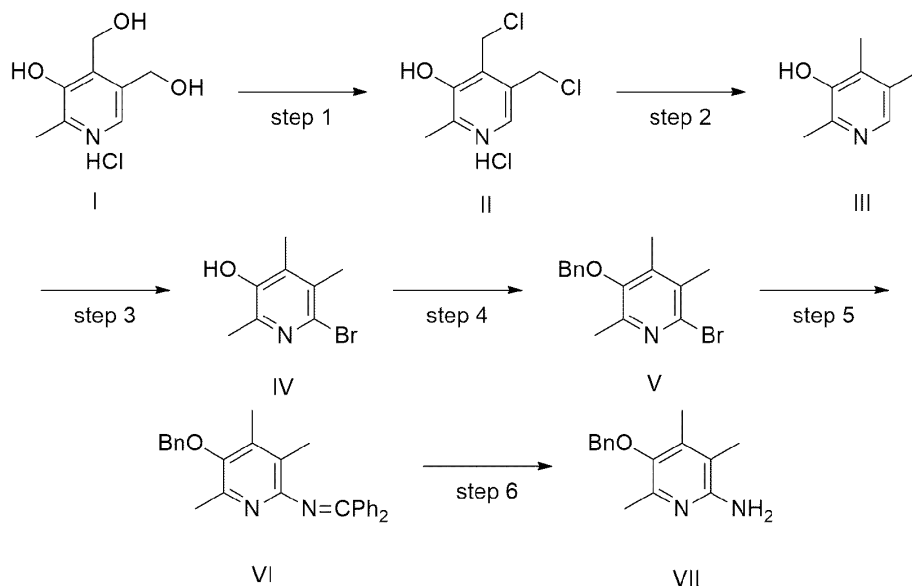
[161] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[162] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[163]

[164] <제조예 1> 5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-아민의 제조

[165]



- [166] 단계 1: 4,5-비스(클로로메틸)-2-메틸피리딘-3-올 염산염의 합성
- [167] [4,5-bis(chloromethyl)-2-methylpyridin-3-ol hydrochloride](화학식 II)
- [168] 피리독신염산염(화학식 I)(10 g)에 SOCl_2 (15 mL)와 DMF(0.38 mL)를 가한 후 80 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 Et_2O (140 mL)를 가하고 빙냉 하에서 1시간 교반하였다. 반응액 중 석출된 고체를 감압여과하고 걸리진 고체를 Et_2O 로 세척한 후 건조시켜 목적 화합물 II (11.3 g)을 흰색의 고체로 얻었다.
- [169] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.42 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).
- [170]
- [171] 단계 2: 2,4,5-트라이메틸피리딘-3-올의 합성
- [172] [2,4,5-trimethylpyridin-3-ol] (화학식 III)
- [173] 화합물 II(10 g)의 아세트산(50 mL) 현탁액에 아연 분말 (8.08 g)을 소량씩 여러 번에 나누어 넣고 130 °C에서 2시간동안 환류교반하였다. 반응혼합물을 실온으로 식힌 뒤 반응액 중 고체를 감압여과하여 제거하고, 10 M NaOH 용액을 사용하여 여액의 pH를 6으로 조절하였다. 상기 여액을 소금으로 포화한 후 EtOAc 로 수회 추출하였다. 추출액을 포화소금물로 세척한 후, 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피 (CHCl_3 : MeOH =20:1)로 정제하여 목적 화합물 III (5.2 g)를 흰색의 고체로 얻었다.
- [174] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
- [175]
- [176] 단계 3: 6-브로모-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-올의 합성
- [177] [6-bromo-2,4,5-trimethylpyridin-3-ol] (화학식 IV)

- [178] 화합물 III(2.5 g)의 THF(30 mL) 현탁액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(DBDMH, 2.5 g)을 가한 뒤 실온에서 3시간 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후 잔사를 EtOAc과 물로 희석하고 수층을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피 (EtOAc:Hexanes=1:4)로 정제하여 목적 화합물 IV (3.22 g)을 연노란색의 고체로 얻었다.
- [179] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.56 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
- [180]
- [181]
- [182] 단계 4: 3-(벤질옥시)-6-브로모-2,4,5-트라이메틸피리딘의 합성
- [183] [3-(benzyloxy)-6-bromo-2,4,5-trimethylpyridine] (화학식 V)
- [184] 화합물 IV(6.5 g)의 DMF(15 mL) 용액에 K_2CO_3 (20.78 g), 염화벤질(5.2 mL)을 차례로 가한 후, 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 소량의 물로 수회 세척하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피 (EtOAc:Hexanes=1:20)로 정제하여 목적화합물 V (8.9 g)를 흰색의 고체로 얻었다.
- [185] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38-7.43 (m, 5H), 4.77 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- [186]
- [187] 단계 5: 5-(벤질옥시)-N-(다이페닐메틸렌)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-아민의 합성
- [188] [5-(benzyloxy)-N-(diphenylmethylene)-3,4,6-trimethylpyridin-2-amine](화학식 VI)
- [189] 화합물 V(3 g), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (203 mg), 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸 (249 mg), NaO ^tBu (1.36 g)의 톨루엔(30 mL) 용액에 벤조페논이민(1.73 mL)을 가한 후 12시간동안 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 식힌 뒤 EtOAc와 물로 희석하고 EtOAc 용액을 포화소금물로 수차례 세척하였다. 무수 MgSO_4 로 건조, 여과한 후 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피 (EtOAc:Hexanes=1:4)로 정제하여 목적화합물 VI (3.28 g)를 노란색의 고체로 얻었다.
- [190] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.17-7.48 (m, 13H), 4.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).
- [191]
- [192] 단계 6: 5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-아민의 합성
- [193] [5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-amine] (화학식 VII)
- [194] 메탄올(20 mL)에 염화아세틸(3.2 mL)을 빙냉 하에서 조금씩 가한 용액을 화합물 VI(7.7 g)의 메탄올(60 mL)-THF(20 mL) 혼합 용액에 가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 잔사를 EtOAc로 희석시키고

포화탄산수소나트륨용액으로 수차례 세척하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$)로 정제하여 목적화합물 VII (4.36 g)을 연노란색의 고체로 얻었다.

[195] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31-7.45 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

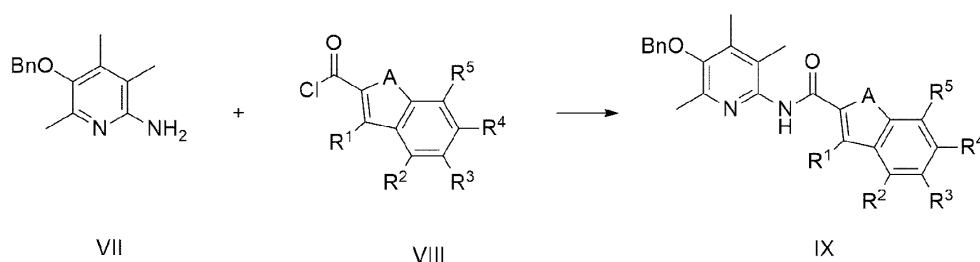
[196]

[197] <실시예의 일반적인 제조절차 1>

[198] 하기 반응식 A의 제조방법에 따라, 실시예 1-26(화합물 IX-01~IX-26)을 제조하였다.

[199] [반응식 A]

[200]



[201] 상기 반응식 A에서,

[202] A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[203] 구체적으로, 화합물 VII(1.0 mmol)의 CH_2Cl_2 (또는 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 10 mL) 용액에 화합물 VIII(1.5~2.0 mmol) 및 Et_3N (2.0 mmol)을 실온에서 차례대로 가한 후 반응 혼합물을 실온~60°C에서 화합물 VII가 TLC상에서 사라질 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압 농축한 후, 잔사를 실리카겔 관크로마토그래피로 정제하여 화합물 IX-01~IX-26를 얻었다.

[204]

[205] <실시예 1>

[206] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-01)의 합성

[207] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]

[208] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

[209] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52-7.27 (m, 7H), 7.19-7.08 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[210]

[211] <실시예 2>

[212] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-02)의 합성

- [213] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide]
 [214] 실시예의 일반적인 제조절차 1 방법에 따라 제조하였다.
 [215] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 7H), 7.15 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
 [216]
 [217] <실시예 3>
 [218] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-03)의 합성
 [219] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-7-bromo-1H-indole-2-carboxamide]
 [220] 실시예의 일반적인 제조절차 1 방법에 따라 제조하였다.
 [221] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.45 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
 [222]
 [223] <실시예 4>
 [224] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-04)의 합성
 [225] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-chloro-1H-indole-2-carboxamide]
 [226] 실시예의 일반적인 제조절차 1 방법에 따라 제조하였다.
 [227] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.84 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56-7.35 (m, 7H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
 [228]
 [229] <실시예 5>
 [230] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-05)의 합성
 [231] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-bromo-1H-indole-2-carboxamide]
 [232] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
 [233] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.84 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.58-7.35 (m, 6H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
 [234]
 [235] <실시예 6>
 [236] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-06)의 합성
 [237] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-fluoro-1H-indole-2-carboxamide]
 [238] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
 [239] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.30 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[240]

[241] <실시예 7>

[242] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-07)의 합성

[243] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-bromo-1H-indole-2-carboxamide]

[244] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

[245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H).

[246]

[247] <실시예 8>

[248] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-08)의 합성

[249] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide]

[250] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

[251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 9.18 (dd, $J = 5.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 11.2, 5.4$ Hz, 5H), 7.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[252]

[253] <실시예 9>

[254] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-09)의 합성

[255] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-methyl-1H-indole-2-carboxamide]

[256] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

[257] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.72 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 7H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[258]

[259] <실시예 10>

[260] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-10)의 합성

[261] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-2-carboxamide]

[262] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

[263] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[264]

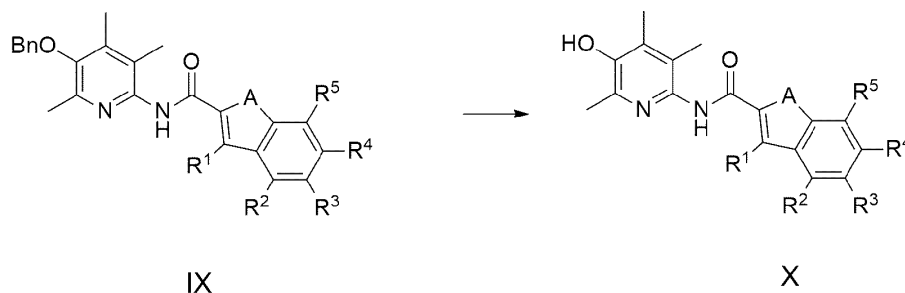
[265] <실시예 11>

- [266] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-11)의 합성
- [267] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-(trifluoromethoxy)-1H-indole-2-carboxamide]
- [268] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [269] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.53-7.28 (m, 7H), 7.12 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
- [270]
- [271] <실시예 12>
- [272] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-12)의 합성
- [273] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-methoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [274] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [275] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.76-8.54 (m, 1H), 7.56-7.35 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
- [276]
- [277] <실시예 13>
- [278] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-13)의 합성
- [279] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-methoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [280] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [281] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 9.24-8.76 (m, 1H), 7.54-7.33 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
- [282]
- [283] <실시예 14>
- [284] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 IX-14)의 합성
- [285] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5,6-dimethoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [286] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [287] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.57 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 5H), 7.02 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H).
- [288]
- [289] <실시예 15>

- [290] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드
(화학식 IX-15)의 합성
- [291] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzofuran-2-carboxamide]
- [292] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [293] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57-7.28 (m, 8H), 4.81 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
- [294]
- [295] <실시예 16>
- [296] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 IX-16)의 합성
- [297] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-chlorobenzofuran-2-carboxamide]
- [298] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
- [300]
- [301] <실시예 17>
- [302] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 IX-17)의 합성
- [303] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-bromobenzofuran-2-carboxamide]
- [304] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 6H), 4.81 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
- [306]
- [307] <실시예 18>
- [308] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 IX-18)의 합성
- [309] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-7-methoxybenzofuran-2-carboxamide]
- [310] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H).
- [312]
- [313] <실시예 19>
- [314] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 IX-19)의 합성
- [315] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-methylbenzofuran-2-carboxamide]
- [316] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.

- [317] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 8H), 4.81 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 6H).
- [318]
- [319] <실시예 20>
- [320] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-20)의 합성
- [321] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [322] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [323] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.51-7.35 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
- [324]
- [325] <실시예 21>
- [326] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-21)의 합성
- [327] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [328] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.85 (dt, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- [330]
- [331] <실시예 22>
- [332] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-브로모벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-22)의 합성
- [333] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-bromobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [334] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [335] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
- [336]
- [337] <실시예 23>
- [338] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-23)의 합성
- [339] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-chloro-6-methylbenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [340] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [341] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
- [342]

- [343] <실시예 24>
- [344] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-24)의 합성
- [345] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [346] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [347] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 5H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- [348]
- [349] <실시예 25>
- [350] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,6-다이클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-25)의 합성
- [351] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3,6-dichlorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [352] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [353] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.97-8.61 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 2H), 7.53-7.34 (m, 6H), 4.81 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- [354]
- [355] <실시예 26>
- [356] N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 IX-26)의 합성
- [357] [N-(5-(benzyloxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-chloro-6-methoxybenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [358] 실시예의 일반적인 제조절차 1의 방법에 따라 제조하였다.
- [359] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
- [360]
- [361] <실시예의 일반적인 제조절차 2>
- [362] 하기 반응식 B의 제조방법에 따라, 실시예 27-52(화합물 X-01~X-26)을 제조하였다.
- [363] [반응식 B]
- [364]



- [365] 상기 반응식 B에서,
- [366] A, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.
- [367] 화합물 IX(1.0 mmol)의 CH₂Cl₂(10 mL) 용액에 pentamethylbenzene(3.0 mmol)을 가한 후 반응액을 빙냉하였다. 여기에 1M BCl₃의 CH₂Cl₂ 용액(2.0 mmol)을 천천히 가한 후 빙냉 하에서 반응 혼합물을 화합물 IX가 TLC상에서 사라질 때까지 교반하였다. 반응액에 CHCl₃와 MeOH의 9:1 혼합 용액 10 mL를 가하고 실온에서 30분간 교반한 후 감압농축하였다. 잔사를 실리카겔 판크로마토그래피로 정제하여 화합물 X-01~X-26를 얻었다.
- [368]
- [369] <실시예 27>
- [370] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-01)의 합성
- [371] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
- [372] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [373] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.64 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.13 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
- [374]
- [375] <실시예 28>
- [376] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-02)의 합성
- [377] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1-methyl-1H-indole-2-carboxamide]
- [378] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [379] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
- [380]
- [381] <실시예 29>
- [382] 7-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-03)의 합성

- [383] [7-bromo-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
 [384] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
 [385] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.62 (s, 1H), 10.64 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 9.09-8.86 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 14.5, 4.5$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
 [386]
 [387] <실시예 30>
 [388] 6-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-04)의 합성
 [389] [6-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
 [390] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
 [391] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.83 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).
 [392]
 [393] <실시예 31>
 [394] 6-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-05)의 합성
 [395] [6-bromo-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
 [396] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
 [397] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.79 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
 [398]
 [399] <실시예 32>
 [400] 5-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-06)의 합성
 [401] [5-fluoro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
 [402] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
 [403] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.77 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.43 (dt, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
 [404]
 [405] <실시예 33>
 [406] 5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-07)의 합성
 [407] [5-bromo-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
 [408] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.

- [409] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.85 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
- [410]
- [411] <실시예 34>
- [412] 5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-08)의 합성
- [413] [5-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide]
- [414] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [415] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.90 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [416]
- [417] <실시예 35>
- [418] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-09)의 합성
- [419] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-methyl-1H-indole-2-carboxamide]
- [420] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [421] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 12.6, 4.9$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [422]
- [423] <실시예 36>
- [424] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-10)의 합성
- [425] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-2-carboxamide]
- [426] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [427] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.13 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
- [428]
- [429] <실시예 37>
- [430] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-11)의 합성
- [431] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-(trifluoromethoxy)-1H-indole-2-carboxamide]
- [432] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [433] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.08 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

- [434]
- [435] <실시예 38>
- [436] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-12)의 합성
- [437] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-methoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [438] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [439] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.42 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [440]
- [441] <실시예 39>
- [442] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-13)의 합성
- [443] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5-methoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [444] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [445] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.85 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
- [446]
- [447] <실시예 40>
- [448] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드 (화학식 X-14)의 합성
- [449] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-5,6-dimethoxy-1H-indole-2-carboxamide]
- [450] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [451] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.33 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [452]
- [453] <실시예 41>
- [454] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 X-15)의 합성
- [455] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzofuran-2-carboxamide]
- [456] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [457] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [458]
- [459] <실시예 42>

- [460] 5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 X-16)의 합성
- [461] [5-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzofuran-2-carboxamide]
- [462] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [463] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.75 (s, 1H), 9.28-9.04 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
- [464]
- [465] <실시예 43>
- [466] 5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 X-17)의 합성
- [467] [5-bromo-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzofuran-2-carboxamide]
- [468] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [469] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
- [470]
- [471] <실시예 44>
- [472] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 X-18)의 합성
- [473] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-7-methoxybenzofuran-2-carboxamide]
- [474] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [475] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.53 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
- [476]
- [477] <실시예 45>
- [478] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드 (화학식 X-19)의 합성
- [479] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-methylbenzofuran-2-carboxamide]
- [480] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [481] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
- [482]
- [483] <실시예 46>
- [484] N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-20)의 합성

- [485] [N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [486] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [487] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.33 (s, 1H), 10.17-9.79 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 2H), 7.62-7.38 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
- [488]
- [489] <실시예 47>
- [490] 3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-21)의 합성
- [491] [3-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [492] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [493] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
- [494]
- [495] <실시예 48>
- [496] 3-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-22)의 합성
- [497] [3-bromo-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [498] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [499] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
- [500]
- [501] <실시예 49>
- [502] 3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-23)의 합성
- [503] [3-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-methylbenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [504] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [505] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
- [506]
- [507] <실시예 50>
- [508] 3-클로로-6-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-24)의 합성
- [509] [3-chloro-6-fluoro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-ca

rboxamide]

- [510] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [511] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
- [512]
- [513] <실시예 51>
- [514] 3,6-다이클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-25)의 합성
- [515] [3,6-dichloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [516] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [517] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
- [518]
- [519] <실시예 52>
- [520] 3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 X-26)의 합성
- [521] [3-chloro-N-(5-hydroxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-methoxybenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [522] 실시예의 일반적인 제조절차 2의 방법에 따라 제조하였다.
- [523] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
- [524]
- [525] <실시예 53>
- [526] 3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-01)의 합성
- [527] [3-chloro-6-fluoro-N-(5-methoxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [528] 화합물 X-24(20 mg)에 THF와 물의 1:1 혼합용매(2 mL)를 가하고 여기에 K_2CO_3 (76 mg)과 CH_3I (34 μL)를 차례대로 가했다. 반응혼합물을 실온에서 24시간 교반한 후 감압농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 와 물로 희석한 후 수층은 CH_2Cl_2 로 수회 추출하였다. CH_2Cl_2 용액을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과, 감압농축하였다. 잔사를 실리카겔 판크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=40:1$)로 정제하여 화합물 XI-01 (13 mg)을 흰색 고체로 얻었다.
- [529] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.48 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.50 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s,

3H).

[530]

[531] <실시예 54>

[532] 3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-02)의 합성

[533] [3-chloro-6-fluoro-N-(5-methoxy-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-N-methylbenzo[b]thiophene-2-carboxamide]

[534] 화합물 X-24(15 mg)의 DMF(1 mL) 용액에 K_2CO_3 (17 mg)과 CH_3I (13 μ L)를 차례대로 가했다. 반응혼합물을 실온에서 24시간 교반하였다. 반응혼합물을 EtOAc로 희석한 후 물과 포화소금물로 세척하였다. EtOAc 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 감압농축하였다. 잔사를 실리카겔 판크로마토그래피(EtOAc:Hexanes=3:7)로 정제하여 화합물 XI-02 (10 mg)을 노란색 고체로 얻었다.

[535] 1H -NMR ((CD_3) $_2$ SO) δ 7.90 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

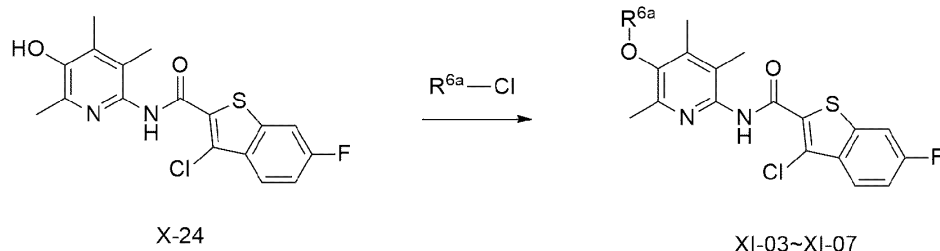
[536]

[537] <실시예의 일반적인 제조절차 3>

[538] 하기 반응식 C의 제조방법에 따라, 실시예 55-59(화합물 XI-03~XI-07)을 제조하였다.

[539] [반응식 C]

[540]



[541] 상기 반응식 B에서,

[542] R^{6a} 는 $-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_nR^b$ 이고, m, n 및 R^b 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[543] 화합물 X-24(0.1 mmol)의 DMF(1 mL) 용액에 NaH(0.3 mmol)와 N-substituted-2-chloroacetamide(0.2 mmol)를 차례대로 가한 후 실온에서 화합물 X-24가 TLC상에서 사라질 때까지 교반하였다. 반응혼합물을 EtOAc로 희석한 후 물과 포화소금물로 세척하였다. EtOAc 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 감압농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 판크로마토그래피로 정제하여 화합물 XI-03 ~ XI-07을 얻었다.

[544]

[545] <실시예 55>

- [546] 3-클로로-6-플루오로-N-(5-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-03)의 합성
- [547] [3-chloro-6-fluoro-N-(5-(2-(isopropylamino)-2-oxoethoxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [548] 실시예의 일반적인 제조절차 3의 방법에 따라 제조하였다.
- [549] ¹H-NMR ((CD₃)₂SO) δ 10.49 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (tt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).
- [550]
- [551] <실시예 56>
- [552] 3-클로로-N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-04)의 합성
- [553] [3-chloro-N-(5-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethoxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [554] 실시예의 일반적인 제조절차 3의 방법에 따라 제조하였다.
- [555] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H).
- [556]
- [557] <실시예 57>
- [558] 3-클로로-N-(5-(2-(사이클로헥실아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-05)의 합성
- [559] [3-chloro-N-(5-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethoxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [560] 실시예의 일반적인 제조절차 3의 방법에 따라 제조하였다.
- [561] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (dt, *J* = 10.5, 7.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 15.1, 9.0, 5.8 Hz, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).
- [562]
- [563] <실시예 58>
- [564] N-(5-(2-(벤질아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-06)의 합성
- [565] [N-(5-(2-(benzylamino)-2-oxoethoxy)-3,4,6-trimethylpyridin-2-yl)-3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide]
- [566] 실시예의 일반적인 제조절차 3의 방법에 따라 제조하였다.

[567] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.50 (s, 1H), 8.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.0$, 5.1 Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[568]

[569] <실시예 59>

[570] 3-클로로-6-플루오로-N-(3,4,6-트라이메틸-5-(2-옥소-2-(페닐아미노)에톡시)피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드 (화학식 XI-07)의 합성

[571] [3-chloro-6-fluoro-N-(3,4,6-trimethyl-5-(2-oxo-2-(phenylamino)ethoxy)pyridin-2-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide]

[572] 실시예의 일반적인 제조절차 3의 방법에 따라 제조하였다.

[573] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.53 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.9$, 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.52 (td, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

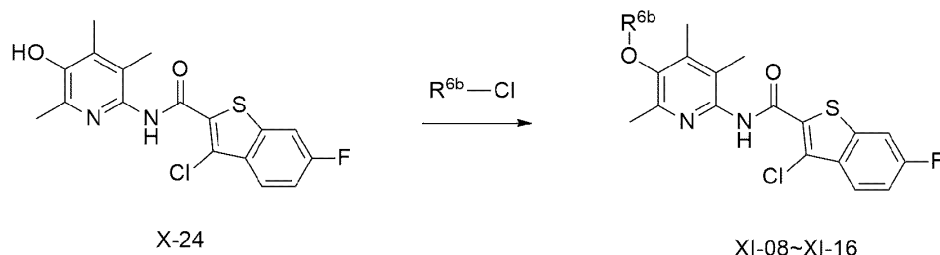
[574]

[575] <실시예의 일반적인 제조절차 4>

[576] 하기 반응식 D의 제조방법에 따라, 실시예 60-68(화합물 XI-08~XI-16)을 제조하였다.

[577] [반응식 D]

[578]



[579] 상기 반응식 D에서,

[580] R^{6a} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6c}$ 이고, R^{6c} 는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[581] 방법(1): 화합물 X-24(0.1 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 현탁액에 Et_3N (0.2 mmol)과 산염화물(0.1 mmol)을 차례대로 가한 후 실온에서 화합물 X-24가 TLC상에서 사라질 때까지 교반하였다. 반응혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석한 후 물, 포화 NaHCO_3 용액, 물, 포화소금물의 순서대로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과, 감압농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 판크로마토그래피로 정제하여 화합물 XI-08 ~ XI-16을 얻었다.

[582] 방법(2): 화합물 X-24(0.1 mmol)의 DMF(1 mL) 용액에 EDCI(0.15 mmol), HOBt(0.15 mmol) 및 Et_3N (0.25 mmol)을 가했다. 여기에 카복실산(0.2 mmol)을 가한 후 실온에서 화합물 X-24가 TLC상에서 사라질 때까지 교반하였다.

반응혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석한 후 물과 포화소금물로 차례대로 세척하였다.
 CH_2Cl_2 용액을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과, 감압농축하여 얻어진 잔사를
 실리카겔 관크로마토그래피로 정제하여 화합물 XI-08 ~ XI-16을 얻었다.

[583]

[584] <실시예 60>

[585] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 벤조에이트 (화학식 XI-08)의 합성

[586] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl benzoate]

[587] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.

[588] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.65 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[589]

[590] <실시예 61>

[591] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-플루오로벤조에이트 (화학식 XI-09)의 합성

[592] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 4-fluorobenzoate]

[593] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.

[594] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 8.36-8.20 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[595]

[596] <실시예 62>

[597] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 3-메톡시벤조에이트 (화학식 XI-10)의 합성

[598] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 3-methoxybenzoate]

[599] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.

[600] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31-7.13 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[601]

[602] <실시예 63>

[603] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-메톡시벤조에이트 (화학식 XI-11)의 합성

[604] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl

4-methoxybenzoate]

[605] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.

[606] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.63 (s, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[607]

[608] <실시예 64>

[609] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-플루오로피콜리네이트 (화학식 XI-12)의 합성

[610] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 5-fluoropicolinate]

[611] 실시예 일반 4의 방법(2)에 따라 제조하였다.

[612] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.66 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (td, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[613]

[614] <실시예 65>

[615] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-플루오로니코티네이트 (화학식 XI-13)의 합성

[616] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 6-fluoronicotinate]

[617] 실시예 일반 4의 방법(2)에 따라 제조하였다.

[618] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[619]

[620] <실시예 66>

[621] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-클로로피콜리네이트 (화학식 XI-14)의 합성

[622] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 5-chloropicolinate]

[623] 실시예 일반 4의 방법(2)에 따라 제조하였다.

[624] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.66 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

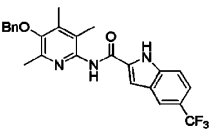
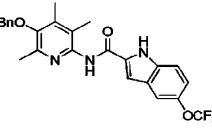
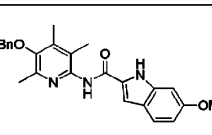
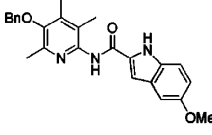
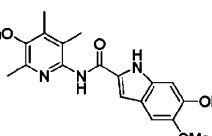
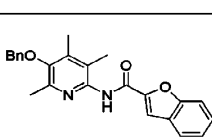
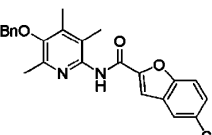
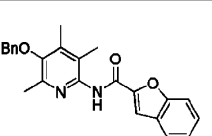
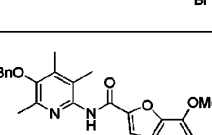
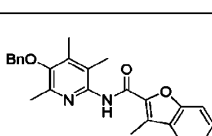
[625]

[626] <실시예 67>

- [627] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-클로로피콜리네이트 (화학식 XI-15)의 합성
- [628] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl 6-chloronicotinate]
- [629] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.
- [630] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.66 (s, 1H), 9.22 (dd, $J = 2.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).
- [631]
- [632] <실시예 68>
- [633] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 (3r,5r,7r)-아다만테인-1-카복시레이트 (화학식 XI-16)의 합성
- [634] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl (3r,5r,7r)-adamantane-1-carboxylate]
- [635] 실시예 일반 4의 방법(1)에 따라 제조하였다.
- [636] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.58 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (m, 12H), 1.76 (m, 6H).
- [637]
- [638] <실시예 69>
- [639] 6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 모포린-4-카복시레이트 (화학식 XI-17)의 합성
- [640] [6-(3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)-2,4,5-trimethylpyridin-3-yl morpholine-4-carboxylate]
- [641] 화합물 X-24(200 mg)과 NaH(44 mg)을 DMF(1.8 mL)에 용해하고 1H-imidazol-1-yl-4-morpholinylmethanone(100 mg)을 가한 후 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc로 희석한 후 물과 포화소금물로 세척하였다. EtOAc 용액을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=99:1$)로 정제하여 목적화합물 XI-17 (40 mg)을 노란색의 고체로 얻었다.
- [642] $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.57 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.45 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
- [643]
- [644] 상기 제조한 본 발명의 화합물의 번호, 화학구조 및 명칭을 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.
- [645]

[표1]

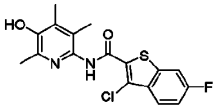
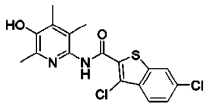
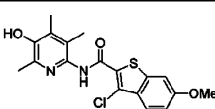
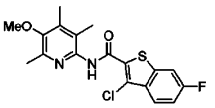
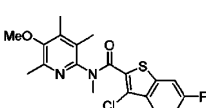
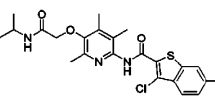
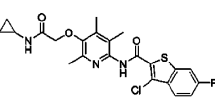
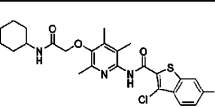
번호	실시예	구조	명칭
IX-01	1		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-02	2		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-03	3		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-7-브로모-1 H-인돌-2-카복사마이드
IX-04	4		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-6-클로로-1 H-인돌-2-카복사마이드
IX-05	5		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-6-브로모-1 H-인돌-2-카복사마이드
IX-06	6		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-5-플루오로 -1H-인돌-2-카복사마이드
IX-07	7		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-5-브로모-1 H-인돌-2-카복사마이드
IX-08	8		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-5-클로로-1 H-인돌-2-카복사마이드
IX-09	9		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-10	10		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이 메틸피리딘-2-일)-5-(트라이

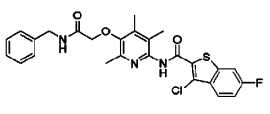
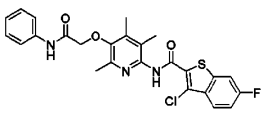
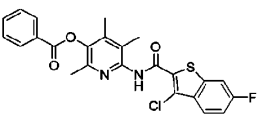
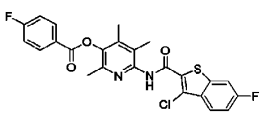
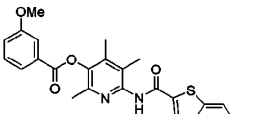
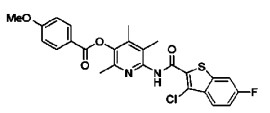
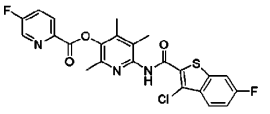
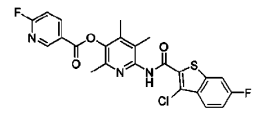
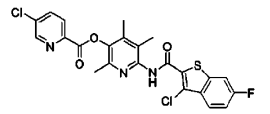
			플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-11	11		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-12	12		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-13	13		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-14	14		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드
IX-15	15		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드
IX-16	16		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로벤조퓨란-2-카복사마이드
IX-17	17		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모벤조퓨란-2-카복사마이드
IX-18	18		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드
IX-19	19		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드

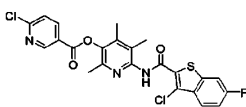
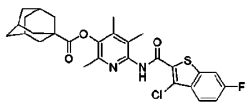
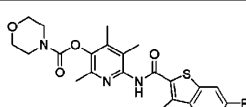
IX-20	20		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-21	21		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-22	22		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-브로모벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-23	23		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-24	24		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-25	25		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,6-다이클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
IX-26	26		N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-01	27		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-02	28		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드
X-03	29		7-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드

X-04	30		6-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-05	31		6-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-06	32		5-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-07	33		5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-08	34		5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-09	35		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드
X-10	36		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-11	37		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드
X-12	38		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드
X-13	39		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드

X-14	40		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드
X-15	41		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드
X-16	42		5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드
X-17	43		5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드
X-18	44		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드
X-19	45		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드
X-20	46		N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-21	47		3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-22	48		3-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-23	49		3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드

X-24	50		3-클로로-6-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-25	51		3,6-다이클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
X-26	52		3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-01	53		3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-02	54		3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-03	55		3-클로로-6-플루오로-N-(5-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-04	56		3-클로로-N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-05	57		3-클로로-N-(5-(2-(사이클로헥실아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-06	58		N-(5-(2-(벤질아미노)-2-옥소

			에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-07	59		3-클로로-6-플루오로-N-(3,4,6-트라이메틸-5-(2-옥소-2-(페닐아미노)에톡시)피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드
XI-08	60		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 벤조에이트
XI-09	61		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-플루오로벤조에이트
XI-10	62		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 3-메톡시벤조에이트
XI-11	63		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-메톡시벤조에이트
XI-12	64		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-플루오로피콜리네이트
XI-13	65		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-플루오로니코티네이트
XI-14	66		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일

			5-클로로피콜리네이트
XI-15	67		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-클로로피콜리네이트
XI-16	68		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 (3r,5r,7r)-아다만테인-1-카복시레이트
XI-17	69		6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 모포린-4-카복시레이트

- [646] <실험예 1> TNF- α 로 유도한 단핵구의 장상피세포 부착 억제 활성 시험
- [647] <시험 방법>
- [648] HT-29 사람 대장암 유래 상피세포와 U937 사람 유래 단핵구성 세포는 10% FBS, 1% penicillin/streptomycin(PS)가 함유된 RPMI 1640 배지로 37°C, 5% CO₂ 조건 하에서 배양하여, 세포가 배양 플라스크에 80% 이상 성장하면 1:3의 비율로 계대하여 본 실험에 사용하였다. HT-29 세포를 24 well plate에 2×10⁵ cells/cm²의 농도로 배양하여 1% FBS와 1% PS만 함유된 배지에 시험약물을 1시간 전처리 하였다. 그 후 10 µg/mL BCECF-AM를 처리하여 37°C에서 30분 반응시켜 BCECF가 세포내에 탑재된 U937 세포와 TNF- α (10 ng/mL)를 앞서 시험약물이 처리된 HT-29 세포와 37°C에서 3시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 배지를 제거하고 부착되지 않은 U937 세포를 제거하기 위하여 PBS로 2회 세척하였다. 다음 단계로 세포 용해를 위하여 0.1% Triton X-100 (0.1 M Tris)를 처리하여 실온에서 30분 반응시킨 후, Fluostar optima microplate reader (BMG Labtechnologies, Germany)을 사용하여 형광을 측정하여 정량하였다 (Carvalho et al., 1996; Thapa et al., 2008).
- [649] Carvalho, D., Savage, C.O., Black, C.M. and Pearson, J.D., IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. J. Clin. Invest. 97, 111-119 (1996).
- [650] Thapa, D., Lee, J.S., Park, S.Y., Bae, Y.H., Bae, S.K., Kwon, J.B., Kim, K.J., Kwak, M.K., Park, Y.J., Choi, H.G. and Kim, J.A., Clotrimazole Ameliorates Intestinal Inflammation and Abnormal Angiogenesis by Inhibiting Interleukin-8 Expression

through a Nuclear Factor-kB-Dependent Manner. J. Pharmacol. Exp. Ther. 327, 353-364 (2008).

[651]

[652] [표2]

화합물	억제활성(%)	화합물	억제활성(%)	화합물	억제활성(%)
5-ASA	3.8	X-14	36.9	XI-03	60.6
		X-15	4.8	XI-04	13.9
X-01	43.2	X-16	25.1	XI-05	25.5
X-02	29.1	X-17	8.5	XI-06	62.1
X-03	14.5	X-18	55.1	XI-07	84.1
X-04	30.3	X-19	25.1	XI-08	7.7
X-05	7.5	X-20	16.5	XI-09	3.4
X-06	49.9	X-21	13.4	XI-10	46.5
X-07	88.9	X-22	26.8	XI-11	77.2
X-08	31.0	X-23	9.1	XI-12	31.9
X-09	82.8	X-24	90.3	XI-13	20.7
X-10	57.2	X-25	19.5	XI-14	38.1
X-11	32.8	X-26	45.1	XI-15	20.3
X-12	50.9	XI-01	9.3	XI-16	29.2
X-13	36.7	XI-02	18.5	XI-17	65.7

[653]

[654] 상기 표 2의 TNF- α 에 의해 유도된 장 상피 세포(HT-29)와 단핵구성 세포(U937)의 부착에 대한 시험 약물(1 μ M)의 억제활성을 조사한 결과에 나타난 바와 같이,

[655]

[656] 현재 임상에서 염증성 장질환 치료에 쓰이고 있는 약물인 설파살라진의 활성 대사체인 5-ASA(양성대조군)의 경우는 3.8%의 억제율로 그 효과가 거의 나타나지 않은 반면, 본원 발명의 실시예 X-24 화합물은 90.3%의 억제율을 나타내어 매우 우수한 활성을 보였다.

[657] 아울러, 화합물 X-07은 88.9%의 억제율을, 화합물 XI-07은 84.1%의 억제율을, 화합물 X-09은 82.8%의 억제율을, 실시예 XI-11은 77.2%의 억제율을 보였다.

[658] 50% 이상의 억제율을 보이는 화합물들을 억제 활성이 우수한 순으로

나열하면, 화합물 XI-17 > XI-06 > XI-03 > X-10 > X-18 > X-12 로 나타났다.
 실시예 XI-09를 제외한 나머지 화합물은 모두 5-ASA 보다 더 우수한 억제
 활성을 갖는 것으로 확인되었다.

[659]

[660] 상기 결과로부터, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 염증성 장질환의
 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 본원 발명의 화합물은 기존의
 약물을 대체하여 사용가능함을 알 수 있다.

[661]

[662] <실험예 2> IL-6로 유도한 단핵구의 장상피세포 부착 억제 활성 시험

[663] <시험 방법>

[664] IL-6에 의한 장 상피 세포-단핵구의 부착 억제 활성시험은 TNF- α 에 의한
 경우와 동일한 방법을 사용하였다. HT-29 세포를 24 well plate에 2×10^5 cells/cm²
 의 농도로 배양하여 1% FBS와 1% PS만 함유된 배지에 시험약물을 1시간 전처리
 하였다. 그 후 10 μ g/mL BCECF-AM를 처리하여 37°C에서 30분 반응시켜
 BCECF가 세포내에 탑재된 U937 세포와 IL-6 (10 ng/mL)를 앞서 시험 약물이
 처리된 HT-29 세포와 37°C에서 3시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 배지를
 제거하고 부착되지 않은 U937 세포를 제거하기 위하여 PBS로 2회 세척하였다.
 다음 단계로 세포 용해를 위하여 0.1% Triton X-100 (0.1 M Tris)를 처리하여
 실온에서 30분 반응시킨 후, Fluostar optima microplate reader (BMG
 Labtechnologies, Germany)을 사용하여 형광을 측정하여 정량하였다.

[665]

[666]

[표3]

화합물	억제활성(%)	화합물	억제활성(%)	화합물	억제활성(%)
5-ASA	< 1.7	X-14	29.5	XI-04	6.5
Tofacitinib	49.1	X-15	42.4	XI-05	14.5
		X-16	15.1	XI-06	54.1
X-01	34.0	X-17	3.6	XI-07	72.8
X-02	21.1	X-18	48.8	XI-08	6.8
X-03	5.0	X-19	18.7	XI-09	21.2
X-04	25.1	X-20	27.0	XI-10	13.1
X-05	3.4	X-21	11.4	XI-11	67.0
X-06	42.9	X-22	19.7	XI-12	18.0
X-07	80.3	X-23	8.7	XI-13	15.2
X-08	21.3	X-24	79.2	XI-14	26.8
X-09	71.7	X-25	9.0	XI-15	13.6
X-10	47.9	X-26	38.4	XI-16	20.3
X-11	24.2	XI-01	4.7	XI-17	59.6
X-12	46.0	XI-02	10.9		
X-13	23.4	XI-03	49.9		

[667]

[668] 상기 표 3의 IL-6에 의해 유도된 장 상피 세포(HT-29)와 단핵구성 세포(U937)의 부착에 대한 시험 약물(1 μ M)의 억제활성을 조사한 결과에 나타난 바와 같이,

[669] 기존약물 5-ASA의 경우는 1 μ M 농도에서 < 1.7%의 억제율로 그 효과가 거의 나타나지 않은 반면, 토파시티닙의 경우는 49.1%의 억제율을 보였다.

[670] 본 발명의 실시예 X-07 화합물은 80.3%의 억제율을 나타내어 매우 우수한 활성을 보였다. 화합물 X-24는 79.2%의 억제율을, 화합물 XI-07은 72.8%의 억제율을, 화합물 X-09는 71.7%의 억제율을, 실시예 XI-11은 67%의 억제율을, 화합물 XI-17은 59.6%의 억제율을, 화합물 XI-06은 54.1%의 억제율을 보였다. 나머지 화합물은 모두 5-ASA 보다 더 우수한 억제 활성을 갖는 것으로 확인되었다.

[671]

[672] 하기 표 4에 TNF- α 및 IL-6에 의한 장 상피 세포-단핵구의 부착 억제 활성이 우수한 2종의 화합물을 대상으로 부착 억제 IC₅₀ 결과를 나타내었다.

[673] [표4]

화합물	TNF- α (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
5-ASA	18.1 mM	25.1 mM
Tofacitinib	0.70 μ M	0.44 μ M
X-09	0.30 μ M	0.34 μ M
X-24	0.23 μ M	0.35 μ M

[674]

[675] 상기 표 4에 나타난 바와 같이,

[676] 대조약물로 사용한 5-ASA의 경우 TNF- α 에 의한 부착 억제 IC₅₀는 18.1 mM이었고, IL-6에 의한 부착 억제 IC₅₀는 25.1 mM이었다. 반면, 본 발명의 화합물 X-09의 경우는 TNF- α 및 IL-6 유도성 부착 억제 IC₅₀는 각각 0.30 μ M, 0.34 μ M 이었고, 화합물 X-24의 TNF- α 및 IL-6 유도성 부착 억제 IC₅₀는 각각 0.23 μ M, 0.35 μ M 이었다. 화합물 X-09와 X-24 는 각각 5-ASA 대비 수만 배 이상의 우수한 활성을 보였으며, 토파시티닙에 비하여도 우수한 활성을 보였다.

[677]

[678] 상기 결과로부터, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 염증성 장질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 본원 발명의 화합물은 기존의 약물을 대체하여 사용가능함을 알 수 있다.

[679]

[680] <실험예 3> TNBS로 유도한 염증성 장질환 rat 모델에서 화합물의 경구 투여 in vivo 효능 시험

[681] <시험 방법>

[682] 동물은 7-8주령 된 Sprague Dawley Rat을 오리엔트바이오(Korea)로부터 구입하여 3일간 일반 고형사료로 안정화 시킨 후 실험에 이용하였다. 실험 기간 중 사료와 물을 자유로이 공급하였고, 사육실의 온도는 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C, 상대습도는 50 $\pm$ 10%로 유지시켰다. 점등 관리는 자동조명조절기에 의해 12시간 명암주기(light-dark cycle)로 조절하였다. 실험군은 각 군당 6마리로 하여 평균 체중이 180 $\pm$ 10 g이 되도록 난괴법 (randomized block design)에 의하여 5군(대조군, TNBS 단독 투여군, TNBS+sulfasalazine 300 mg/kg 투여군, TNBS+Tofacitinib 30 mg/kg 투여군, TNBS+시험약물 1 mg/kg 투여군)으로 나누어 실험하였다.

[683]

[684] (1) TNBS 직장 투여 장염 유발

[685] 24시간 절식한 rat를 diethyl ether로 마취한 후, polyethylene catheter를 연결한 1 mL주사기를 이용하여 colon의 lumen에 50v/v% ethanol로 희석한 5% TNBS를 0.8 mL을 천천히 주입한 후, 항문으로 5% TNBS가 새어 나오는 것을 방지하기

위하여 rat를 거꾸로 세운 상태에서 60초 동안 정치시켰다. 대조군은 vehicle [50v/v% ethanol]만을 다른 군과 마찬가지로 방법으로 주입하였다 (Thapa et al., 2008).

[686]

[687] (2) 약물 투여

[688] 약물의 효과를 조사하기 위하여 TNBS를 처치한 다음날부터 5일 동안 약물을 매일 일정한 시간에 투여하였다.

[689]

[690] (3) 체중 관찰

[691] Digital mass meter를 이용하여 절식 단계부터 TNBS 투여 및 약물 투여과정 동안 각 rat의 체중 변화를 관찰하였다.

[692]

[693] (4) 장 무게 측정

[694] Rat의 대장을 적출하여 항문으로부터 5-6 cm사이의 조직을 1 cm 길이로 잘라서 조직의 무게를 측정하였다.

[695]

[696] (5) 장조직 염색 및 점막손상도 측정

[697] 무게를 측정한 rat의 조직을 4% paraformaldehyde 용액으로 고정시킨 후 30% sucrose 용액에 옮겨 조직이 가라 앉으면 꺼내어 냉동절편기(Microm HM 450, Thermo Fisher Scientific, Germany)로 25 μ m 두께로 잘라 냉동보존 용액에 보관하였다. 조직 절편을 KPBS로 세척 후 슬라이드 글라스에 붙여 건조시킨 후 hematoxyline & Eosin으로 염색하여 현미경하에서 관찰하여 점막손상 및 회복 정도를 하기 표 5와 같이 점수화 하여 마우스 마리당 총점 6점으로 확인하였다.

[698]

[699]

[표5]

대장 점막 손상	Score
1) 염증세포 침윤도	
Occasional inflammatory cells in the lamina propria	0
Increased numbers of inflammatory cells in the lamina propria	1
Confluence of inflammatory cells, extending into the submucosa	2
Transmural extension of the infiltrate	3
2) Tissue damage	
No mucosal damage	0
Discrete lymphoepithelial lesions	1
Surface mucosal erosion or focal ulceration	2
Extensive mucosal damage and extension into deeper structures of the bowel wall	3

[700]

[701] <TNBS로 유도한 장염증에 대한 화합물의 경구 투여 효과 분석>

[702] In vitro 부착 억제 시험에서 활성이 우수한 화합물들을 대상으로 고정된 용량(1 mg/kg)에서의 in vivo 장염 억제 활성을 장무게 회복률 및 체중회복률로 측정하여 표 6에 나타내었으며, 화합물 X-09의 농도의존적인 활성을 표 7에 나타내었다.

[703]

[704] [표6]

화합물	투여 용량	장무게 회복률(%)	체중 회복률(%)
Sulfasalazine	300 mg/kg	69.6	86.6
X-24	1 mg/kg	97.4	86.6
X-07	1 mg/kg	94.9	72.9
X-09	1 mg/kg	94.0	72.7
XI-07	1 mg/kg	91.0	82.9
XI-17	1 mg/kg	79.8	60.2

[705]

[표7]

화합물	투여 용량	장무게 회복률(%)	체중 회복률(%)
Sulfasalazine	300 mg/kg	69.6	86.6
Triamcinolone	10 mg/kg	84.5	70.0
X-09	0.3 mg/kg	47.0	17.2
X-09	1 mg/kg	85.2	69.3
X-09	3 mg/kg	91.7	74.6
X-09	10 mg/kg	98.9	80.8

[706] 가. 체중의 변화

[707] 체중 180-190 g인 rat에 5% TNBS를 이용하여 장내에 염증을 유발한 대장염 모델에서 TNBS 처리 전의 몸무게를 기준으로 5일 간 매일 일정시간에 몸무게의 변화를 관찰한 결과, vehicle 처리 대조군은 계속해서 몸무게가 증가함을 보이고 TNBS만 처리한 군은 계속하여 몸무게가 감소하며 5일째부터 몸무게가 약간 회복되었으나, 정상군과 비교했을 때 몸무게가 현저히 감소되었다. 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg을 처리한 군은 몸무게가 서서히 회복되어 vehicle 처리 대조군에 비해서는 감소되었지만, TNBS 단독 투여군에 비해 현저히 몸무게가 증가하여 몸무게 회복률 50.5%를 나타냈다. 피리딘올 화합물들은 1 mg/kg을 투여하였음에도 60.2%~86.6%의 회복률을 나타내었고 체중 회복률이 우수한 순으로 나열하면 화합물 X-24, XI-07, X-07, X-09, XI-17 순이었다. 화합물 X-09를 대상으로 양성대조군으로 설파살라진 300 mg/kg이외에 트리암시놀론(triamcinolone) 10 mg/kg을 추가하여 농도 의존적 활성을 측정한 결과, 화합물 X-09는 용량의존적인 몸무게 회복 활성을 나타내었으며 동일 농도에서 트리암시놀론보다 효과가 더 우수함을 확인하였다.

[708]

[709] 나. 형태학적 관찰

[710] 5일 간의 약물투여가 끝난 후에 대장을 적출하여 육안으로 살펴 본 결과, TNBS를 처리한 rat의 대장은 대조군에 비하여 부종과 충혈이 관찰되었으며, 충수돌기의 부종과 울혈 및 장조직의 유착현상이 나타났다. 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg을 처리한 군에서는 육안적 증상과 다른 기관들 사이의 유착이나 대장의 충혈도 현저히 억제되었으며, 피리딘올 화합물 투여 그룹의 경우는 설파살라진 300 mg/kg을 처리한 그룹보다 증상이 더욱 개선되었다. 화합물 X-09는 용량의존적인 장염 치료 활성을 나타내었으며 동일 농도에서 트리암시놀론보다 효과가 더 우수함을 확인하였다.

[711]

[712] 다. 장 무게 측정

- [713] 체중 변화보다 rat의 대장의 염증 정도는 IBD 진행의 핵심 척도(중요지표)이다. 대장을 적출하여 항문으로부터 5-6 cm사이의 조직 무게를 측정한 결과, vehicle-처리 대조군에 비해 TNBS 단독 처리군의 경우 부종이 있는 장의 무게가 유의적으로 증가하였으며, 양성대조군인 설과살라진 300 mg/kg을 처리한 군에서는 장조직 무게 회복률 69.6%를 나타냈다. 피리딘을 화합물들의 경우는 1 mg/kg을 투여하였음에도 79.8%~97.4%의 회복률을 나타내었다. 장무게 회복률이 우수한 순으로 나열하면 화합물 X-24, XI-07, X-07, X-09, XI-17 순이었으며, 화합물 X-09는 용량의존적인 장무게 회복률을 나타내었으며 동일 농도에서 트리암시놀론보다 효과가 더 우수함을 확인하였다.
- [714]
- [715] 라. Rat 장관 점막 손상 회복 측정
- [716] 농도 의존적 활성 측정 실험에서 대장의 형태 관찰 이후 대장 조직을 hematoxyline-eosine 염색을 실시하여 대장 점막 손상 정도를 점수화하여 비교하였을 때 화합물 X-09는 용량의존적인 점막 손상 회복 효과를 나타내었으며 동일 농도에서 트리암시놀론보다 효과가 더 우수함을 확인하였다 (도 1).
- [717]
- [718] 상기 실험에 3의 결과로부터, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 염증성 장질환에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 기존약물을 대체하여 사용가능함을 알 수 있다.
- [719]
- [720] <실험 예 4> Dextran sulfate sodium (DSS)로 유도한 mouse의 염증성 장질환 동물 모델에서 화합물의 경구 투여 in vivo 효능 시험
- [721] <시험 방법>
- [722] 동물은 7-8주령 된 C57BL/6 mouse를 오리엔트바이오(Korea)로부터 구입하여 7일간 일반 고형사료로 안정화 시킨 후 실험에 이용하였다. 실험 기간 중 사료와 물을 자유로이 공급하였고, 사육실의 온도는 $25\pm1^{\circ}\text{C}$, 상대습도는 $50\pm10\%$ 로 유지시켰다. 점등 관리는 자동조명조절기에 의해 12시간 명암주기(light-dark cycle)로 조절하였다.
- [723]
- [724] (1) DSS투여 급·만성 장염 유발 및 약물의 예방 및 치료 효과 측정
- [725] 음용수에 2% DSS salt (M.W. 36,000~50,000, MP Biomedicals, LLC, OH, USA)가 함유되도록 하여 임의로 섭취하게 함으로서 장염을 유발하였다. 만성 장염 모델의 경우 DSS 처리는 초기 7일간 DSS투여, 정상 음용수 14일 투여, 21일째부터 DSS 7일간 반복 투여, 그 후 정상 음용수 7일간 투여의 스케줄을 이용하였으며, 약물은 DSS가 처리되는 첫날부터 매일 1회 투여하되 주 6일간 투여 방법을 취하였다 (도 2a). 실험군은 각 군당 6마리로 하여 평균 체중이 20 ± 1 g이 되도록 난괴법 (randomized block design)에 의하여 6군(대조군, DSS 단독

투여군, DSS+설파살라진 300 mg/kg 투여군, DSS+토파시티닙 30 mg/kg 투여군, DSS+시험약물 1 mg/kg 투여군, DSS+시험약물 3 mg/kg 투여군)으로 나누어 실험하였다. 급성 장염 모델에서 약물의 용량 의존적 치료효과를 측정하기 위하여 DSS를 5일간 투여하여 장염이 유발된 후 14일간 약물을 투여하여 장염이 회복·치료되는 정도를 측정하였다 (도 3a). 약물의 투여는 10일간 매일 1회 일정한 시간에 경구 투여하였다.

[726]

[727] (2) 체중 관찰

[728] Digital mass meter를 이용하여 DSS 투여 및 약물 투여 과정 동안 각 mouse의 체중 변화를 관찰하였다.

[729]

[730] (3) 장 길이 및 무게 측정

[731] Mouse의 대장을 적출하여 항문으로부터 cecum까지의 길이와 무게를 측정하였다.

[732]

[733] (4) MPO 측정

[734] 조직 내 호중구의 침윤한 정도는 호중구 지표 효소 MPO 양으로 측정하였다. 즉, 1 cm 크기의 colon tissue를 차가운 PBS로 세척하고 무게를 측정하여 조직의 무게 10 mg당 lysis buffer (pH7.4, 200 mM NaCl, 5 mM EDTA, 10 mM tris, 10% glycerin, 1 mM PMSF, 1 µg/mL leupeptin and 28 µg/mL aprotinin) 500 µL를 첨가한 후 Bead Blaster® D2400 homogenizer (Benchmark Scientific, NJ, USA)를 이용하여 균질화 하였다. 균질화 한 시료를 1500×g, 5분으로 2회 원심분리하여 상등액을 얻은 다음, 이 상등액 100 µL를 MPO ELISA kit (HK210, Hycult Biotechnology, Netherlands)를 이용하여 측정하였다. 즉, anti-mouse MPO antibody가 코팅된 96 wells에 앞의 상등액을 100 µL 첨가하여 실온에서 1시간 반응시킨 후 washing buffer로 3회 세척하였다. 여기에 reconstituted tracer을 100 µL 첨가하여 실온에서 1시간 반응하고 3회 반복 세척한 다음, streptavidin-peroxidase conjugate를 100 µL 첨가하였다. 실온에서 1시간 반응한 후, 세척하고 TMB substrate solution을 100 µL 가하여 반응 30분 후에 stop solution 100 µL 가하여 정지시킨 다음 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. MPO 활성도는 25°C에서 1분 동안 물에서 과산화수소 1 µM이 환원되는 수치를 의미하여 이것을 colon 조직 균질액 1 mL에 포함된 MPO 양으로 계산하였다.

[735]

[736] (5) 조직염색

[737] Rat 대장조직의 hematoxylin/Eosin 염색의 경우와 동일한 방법으로 진행되었으며, 점막 손상 및 회복 정도의 점수화 지표도 동일하게 적용하였다.

[738]

[739] <DSS로 유도한 급성 및 만성 mouse 장염증에 대한 화합물의 경구 투여 효과

분석>

[740] DSS로 유도한 만성 마우스 장염에 대하여 화합물 X-24의 억제 활성을 측정하여 표 8에 나타내었으며, DSS로 유도한 급성 마우스 장염에 대한 화합물 X-09의 농도 의존적 치료 효능을 표 9에 나타내었다.

[741] [표8]

화합물	투여 용량	만성장염 (DSS-물-DSS 투여/총 35일)	
		장무게 회복률(%)	체중 회복률(%)
Sulfasalazine	300 mg/kg	66.9	22.8
Tofacitinib	30 mg/kg	68.2	29.5
X-24	1 mg/kg	58.1	22.8
X-24	3 mg/kg	98.2	73.3

[742] [표9]

화합물	투여 용량	급성장염	
		장무게 회복률(%)	체중 회복률(%)
Sulfasalazine	300 mg/kg	66.2	65.9
Tofacitinib	30 mg/kg	80.9	80.8
X-09	0.3 mg/kg	48.4	56.5
X-09	1 mg/kg	76.7	72.0
X-09	3 mg/kg	89.0	80.7
X-09	10 mg/kg	96.4	88.1

[743] 가. 체중의 변화

[744] 체중이 19~21 g인 mouse에 2% DSS를 함유한 물을 7일간 음용시킨 후 14일간 물을 음용시키고 이어서 두 번째 2% DSS를 함유한 물을 7일간 음용시켜 만성 염증을 유발한 만성 장염 모델에서 피리딘을 화합물의 효능을 측정하였다. 만성장염 모델에서 몸무게의 변화를 관찰한 결과, vehicle 처리 대조군은 계속해서 몸무게가 증가함을 보이고 DSS만 처리한 군은 DSS 처리로 몸무게가 감소하였다가 물을 음용시키면서 체중을 회복하기 시작하였으나, 두 번째 DSS 투여로 다시 몸무게가 현저히 감소되었다. 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg 또는 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 군의 35일 후 몸무게 회복률은 vehicle 처리 대조군에 비하여 각 각 22.8%와 29.4%를 보였다. 반면, 피리딘을 화합물 X-24는 농도 의존적인 몸무게 회복률(22.8%, 73.3%)을 보였다. (도 2b).

[745] 체중이 19~21 g인 mouse에 2% DSS를 함유한 물을 7일간 음용시켜 장내에 염증을 유발한 급성 장염 모델에서 DSS 처리 전의 몸무게를 기준으로 매일 일정

시간에 몸무게의 변화를 관찰한 결과, vehicle 처리 대조군은 계속해서 몸무게가 증가함을 보이고 DSS만 처리한 군은 계속하여 몸무게가 감소하여 정상군과 비교했을 때 몸무게가 현저히 감소되었다. 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg 또는 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 군은 몸무게가 서서히 회복되어 vehicle 처리 대조군에 비해서는 감소되었지만, DSS 단독 투여군에 비해 현저히 몸무게가 증가하여 몸무게 회복률 각각 65.9%, 80.9%를 나타냈다. DSS로 유도한 급성 장염증에 대한 화합물 X-09의 용량의존적 경구 투여 효능을 측정한 결과, 피리딘을 화합물 X-09의 경우 0.3, 1, 3, 10 mg/kg 에서 몸무게 회복률은 각 56.5, 72.0, 80.7, 88.1%의 회복률을 나타내었다. (도 3b).

[746]

[747] 나. 형태학적 관찰

[748] 7일 간의 약물투여가 끝난 후에 대장을 적출하여 육안으로 살펴 본 결과, DSS를 처리한 mouse의 대장은 대조군에 비하여 길이가 현저히 짧아지고 부종과 충혈이 관찰되었으며, 충수돌기의 부종과 울혈 및 장조직의 유착현상이 나타났다. 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg 또는 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 군에서는 장 길이의 회복과 육안적 증상과 다른 기관들 사이의 유착이나 대장의 충혈도 현저히 억제되었으며, 피리딘을 화합물 투여 그룹의 경우는 설파살라진 300 mg/kg 투여 그룹은 물론 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 그룹보다 증상이 더욱 개선되었다 (도 2c). 화합물 X-09는 농도 의존적 치료 효능을 나타내었으며, 화합물 X-09 10 mg/kg은 대조군 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 그룹보다 치료 효과가 현저히 우수함을 확인하였다 (도 3c).

[749]

[750] 다. 장 무게 측정

[751] Mouse의 대장을 적출하여 항문으로부터 cecum사이의 조직 무게를 측정한 결과, vehicle-처리 대조군에 비해 DSS 단독 처리군의 경우 부종이 있는 장의 무게가 유의적으로 증가하였으며, 만성 장염 모델의 경우 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg 또는 토파시티닙 30 mg/kg 군에서의 장조직 무게 회복률이 각각 67.3%, 68.8%를 나타냈다. 화합물 X-24의 경우 1 mg/kg 과 3 mg/kg 에서 농도 의존적인 회복률(58.1%, 98.2%)을 나타내었다 (도 2d).

[752]

급성 장염 모델에서 화합물의 치료 효능을 측정한 결과, 양성대조군인 설파살라진 300 mg/kg 또는 토파시티닙 30 mg/kg을 처리한 군에서는 장조직 무게 회복을 보였으며, 화합물 X-09의 경우 농도 의존적인 효과를 나타내었으며, 3 mg/kg 과 10 mg/kg 에서 양성대조군들보다 우수한 효과를 나타내었다 (도 3d). 또한 조직 염증의 생화학적 지표인 MPO 수준을 측정한 결과, DSS에 의해 현저히 증가한 MPO 수치가 화합물 X-09의 용량 의존적으로 저하되었으며, 화합물 X-09 3 mg/kg 과 10 mg/kg에서 양성대조군들보다 우수한 효과를 나타내었다 (도 3e).

[753]

- [754] 라. Mouse 장관 점막 손상 회복 측정
- [755] 농도 의존적 효능 측정 실험에서 마우스 대장의 형태 관찰 이후 대장 조직에 hematoxyline-eosine 염색을 실시하여 대장 점막 손상 정도를 점수화하여 비교하였을 때 화합물 X-09는 용량 의존적인 점막 손상 회복 효과를 나타내었으며 대조군인 토파시티닙보다 효과가 더 우수함을 확인하였다(도 4).
- [756]
- [757] 상기 실험에 4의 결과로부터, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 염증성 장질환에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 기존약물을 대체하여 사용가능함을 알 수 있다.
- [758]
- [759] <실험예 5> Collagen으로 유도한 류마티스 관절염 동물 모델에서 화합물의 경구 투여 in vivo 효능 시험
- [760] <시험 방법>
- [761] 중앙실험동물을 통하여 12주령의 정상 수컷 및 관절염이 유발된 DBA/1J 마우스를 분양 받았다 [(관절염의 유발은 DBA/1J 마우스에 Complete Freund's Adjuvant (CFA; DIFCO, Detroit, MI)와 1: 1 (v/v)비율로 섞은 Bovine Type II collagen 용액을 8주령에 뒷다리 기부 피내에 주사하여 감염시키고, 이후 11주령에 미근부 피내에 주사하여 2차 감염을 진행하였다]. 관절염마우스를 분양 받은 후 실험실 환경에 일주일 간 적응 시킨 후 약물의 경구 투여를 시작하였다.
- [762] (1) 관절염의 육안 관찰 및 측정
- [763] 관절염 병변의 육안적 관찰은 참고 문헌에 근거하여 다음과 같은 스코어를 사용하여 실시하였다 (Barnett et al., 1998).
- [764] 0점: 부종이나 종창이 없음,
- [765] 1점: 발 또는 발목관절에 국한된 경한 부종과 발적,
- [766] 2점: 발목관절에서 족근골에 걸친 경한 부종과 발적,
- [767] 3점: 발목관절에서 족근골에 걸친 중등도의 부종과 발적,
- [768] 4점: 발목에서 다리 전체에 걸쳐 부종과 발적 및 관절 경직.
- [769] 따라서, 관절염 병변의 최고 스코어는 마우스 한 마리 당 16이며, 약물을 투여 한 날로부터 5주까지 일주일에 2회씩 실시하였고, 평가 자료는 실험군과 대조군을 알지 못하는 2인이 작성하였다.
- [770] 또한 관절염 정도를 육안으로 식별하기 위해 사진촬영을 실시하였다.
- [771]
- [772] (2) 마우스 뒷발 두께 측정
- [773] 류마티스 관절염 병리 지표 중 하나인 뒷발 두께 (hind paw thickness)를 캘리퍼(caliper)를 이용하여 측정하였다.
- [774]
- [775] (3) 관절 조직 염색

- [776] 각 마우스의 오른 쪽 뒷다리를 적출하여 뼈와 관절만 남기고 피부와 근육은 모두 제거 한 후, 4% paraformaldehyde 용액에 2일간 고정시킨 후 10% formic acid에 5일간 담가 탈회시킨 후 30% sucrose 용액에 담가 조직이 가라앉는 시점에 관절 조직을 냉동절편기(Microm HM 450, Thermo Fisher Scientific, Germany)로 30 μ m 두께로 잘라 냉동보존 용액에 보관 및 염색을 진행하였다. 슬라이드 글래스에 조직 절편을 부착시킨 후 100%, 95%, 70%, 50% 에탄올 용액으로 수화시킨 후 일부는 safranin 염색을 진행하고 다른 일부는 hematoxyline/eosin 염색을 진행하였다. safranin 염색과정은 먼저 0.1 % fast green 용액으로 염색한 후 1% acetic acid 용액으로 행군 후 1% safranin 용액으로 염색하였다. 이 후 수화의 역순으로 에탄올 용액에 담가 탈수시킨 후 xylen 용액 및 mounting 용액으로 보존하고 현미경하에서 촬영하였다. hematoxyline/eosin 염색은 대장 조직의 염색 과정과 동일하게 진행하고, 탈수 과정을 거쳐 xylene 용액 및 mounting 용액으로 보존하고 현미경하에서 관찰하였다.
- [777] 염색된 관절조직의 현미경적 조직 손상 정도를 다음과 같은 스코어를 사용하여 실시하였다.
- [778] 등급 1: 관절 표면의 손상 없음
- [779] 등급 2: 관절 표면이 불연속적임
- [780] 등급 3: 관절 내 수직 균열이 있음
- [781] 등급 4: 관절 내 부식 존재
- [782] 등급 5: 관절 침식노출
- [783] 등급 6: 관절 변형
- [784]
- [785] (4) 임파구 분리 및 자극
- [786] 마우스의 비장(spleen)과 배수 림프절(drainig lymph node)를 적출한 후 면역 세포 수를 계산하고, Th1 및 Th17 세포의 분포를 확인하기 위해 각 기관에서 얻은 면역 세포를 PMA/Ionomycin 및 golgi stop를 이용하여 자극하였다.
- [787] 그 후, Th1 세포를 확인할 수 있는 anti-IFN- γ 항체와 Th17 세포를 확인할 수 있는 anti-IL-17 항체와 세포독성 T 세포를 확인할 수 있는 anti-CD8 항체를 사용하여 염색한 후 유세포 분석기(flow cytometry)를 이용하여 전체 면역 세포 중에서 염증 세포의 비중을 확인하였다.
- [788] Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 1998; 41:290-7.
- [789]
- [790] <Collagen으로 유도한 류마티스 관절염(collagen-induced rheumatoid arthritis, CIA) 동물에서 화합물 X-09의 경구 투여 효과 분석>
- [791] 관절염 정도에 대한 육안 관찰 점수 및 몸무게 변화를 도 5에 나타내었다. 관절염이 유발된 마우스는 약물 투여 4일째까지는 거의 유사한 수준으로 관절염

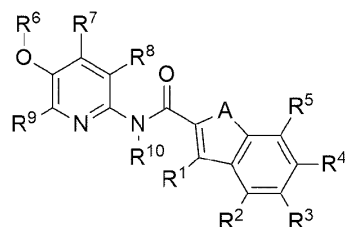
점수 평균 12.8을 나타내었고, vehicle을 투여한 그룹은 관절염의 개선 없이 그 정도를 그대로 유지하여 35일째에 13.8점을 기록하였으나 토파시티닙 또는 화합물 X-09를 투여한 경우 농도 의존적으로 관절염 정도가 현저히 개선되었다. 약물 투여 35일째에는 화합물 X-09 50 mg/kg 투여 그룹에서 관절염 점수 7.2로 가장 우수한 효능을 보였으며, 그 다음은 토파시티닙 50 mg/kg, 화합물 X-09 10 mg/kg, 화합물 X-09 1 mg/kg의 순으로 나타났다(도 5a). 정상 마우스의 뒷발 두께는 평균 1.64 mm에 비해 관절염 마우스의 뒷발 두께는 약물 투여 4일째에도 2.58~2.61 mm로 현저히 증가되어 있었다. 35일째에 염증성 부종에 의한 발 두께는 2.65 mm로 유지되고 있었고, 화합물 X-09 50 mg/kg 투여 그룹에서 1.70 mm로 현저히 감소되었으며, 그 다음은 토파시티닙 50 mg/kg, 화합물 X-09 10 mg/kg, 화합물 X-09 1 mg/kg의 순으로 나타났다(도 5b). 동일 주령의 정상 마우스에 비해 관절염 마우스는 몸무게가 현저히 감소 되었으며, 관절염 개선 정도에 비례하여 몸무게가 점진적으로 회복되었다(도 5c).

- [792] 이상의 앞발의 관절염 정도의 변화를 주 별 사진이미지로 나타내었으며(도 6), 관절조직을 hematoxylin & Eosin 염색과, safranin O 염색을 실시하여 관절 조직의 회복 정도를 점수로 환산하여 나타내었다(도 7).
- [793] 약물 투여 35일 후 비장과 배수 림프절에서 면역 세포를 분리하여 분석한 결과, 비장에서의 전체 면역세포 수 자체는 정상 군과 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었으나(도 8a), 염증 세포인 Th1 및 Th17 세포의 수 및 활성화 된 CD8 세포의 수가 유의하게 줄어들었고 화합물 X-09의 경우 농도 의존적인 감소를 확인할 수 있었다(도 8b). 배수림프절에서도 염증 세포인 Th1 및 Th17 세포의 수 및 인터페론 감마를 분비하는 활성화된 CD8 세포의 수가 유의하게 줄어들었으며(도 8c), 화합물 X-09의 경우 농도 의존적인 효과를 나타내었다.
- [794]
- [795] 상기 결과로부터, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 류마티스 관절염의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.
- [796]
- [797] 따라서 본 발명에 따른 화합물은 상기 실험에서 확인한 바와 같이, 자가면역질환, 특히, 염증성 장질환 또는 류마티스관절염의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



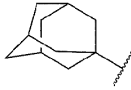
(상기 화학식 1에서,

A는 NR^a, O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이고;

R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시이고, 여기서, 상기 알킬 및 알콕시는 독립적으로 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고;

R⁶은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, 또는 -C(=O)R^c이고, 여기서, 상기 알킬은 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고, m 및 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이고,

R^b는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, 또는 C₆₋₁₀아릴이고,

R^c는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10원자의 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이고; 및 R¹⁰은 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이다).

[청구항 2] 제1항에 있어서,

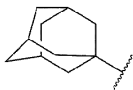
상기 A는 NR^a, O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고;

R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알콕시이고, 여기서, 상기 알킬 및

알콕시는 독립적으로 할로겐으로 하나 이상 치환될 수 있고;

R^6 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_nR^b$, 또는 $-C(=O)R^c$ 이고, 여기서, 상기 알킬은 할로겐으로 하나 이상 치환될 수 있고, m 및 n 은 독립적으로 0 내지 3의 정수이고,

R^b 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 페닐이고,

R^c 는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고; 및 R^{10} 은 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬인, 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

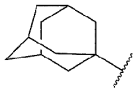
제1항에 있어서,

상기 A는 NR^a , O 또는 S이고, 여기서, 상기 R^a 는 수소, 또는 메틸이고;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 독립적으로 수소, -Cl, -Br, -F, 메틸, 메톡시, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고;

R^6 은 수소, 메틸, $-(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_nR^b$, 또는 $-C(=O)R^c$ 이고, 여기서, m 은 1이고, n 은 0 또는 1이고,

R^b 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 페닐이고,

R^c 는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , N, O 및 S로 이루어지는

군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 6원자의 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 6원자의 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로겐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 메틸이고; 및

R^{10} 은 수소, 또는 메틸인,

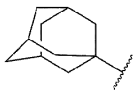
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

R^a 는 수소, 메틸, $-(CH_2)_nC(=O)NHR^b$, 또는 $-C(=O)R^c$ 이고,

R^b 는 수소, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 또는 벤질이고,

R^c 는 아다만테이닐(adamantanyl, ) , 모폴리닐, 페닐, 또는

피리디닐이고, 여기서, 상기 페닐 및 피리디닐은 독립적으로 F, Cl, 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는,

화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<1>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드;

<2>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <3>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드; <4>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드; <5>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드; <6>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사마이드; <7>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모-1H-인돌-2-카복사마이드; <8>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사마이드; <9>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <10>

N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1

- H-인돌-2-카복사마이드; <11>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드; <12>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <13>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <14>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <15>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <16>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-클로로벤조퓨란-2-카복사마이드; <17>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-브로모벤조퓨란-2-카복사마이드; <18>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드; <19>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드; <20>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <21>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <22>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-브로모벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <23>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <24>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <25>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,6-다이클로로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <26>
 N-(5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <27>
 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <28>
 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <29>
 7-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복

사마이드; <30>

6-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <31>

6-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <32>

5-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <33>

5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <34>

5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-2-카복사마이드; <35>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드; <36>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복사마이드; <37>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-(트라이플루오로메톡시)-1H-인돌-2-카복사마이드; <38>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <39>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5-메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <40>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-5,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복사마이드; <41>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <42>

5-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <43>

5-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조퓨란-2-카복사마이드; <44>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카복사마이드; <45>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카복사마이드; <46>

N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <47>

3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <48>

3-브로모-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-

카복사마이드; <49>

3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <50>

3-클로로-6-플루오로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <51>

3,6-다이클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <52>

3-클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <53>

3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <54>

3-클로로-6-플루오로-N-(5-메톡시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <55>

3-클로로-6-플루오로-N-(5-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <56>

3-클로로-N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <57>

3-클로로-N-(5-(2-(사이클로헥실아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <58>

N-(5-(2-(벤질아미노)-2-옥소에톡시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <59>

3-클로로-6-플루오로-N-(3,4,6-트라이메틸-5-(2-옥소-2-(페닐아미노)에톡시)피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사마이드; <60>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 벤조에이트; <61>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-플루오로벤조에이트; <62>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 3-메톡시벤조에이트; <63>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 4-메톡시벤조에이트; <64>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-플루오로피콜리네이트; <65>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 6-플루오로니코티네이트; <66>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 5-클로로피콜리네이트; <67>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피

리딘-3-일 6-클로로피콜리네이트; <68>

6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 (3r,5r,7r)-아다만테인-1-카복시레이트; <69>

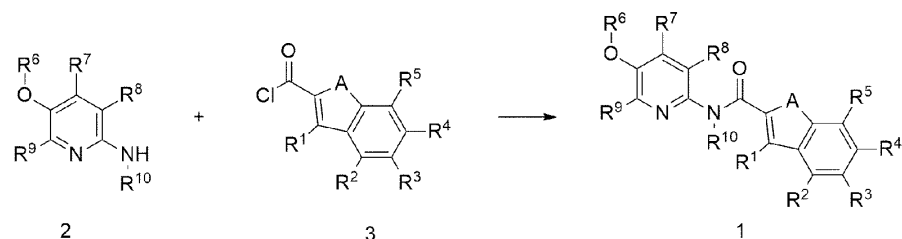
6-(3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카복사미도)-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-일 모폴린-4-카복시레이트.

[청구항 6]

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

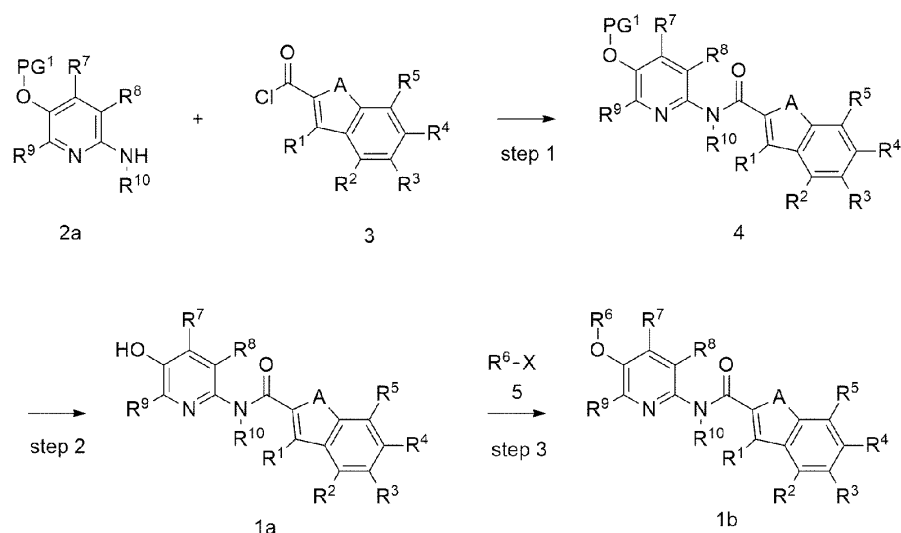
A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[청구항 7]

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);
 상기 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈보호화반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및
 상기 단계 2에서 얻은 화학식 1a로 표시되는 화합물과 화학식 5으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같되, R⁶이 수소인 경우는 제외하고;

화학식 1a로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 화학식 1의 유도체이고;

화학식 1b로 표시되는 화합물은 R⁶이 수소인 경우를 제외한 화학식 1의 유도체이고;

PG¹은 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), 메틸티오메틸

에터(Methylthiomethyl ether), MEM(β -Methoxyethoxymethyl ether),

DMT(Dimethoxytrityl, [bis-(4-methoxyphenyl)phenylmethyl]),

MOM(Methoxymethyl ether), MMT(Methoxytrityl

[(4-methoxyphenyl)diphenylmethyl]), PMP(p-Methoxybenzyl ether),

Piv(Pivaloyl), THP(Tetrahydropyranyl), THF(Tetrahydrofuran) 및

Trityl(triphenylmethyl, Tr)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알코올 보호기이고; 및

X는 할로젠이다).

[청구항 8] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 화합물은 TNF- α 또는 IL-6에 의한 단핵구의 장상피세포 부착을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 자가면역질환은 염증성 장질환, 천식, 제1형 당뇨병, 류마티스성 관절염, 류마티스성 다발성 근육통, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 습진, 피부경화증, 백반, 다발성 경화증, IL-17 유발성 치매, 말초성

신경염, 포도막염, 다발성 근육염/피부 근육염, 자가면역 혈구감소증, 자가면역 심근염, 아토피피부염, 일차성간경변, 안구건조증, 섬유근육통, 굿파이처 증후군, 자가면역 뇌수막염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루프스, 애디슨병, 원형 탈모증, 자가면역성 간염, 자가면역성 이하선염, 이영양성 수포성 표피박리증, 부고환염, 사구체 신염, 그레이브스병, 쉘리악병, 길랑바레 증후군, 하시모토병, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 근위축성측색경화증, 심상천포창, 류마티스열, 유육종증, 피부 경화증, 척추관절증, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 점액수종, 악성빈혈, 항인지질증후군, 고형장기 이식 후기 및 만성 거부증, 및 이식편대숙주질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 11]

제10항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 장염, 대장염, 궤양성 장염, 크론병, 크론친화성 세포종, 과민성 대장 증후군, 출혈성 직장 궤양, 회장낭 염(pouchitis), 소화성 궤양, 장관형 베체트병, 및 위염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로하는 약학적 조성물.