

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2025/005367 A1

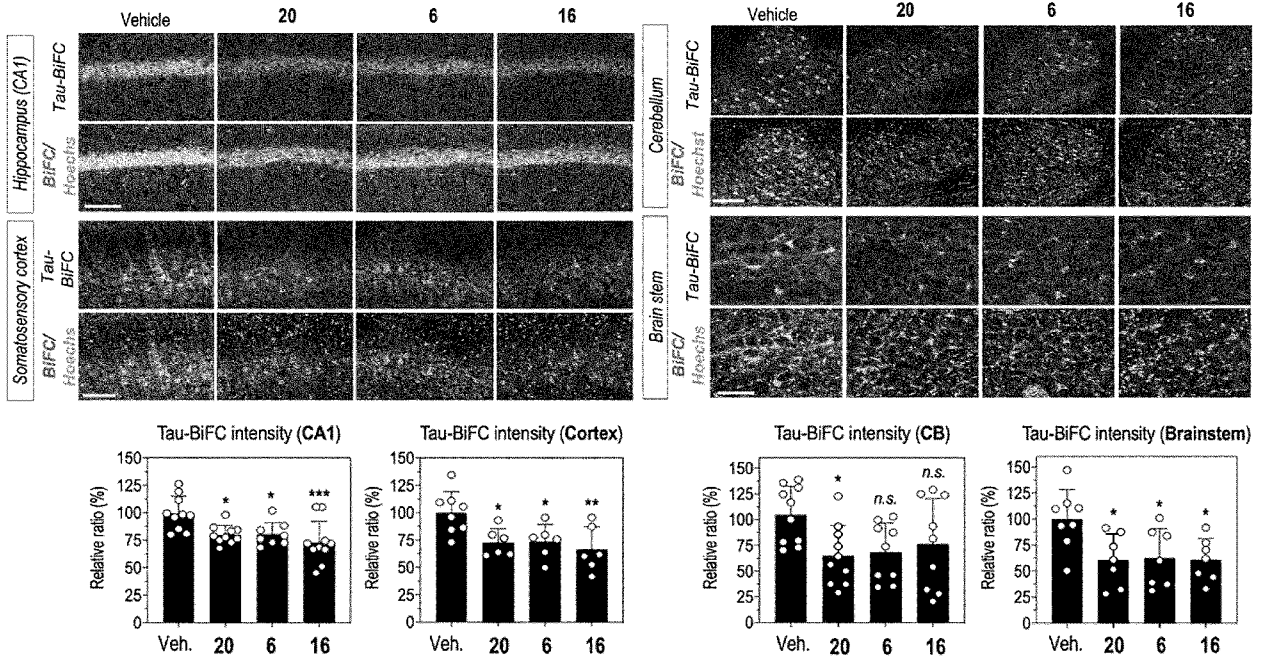
(43) 국제공개일
2025년 1월 2일 (02.01.2025)

- (51) 국제특허분류:
C07D 277/82 (2006.01) *C07D 235/30* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 498/08* (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2023/019633
- (22) 국제출원일: 2023년 12월 1일 (01.12.2023)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2023-0084197 2023년 6월 29일 (29.06.2023) KR
- (71) 출원인: 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

- (72) 발명자: 배애님 (PAE, Ae Nim); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 김윤경 (KIM, Yun Kyung); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 임성수 (LIM, Sung Su); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 임상민 (LIM, Sang Min); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 이하은 (LEE, Ha Eun); 08806 서울특별시 관악구 남부순환로272길 28, 203호, Seoul (KR). 정다연 (JEONG, Da Yeon); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 이창용 (LEE, Chang Yong); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 고티나리자베타 (GOTINA, Lizaveta); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 강동민 (KANG, Dong Min); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 루키아넨코나탈리아 (LUKIA-NENKO, Nataliia); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 김규현 (KIM, Kyu Hyeon); 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

(54) Title: NOVEL SATURATED HETEROCYCLE-SUBSTITUTED HETEROARYL-CARBONOHYDRAZONOYL DICYANIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 및 이의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a novel saturated heterocycle-substituted heteroaryl-carbonohydrizonoyl dicyanide compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition comprising same as an active ingredient for preventing or treating neurological diseases. The saturated heterocycle-substituted heteroaryl-carbonohydrizonoyl dicyanide compound of the present invention inhibits the aggregation or hyperphosphorylation of tau protein and/or TDP-43, and thus can be used for preventing and treating neurological diseases including tauopathy and TDP-43 proteinopathy.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 신경질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물은 타우단백질 및/또는 티디피43의 응집 또는 과인산화를 저해하여 타우병증 및 티디피43 단백질병증을 포함한 신경질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

WO 2025/005367 A1

압딜디노바이잔 (ABDILDINOVA, Aizhan); 02792
서울특별시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

- (74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울특별시 강남구 인주로 560, 8층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 및 이의 용도 기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 타우 단백질(tau protein)은 신경세포의 축색돌기에서 주로 발현되는 미세소관 결합 단백질(microtubule-associated protein; MAP)로, 미세소관을 안정화하는 역할을 하며, 인산화에 의해 분자 다양성을 나타낸다. 인간의 경우 타우는 N-말단 부분의 29 또는 58 아미노산 잔기의 삽입, C-말단의 3개 또는 4개의 반복구조(미소관 결합부위라고 함)의 mRNA 이어맞추기(alternative splicing)에 의해 6개의 동형이 생성된다.
- [3] 건강한 신경에서, 타우는 축색돌기(axon)로부터의 성장 및 신경 세포 분극화(polarization)를 촉진함으로써 미세소관을 안정화한다. 병리학적으로 과인산화(hyperphosphorylation)되는 경우에, 타우는 미세소관으로부터 분리되어 세포질 내 축적 및 응집이 발생한다. 상기 타우 단백질의 과인산화 및/또는 응집은 신경 세포에서 이들 타우 단백질의 비정상적 축적을 유발하며, 이는 다양한 퇴행성 신경질환 등의 원인으로 지목된다. 타우병증에서도 비정상적인 타우 단백질의 응집현상이 나타나는데, 이러한 타우 단백질의 응집이 타우병증의 질병 심화 단계에서 어떠한 역할을 하는지 정확히 알려지지 않았으나, 일반적인 퇴행성 뇌질환에서 공통적으로 나타나는 응집현상과 유사하게 나타난다.
- [4] 티디피-43(TDP-43) 단백질은 주로 핵에 존재하는 단백질로 DNA 또는 RNA에 결합하여 유전자의 전사를 억제하고, RNA 스플라이싱, 번역 과정을 조절함으로써 유전자 발현에 관여하는 것으로 알려져 있다. 병리적인 환경에서, 세포 핵 내에 존재하는 티디피-43 단백질에 변형이 발생하면 세포질로 이동하여 비정상적인 응집체를 형성한다.
- [5] 이와 같이, 타우 단백질 및/또는 티디피-43 단백질은 신경세포에서 단독으로 또는 복합적으로 과인산화 및/또는 응집되어 근위축성 측색 경화증 및 전두측두엽성 치매, 알츠하이머성 치매 등 타우병증을 포함한 다양한 퇴행성 뇌질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히 타우 단백질과 티디피-43 단백질이 복합적으로 응집되어 타우병증이 나타났을 경우에, 타우 병리의 진행이 가속화되고 심화되는 것으로 보고되어 있다. 그러나, 이들 타우 단백질 및/또는 티디피-43 단백질이 매개하는 질환이 구체적으로 어떠한 기전을 통해 신호를 전달하고 독성을 나타내지는 아직 규명되지 않았으며, 이들 질환을 치료할 수 있는 뚜렷한 치료법이나 치료제도 아직 알려져 있지 않다. 이에 본 발명자들은 타우 단백질 및/또는

티디피-43 단백질 관련 단백질병증에 적용될 수 있는 발명을 완성하여 제공하고자 한다. 본 발명에 관한 선행기술로는 Mol. Neurodegeneration, 2009, 4: 13, Biophys. J., 2006, 90: 3739-3748, J. Biol. Chem., 1995, 270: 7679-7688, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2021, 92: 86-95., Front. Neuroscience, 2022, 16, 815765, Geroscience 2021, 43, 1627-1634 및 Brain 2022, 145, 2769-2784 등이 존재한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

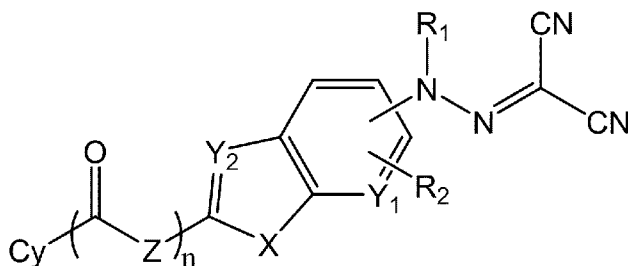
- [6] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명이 이루고자 하는 상기 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [8] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[11] [화학식 1]

[12]

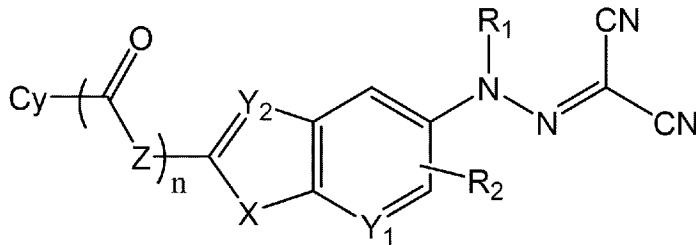


- [13] 상기 화학식 1에서,
- [14] n은 0 또는 1이며;
- [15] R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;
- [16] R₂는 부재 또는 할로젠이며;
- [17] X는 O, S 또는 NR₃ 중 선택되는 어느 하나이며;
- [18] R₃은 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이며;
- [19] Y₁, Y₂는 C 또는 N이며;

- [20] Z는 부재 또는 NH이고;
- [21] Cy는 비치환 또는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬카보닐, 및 C₁₋₄ 알콕시 카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.
- [22] 일 측에 따르면,
- [23] R₁은 수소, 메틸 또는 아세틸 중 선택되는 어느 하나이며;
- [24] R₂는 부재, 또는 염소이며;
- [25] X는 O, S 또는 NR₃ 중 선택되는 어느 하나이며;
- [26] R₃은 수소, 메틸, 또는 에틸 중 선택되는 어느 하나이며;
- [27] Cy는 플루오로, 메틸, 이소프로필, 페톡시, 메틸카보닐, 및 tert-부톡시카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴일 수 있다.
- [28] 일 측에 따르면, 상기 [화학식 1]로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물은 하기 [화학식 1-1] 또는 [화학식 1-2]로 표시되는 것일 수 있다:

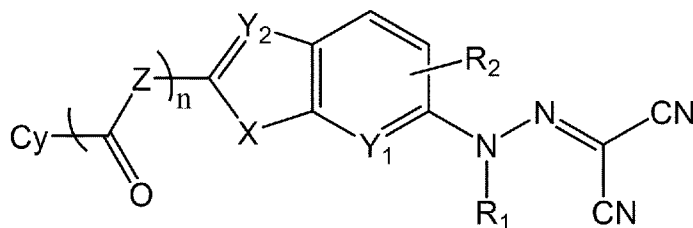
[29] [화학식 1-1]

[30]



[31] [화학식 1-2]

[32]



[33] 일 측에 따르면,

[34] 상기 화합물은

- [35] 1. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [36] 2. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [37] 3. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [38] 4. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

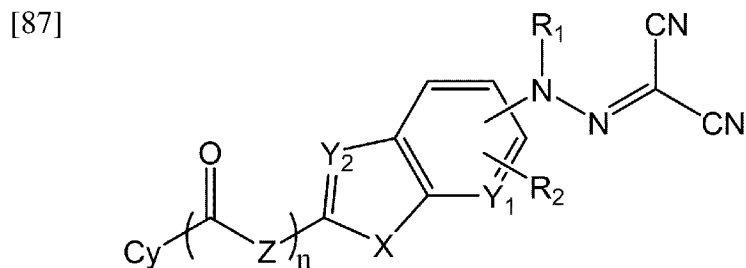
- [39] 5. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [40] 6. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [41] 7. (2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [42] 8. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [43] 9. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [44] 10. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [45] 11. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [46] 12. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [47] 13. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [48] 14. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [49] 15. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [50] 16. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [51] 17. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [52] 18. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

- [53] 19. (5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((5-chloro-2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [54] 20. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [55] 21. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]oxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),
- [56] 22. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),
- [57] 23. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [58] 24. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [59] 25. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [60] 26. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [61] 27. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [62] 28. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [63] 29. (2R,6S)-tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트((2R,6S)-tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-2,6-dimethylpiperazine-1-carboxylate),
- [64] 30. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [65] 31. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

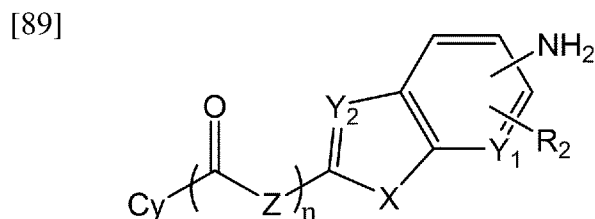
- [66] 32. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [67] 33. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [68] 34. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [69] 35. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [70] 36. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)(메틸)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [71] 37. 아세틸(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(acetyl(2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [72] 38. (2-(몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(morpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [73] 39. (2-(2,6-디메틸몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [74] 40. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [75] 41. (R)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((R)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [76] 42. (S)-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [77] 43. (S)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

- [78] 44. (2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [79] 45. (2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(pyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [80] 46. (2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [81] 47.(R)-N-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 ((R)-N-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [82] 48.N-(2-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide), 또는
- [83] 49.N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-morpholinooxazol[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 인 것일 수 있다.
- [84] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 산 존재하에, 일 말단에 반응성 아민기를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 아질산나트륨, 및 말로노니트릴 (malononitrile)과 반응시켜 이민 결합을 형성하는 제1단계; 및
- [85] 선택적으로, R₁이 수소 이외의 치환기인 경우, 상기 제1단계로부터 수득한 생성물에 R₁ 치환기를 도입하는 제2단계를 추가로 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

[86] [화학식 1]



[88] [화학식 2]



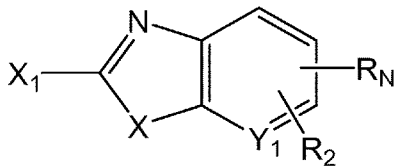
[90] 상기 화학식 1 및 2에서,

[91] n은 0 또는 1이며;

- [92] R_1 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;
 [93] R_2 는 부재 또는 할로젠이며;
 [94] X 는 O, S 또는 NR_3 중 선택되는 어느 하나이며;
 [95] R_3 은 수소, 또는 C_{1-4} 알킬이며;
 [96] Y_1, Y_2 는 C 또는 N이며;
 [97] Z 는 부재 또는 NH이고;
 [98] Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시 카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.
 [99] 일 측에 따르면, 상기 제2단계는,
 [100] i) R_1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, 유기 용매에서 칼륨 *tert*-부톡사이드 또는 수소화나트륨 존재 하에 할로젠화알칸과 반응시켜 수행하고,
 [101] ii) R_1 이 C_{1-4} 알킬카보닐인 경우, 염기 및 트리에틸아민 존재 하에 할로젠화알킬 카보닐과 반응시켜 수행하는 것일 수 있다.
 [102] 일 측에 따르면,
 [103] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은,
 [104] i) n 이 0이고, X 는 S 또는 NR_3 인 경우, 마이크로파를 조사하여 $Cy-H$ 와 화학식 3-a로 표시되는 화합물을 반응시키고,
 [105] ii) n 이 0이고, X 는 O인 경우, 트리에틸아민 존재 하에 $Cy-H$ 와 화학식 3-b로 표시되는 화합물을 반응시키고,
 [106] iii) n 이 1인 경우, $Cy-H$ 와 화학식 3-c로 표시되는 화합물을 반응시키되,
 [107] R_N 이 니트로인 경우, 상기 반응 생성물을 추가로 환원시키고,
 [108] iv) Y_2 가 N, n 이 1이고, Z 가 NH인 경우, 3-d로 표시되는 화합물을 반응시켜 얻어지는 것일 수 있다.

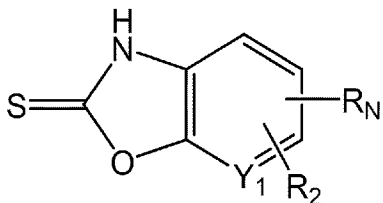
[109] [화학식 3-a]

[110]



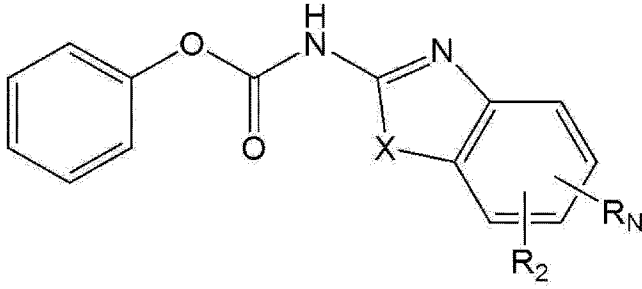
[111] [화학식 3-b]

[112]



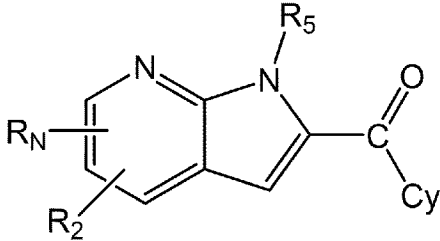
[113] [화학식 3-c]

[114]



[115] [화학식 3-d]

[116]



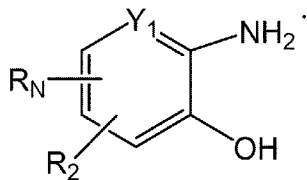
[117] 상기 화학식 3-a 내지 3-d에서,

[118] X_1 은 할로젠, R_N 은 니트로 또는 아미노이며;[119] R_5 는 t-부톡시 카보닐, 수소, 또는 벤질옥시 카르보닐 중 선택되는 어느 하나이며;[120] Cy는 Cy는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.[121] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-a로 표시되는 화합물에 있어서, X는 NR_3 이고 R_3 가 C_{1-4} 알킬인 화합물은, 상기 단계 i)에 의해 R_3 가 수소인 화합물을 제조하여 DBU(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 존재 하에 할로젠화 R_3 와 반응시켜 준비하는 것일 수 있다.

[122] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-b로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 칼륨 에틸 잔토게네이트(potassium ethyl xanthogenate)와 반응시켜 준비하는 것일 수 있다:

[123] [화학식 4]

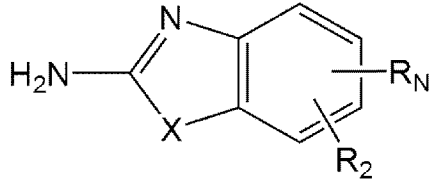
[124]



[125] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-c로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 트리에틸아민 존재 하에 페닐클로로포르메이트와 반응시켜 준비하는 것일 수 있다:

[126] [화학식 5]

[127]



[128] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술한 화합물을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[129] 일 측에 따르면, 상기 타우 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 혈관성 치매, 급성 뇌졸중, 외상, 뇌혈관 질환, 뇌 코드 외상, 척수 외상, 말초 신경병증, 망막병증, 녹내장 및 타우병증 (tauopathies)으로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[130] 일 측에 따르면, 상기 타우병증은 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy; CTE), 원발성 연령관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 피질기저퇴행증(corticobasal degeneration), 피크 질환(Pick's disease), 아지오필릭 그레인 질환(argyrophilic grain disease; AGD), 전측두엽 치매(frontotemporal dementia; FTD), 17번 염색체 관련 파킨슨증(Parkinsonism linked to chromosome 17), 리티코-보디그 질환(Lytico-Bodig disease, Parkinson-dementia complex of Guam), 신경절교세포종(ganglioglioma), 신경세포종(gangliocytoma), 수막혈관주위세포종(meningioangiomatosis), 뇌 염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 아급성 경화성 범뇌염(subacute sclerosing panencephalitis), 연독성뇌증(lead encephalopathy), 결절성경화증(tuberous sclerosis), 판토테네이트 키나아제 결함 신경 퇴화(Pantothenate kinase-associated neurodegeneration), 지방갈색소증(lipofuscinosis), 외상후 스트레스 장애(Posttraumatic stress disorder), 및 외상성 뇌손상(traumatic brain injury)으로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[131] 일 측에 따르면, 상기 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 유전변이에 의한 가족성 근위축성 측색 경화증(Familial ALS-SOD1), 산발성 근위축성 측색 경화증(sporadic amyotrophic lateral sclerosis), 슈퍼옥사이드 디스뮤테이즈 1(SOD1, superoxide dismutase 1), 전두측두엽성 치매(frontotemporal lobar degeneration; FTLD), 전두측두엽 치매와 동시 발현되는 근위축성 측색 경화증(ALS-FTLD), 다계통위축증(Multiple system proteinopathy; MSP), 대뇌변연계 발현되는 티디피-43 관련 뇌병증(limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy; LATE)/CART(cerebral age-related TDP-43 with sclerosis), 페리병(Perry disease), 안면 및 운동 감각 신경병증(facial onset sensory and motor neuronopathy; FOSMN), 및 산발적 봉입체 근염(sporadic inclusion body myositis; sIBM)으로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[132] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 타우 단백질(tau protein) 또는 티디피-43 단백질의 응집을 저해하는 것일 수 있다.

[133] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질 과인산화를 저해하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[134] 본 발명의 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물은 타우 단백질과 티디피-43의 응집 및/또는 과인산화를 효율적으로 저해할 수 있으므로, 이에 의해 유발되는 질환 예컨대, 전두측두엽성 치매, 알츠하이머성 치매 및 타우병증을 포함한 다양한 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[135] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[136] 도 1은 타우 유전자 변형 동물모델에서의 인지기능 개선효과 실험 결과를 나타낸 것이다.

[137] 도 2는 뇌조직의 BiFC 형광 이미징 타우 응집 저해 효과 실험 결과를 나타낸 것이다.

[138] 도 3은 타우 인산화 항체를 이용한 면역형광염색저해를 통한 타우병리 개선 효과 실험 결과를 나타낸 것이다.

[139] 도 4는 뇌용해물 면역블롯을 통해 타우병리 억제 효능 효과를 실험한 결과를 나타낸 것이다.

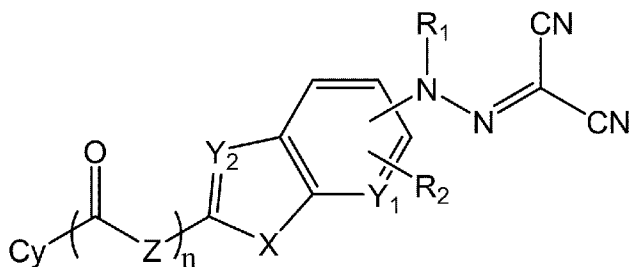
발명의 실시를 위한 최선의 형태

[140] 본 발명자들은 신규한 포화헤테로고리가 치환된 헤테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물을 합성하였으며, 이것이 타우 단백질 및 티디피-43의 응집 및/또는 과인산화에 관련된 질환에 대한 유용성을 가짐을 확인하여 발명으로 완성하였다.

[141] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

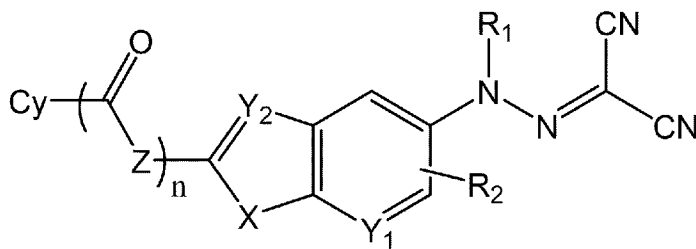
[142] [화학식 1]

[143]



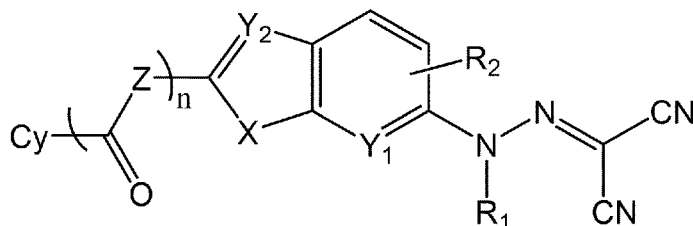
- [144] 상기 화학식 1에서,
 [145] n 은 0 또는 1이며;
 [146] R_1 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;
 [147] R_2 는 부재 또는 할로젠이며;
 [148] X 는 O, S 또는 NR_3 중 선택되는 어느 하나이며;
 [149] R_3 은 수소, 또는 C_{1-4} 알킬이며;
 [150] Y_1, Y_2 는 C 또는 N이며;
 [151] Z 는 부재 또는 NH이고;
 [152] Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시 카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴인 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
 [153] 바람직하게는,
 [154] R_1 은 수소, 메틸 또는 아세틸 중 선택되는 어느 하나이며;
 [155] R_2 는 부재, 또는 염소이며;
 [156] X 는 O, S 또는 NR_3 중 선택되는 어느 하나이며;
 [157] R_3 은 수소, 메틸, 또는 에틸 중 선택되는 어느 하나이며;
 [158] Cy 는 플루오로, 메틸, 이소프로필, 메톡시, 메틸카보닐, 및 *tert*-부톡시카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
 [159] 일 측에 따르면, 상기 [화학식 1]로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물은 하기 [화학식 1-1] 또는 [화학식 1-2]로 표시되는 것일 수 있다:
 [160] [화학식 1-1]

[161]



[162] [화학식 1-2]

[163]



[164] 일 측에 따르면,

[165] 상기 화합물은

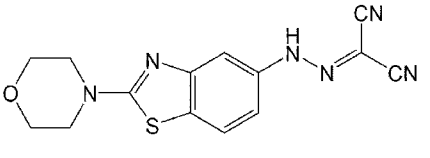
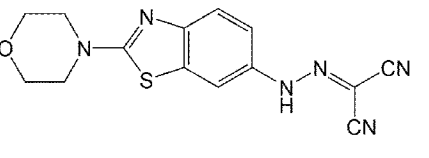
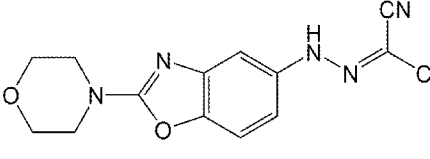
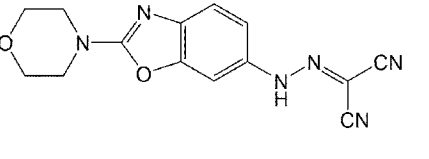
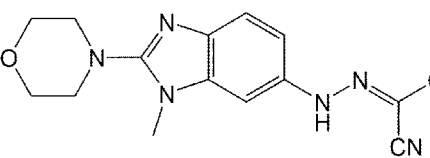
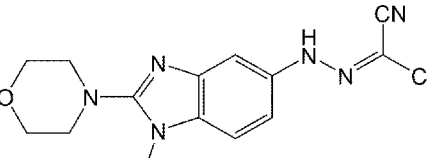
- [166] 1. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [167] 2. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [168] 3. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [169] 4. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [170] 5. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [171] 6. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [172] 7. (2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [173] 8. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [174] 9. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [175] 10. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [176] 11. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [177] 12. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [178] 13. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [179] 14. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [180] 15. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

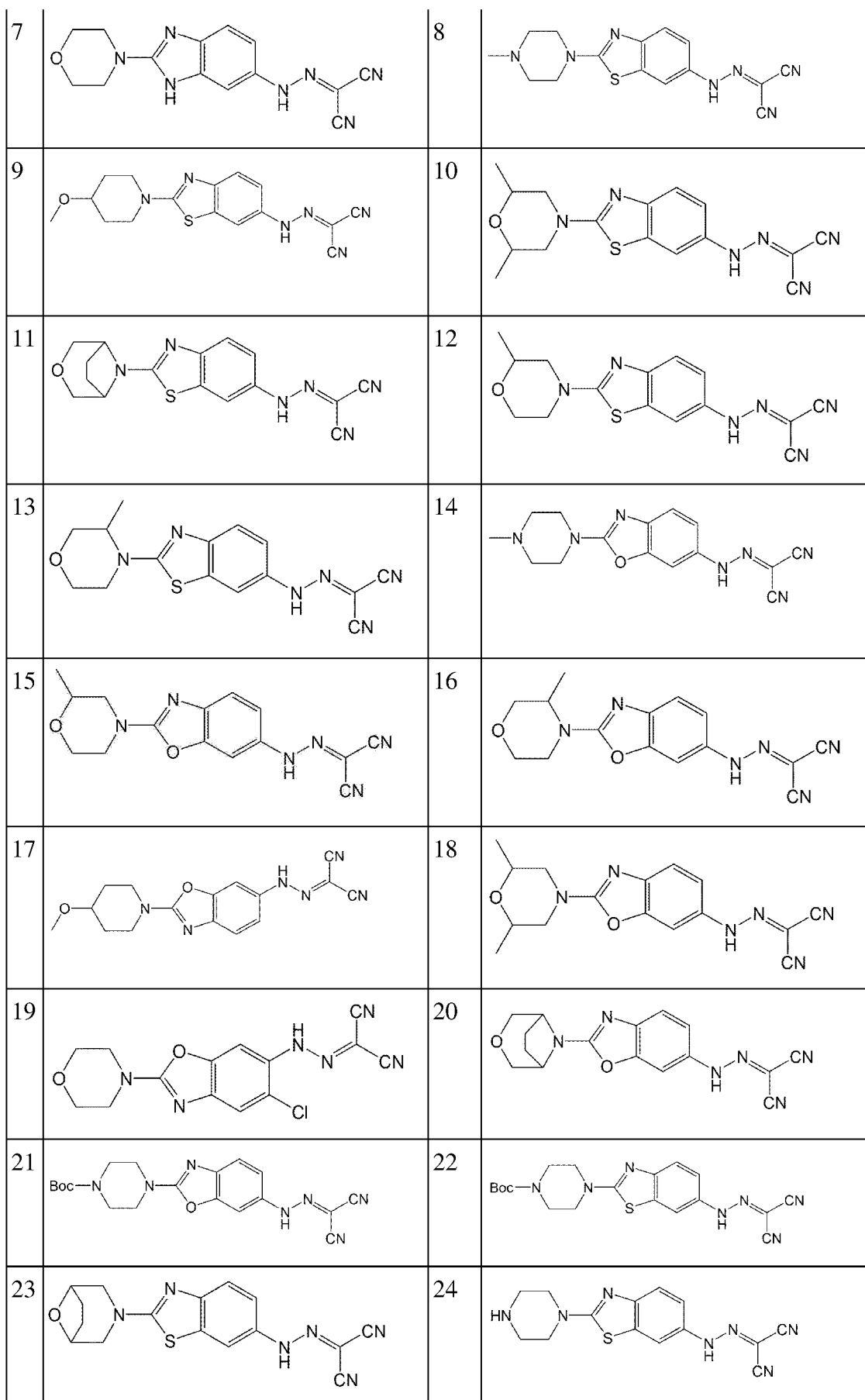
- [181] 16. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [182] 17. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [183] 18. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [184] 19. (5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((5-chloro-2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [185] 20. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [186] 21. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]oxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),
- [187] 22. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),
- [188] 23. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [189] 24. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [190] 25. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [191] 26. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [192] 27. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [193] 28. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [194] 29. (2R,6S)-tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트((2R,6S)-tert-butyl 4-(6-(2-

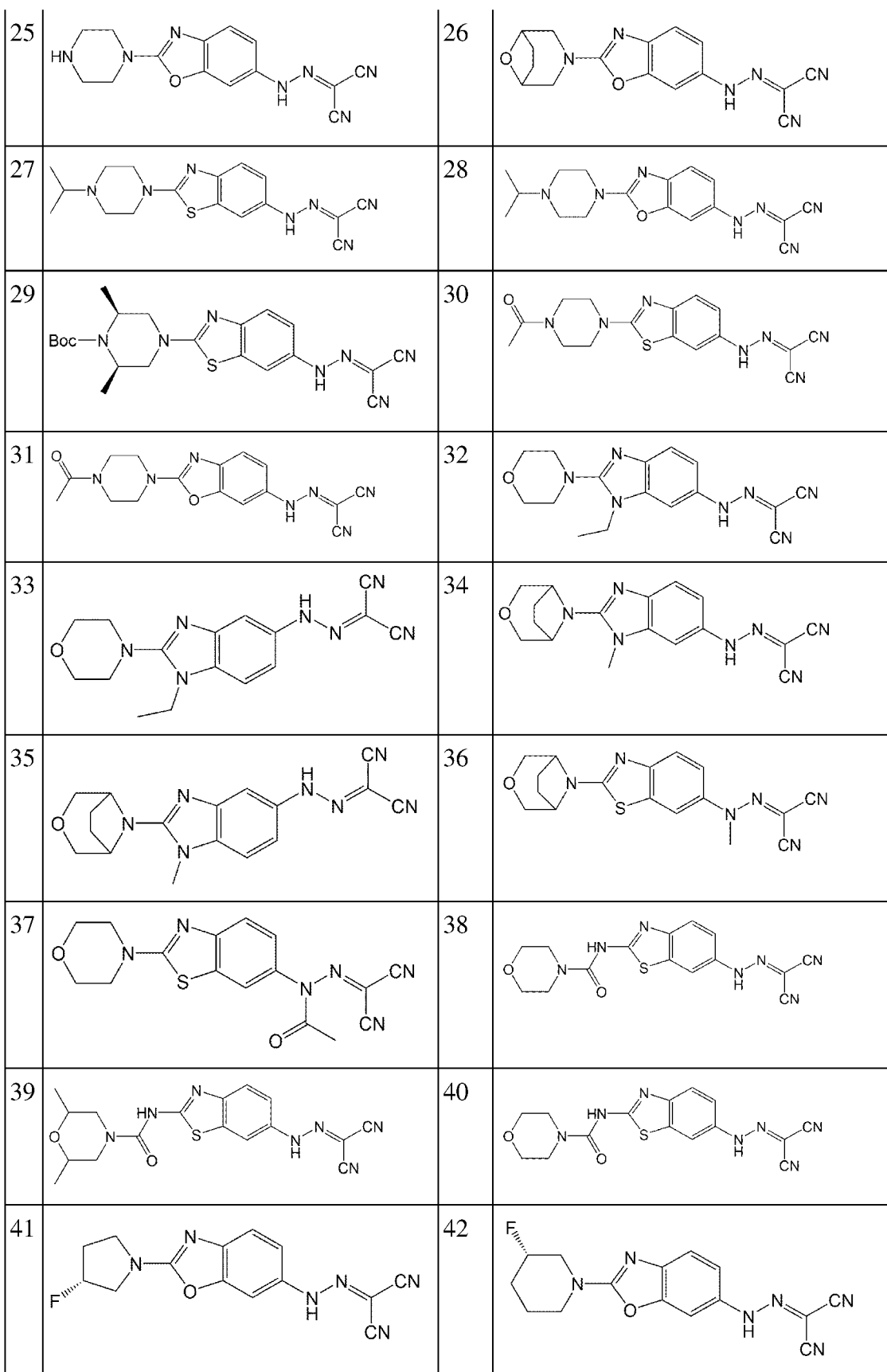
- (dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-2,6-dimethylpiperazine-1-carboxylate),
- [195] 30. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [196] 31. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [197] 32. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [198] 33. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [199] 34. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [200] 35. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [201] 36. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)(메틸)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [202] 37. 아세틸(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(acetyl(2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [203] 38. (2-(몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(morpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [204] 39. (2-(2,6-디메틸몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [205] 40. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

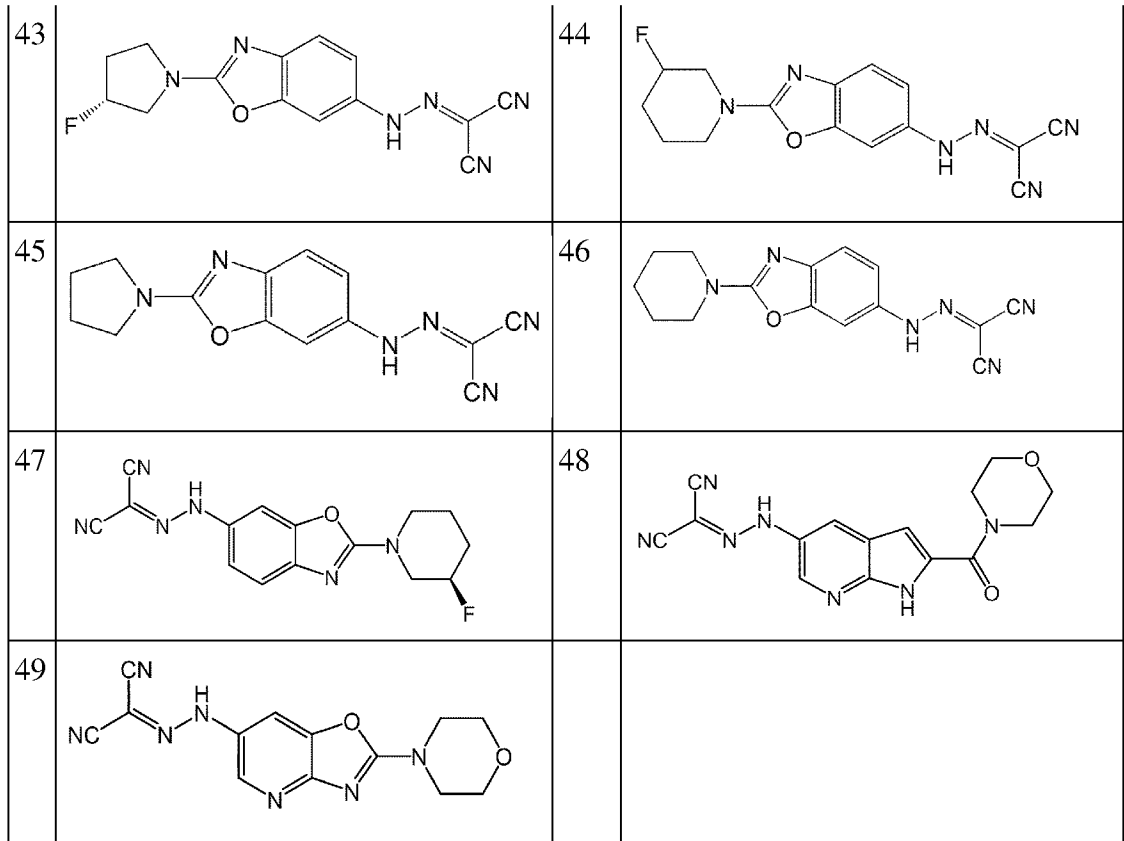
- [206] 41. (R)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((R)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [207] 42. (S)-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [208] 43. (S)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [209] 44. (2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
- [210] 45. (2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(pyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [211] 46. (2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [212] 47.(R)-N-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 ((R)-N-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide)
- [213] 48.N-(2-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide), 또는
- [214] 49.N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-morpholinooxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide) 인 것일 수 있으며 이들은 하기 표 1과 같이 표시될 수 있다.

[215] [표1]

1		2	
3		4	
5		6	







[216]

[217]

[218]

[219] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[220] 본 발명에서, 용어 “사이클로 또는 고리형”이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다. 본 발명자들은 상기 헤테로아릴-카르보노히드라조노일-디시아나이드 구조에서 헤테로아릴 측 말단이 포화헤테로사이클릴로 치환되는 경우 우수한 타우단백질 및/또는 티디피-43의 응집 및 과인산화를 억제하는 효과가 있음을 확인하였다.

[221] 본 발명에서, 용어 “사슬형 또는 고리형 알킬기”는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[222] 본 발명에서, 용어 “헤테로사이클로알킬기”는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 사이클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

- [223] 본 발명에서, 용어 "아릴기"는 단일고리 (예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합고리 (예를 들면 나프틸)를 갖는 탄소원자수 3 내지 12의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [224] 본 발명에서, 용어 "헤테로아릴기"는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기의 예로는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 옥사졸릴기, 푸릴기, 티오펜기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [225] 본 발명에서, "할로젠기"는 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있으며, 본 발명에서, "카보닐기"는 $-C(=O)-$ 기를 의미한다.
- [226] 한편, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 염의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [227] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- [228] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [229] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [230] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1 내지 1-2의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함

한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[231] 본 발명의 화학식 1 내지 1-2의 화합물의 염으로는 약학적으로 허용가능한 염으로서, 화학식 1 내지 1-2의 화합물과 동등한 약리활성을 나타내는, 예컨대, 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 및/또는 과인산화를 저해하는 화학식 1 내지 1-2의 화합물의 염이면 제한없이 모두 사용 가능하다.

[232] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물 및 가능한 모든 입체 이성질체를 제한없이 포함한다. 상기 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물의 용매화물 및 입체이성질체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다.

[233] 나아가, 본 발명에 따른 상기 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 결정 형태로 제조될 경우 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1 내지 1-2로 표시되는 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

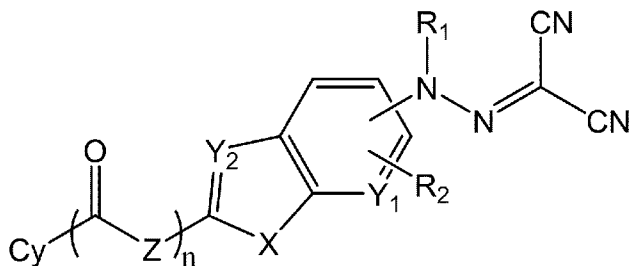
[234]

[235] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 산 존재하에, 일 말단에 반응성 아민기를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 아질산나트륨, 및 말로노니트릴(malononitrile)과 반응시켜 이민 결합을 형성하는 제1단계; 및

[236] 선택적으로, R₁이 수소 이외의 치환기인 경우, 상기 제1단계로부터 수득한 생성물에 R₁ 치환기를 도입하는 제2단계를 추가로 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

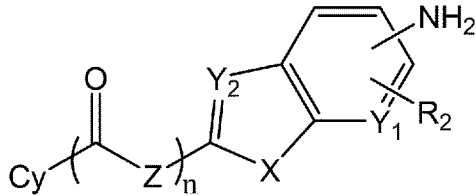
[237] [화학식 1]

[238]



[239] [화학식 2]

[240]



[241] 상기 화학식 1 및 2에서,

[242] n 은 0 또는 1이며;[243] R_1 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;[244] R_2 는 부재 또는 할로젠이며;[245] X 는 O, S 또는 NR_3 중 선택되는 어느 하나이며;[246] R_3 은 수소, 또는 C_{1-4} 알킬이며;[247] Y_1, Y_2 는 C 또는 N이며;[248] Z 는 부재 또는 NH이고;[249] Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시 카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.

[250] 구체적으로, 상기 공정의 제1단계는

[251] 물 함유 용매에 화학식 2의 화합물과 아질산나트륨을 용해시키고, -5 내지 5°C에서 산 수용액을 첨가하여 디아조늄 염을 형성하는 제1-1단계,

[252] 상기 제1-1단계로부터 수득한 디아조늄 염을 포함하는 반응 용액에 말로노니트릴을 첨가하여 15 내지 40°C에서 반응시키는 제1-2단계, 및

[253] 상기 제1-2단계의 반응 용액에 염기 수용액을 첨가하여 중화하는 제1-3단계를 포함하는 일련의 과정에 의해 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[254] 또한, 상기 제1단계는 수용액 상에서 1 M 염산 용액을 사용하여, 약 0°C의 저온에서 2분 내지 1시간 동안 교반하면서 제1-1단계의 반응을 수행한 후, 상온에서 2분 내지 1시간 동안 교반하여 제1-2단계의 반응을 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[255] 또한, 상기 제2단계는, i) R_1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, 유기 용매에서 칼륨 *tert*-부톡사이드 또는 수소화나트륨 존재 하에 할로젠화알칸과 반응시켜 수행하고, ii) R_1 이 C_{1-4} 알킬카보닐인 경우, 염기 및 트리에틸아민 존재 하에 할로젠화알킬카보닐과 반응시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.[256] 구체적으로, R_1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, 이전 단계로부터 수득한 R_1 이 치환되지 않은 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물을 DMF 등의 유기 용매에 용해시키고 R_1 에 상응하는 할로알칸, 예컨대, 요오드화 알칸을 반응 용액에 첨가하여 50 내지 70°C에서 반응시켜 수행할 수 있으며, 상기 반응 용액에는 칼륨 *tert*-부톡사이드를 추가로 포함하여 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[257] 한편, R_1 이 C_{1-6} 알킬카보닐인 경우, 이전 단계로부터 수득한 R_1 이 치환되지 않은 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물을 메탄올 등의 저급 알코올에 용해시켜 염기 예컨대, 수산화칼륨과 반응시킨 후 고체화하여 수득한 생성물을 아세트니트릴 등의 유기 용매에서 트리에틸아민 존재 하에 C_{1-6} 알킬카보닐에 상응하는 할로젠화 알킬카보닐 예컨대, 염화 아세틸과 반응시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[258] 일 측에 따르면,

[259] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은,

[260] i) n 이 0이고, X 는 S 또는 NR_3 인 경우, 마이크로파를 조사하여 Cy-H와 화학식 3-a로 표시되는 화합물을 반응시키고,

[261] ii) n 이 0이고, X 는 O인 경우, 트리에틸아민 존재 하에 Cy-H와 화학식 3-b로 표시되는 화합물을 반응시키고,

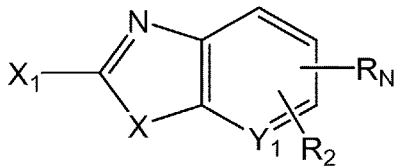
[262] iii) n 이 1인 경우, Cy-H와 화학식 3-c로 표시되는 화합물을 반응시키되,

[263] R_N 이 니트로인 경우, 상기 반응 생성물을 추가로 환원시키고,

[264] iv) Y_2 가 N, n 이 1이고, Z 가 NH인 경우, 3-d로 표시되는 화합물을 반응시켜 얻어지는 것일 수 있다:

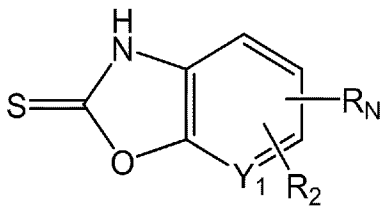
[265] [화학식 3-a]

[266]



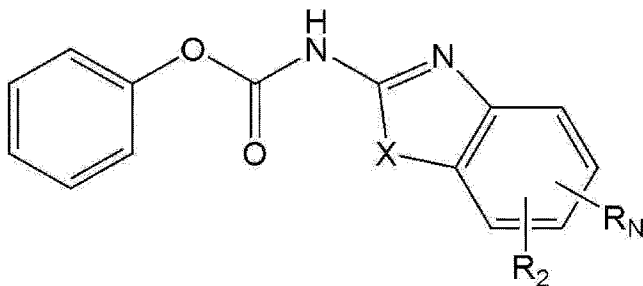
[267] [화학식 3-b]

[268]



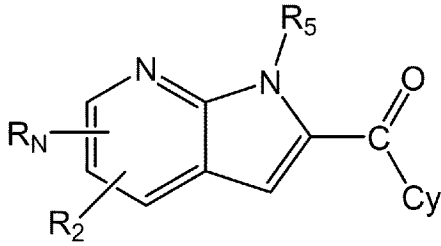
[269] [화학식 3-c]

[270]



[271] [화학식 3-d]

[272]



[273] 상기 화학식 3-a 내지 3-d에서,

[274] X_1 은 할로젠, R_N 은 니트로 또는 아미노이며,[275] R_5 는 t-부톡시 카보닐, 수소, 또는 벤질옥시 카르보닐 중 선택되는 어느 하나이며;[276] Cy 는 Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10 원 포화 헤테로사이클릴임.

[277] 바람직하게는 상기 환원은 Pd/C 촉매 하에 유기 용매 예컨대, 1,4-디옥산 또는 메탄올 용매에서 반응시키거나, Fe 존재 하에 AcOH와 반응시키거나, Fe 존재 하에 염화암모늄과 반응시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

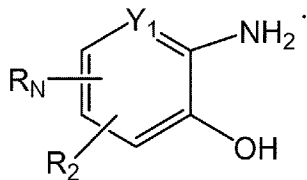
[278]

[279] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-a로 표시되는 화합물에 있어서, X 는 NR_3 이고 R_3 가 C_{1-4} 알킬인 화합물은, 상기 단계 i)에 의해 R_3 가 수소인 화합물을 제조하여 DBU(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 존재 하에 할로젠화 R_3 와 반응시켜 준비하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 마이크로파를 조사시켜 수행될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[280] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-b로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 칼륨 에틸 잔토게네이트(potassium ethyl xanthogenate)와 반응시켜 준비하는 것일 수 있으며 바람직하게는 피리딘 등의 유기용매에 용해시킨 상태에서 100 내지 125°C에서 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[281] [화학식 4]

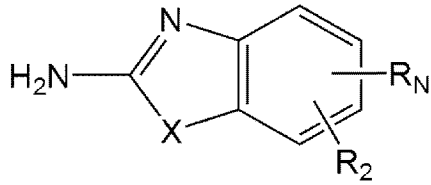
[282]



[283] 일 측에 따르면, 상기 화학식 3-c로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 트리에틸아민 존재 하에 페닐클로로포르메이트와 반응시켜 준비하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 등의 유기용매를 단독으로 또는 혼합한 용매 상에서 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[284] [화학식 5]

[285]



[286]

[287]

[288] 본 발명의 제조방법에 있어서 각 단계에 사용되는 반응물 및/또는 전구체는 시판되는 화합물을 구입하여 사용하거나, 상기 각 단계의 반응물 또는 중간체를 구입하여 당업계에 공지된 단일 반응을 통해 또는 수 중 반응을 조합하여 합성할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[289] 또한, 각 반응 이후에는 필요에 따라 생성물을 분리, 및/또는 정제하는 과정을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 수행할 수 있다.

[290]

[291] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술한 화합물을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[292] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 신경질환의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[293] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[294] 본 발명에서, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[295] 본 발명의 용어, "타우 단백질(tau protein)"에서 tau는 'tubulin associated unit'의 약자로, 상기 타우 단백질은 잘 알려진 미세소관결합 단백질 중 하나로서, MAPT(microtubule-associated protein tau) 유전자로부터 선택적 스플라이싱

(alternative splicing)에 의해 생성된 6개 고용해성 단백질 동형의 그룹이다. 이는 주로 축삭(axons)에서 미세소관의 안정성을 유지하는 역할을 하며, 대뇌피질(cerebral cortex)이 가장 풍부한 중추신경계(central nervous system; CNS)의 뉴런에 풍부하게 존재한다. 이외의 부분에서는 덜 일반적이거나, CNS 정상세포(astrocytes) 및 희돌기아교세포(oligodendrocytes)에서도 매우 낮은 수준으로 발현된다.

- [296] 본 발명의 용어, "티디피-43 단백질(TDP-43 protein)"은 'transactive response DNA binding protein 43 kDa' 또는 'TAR DNA-binding protein 43'라고도 일컬어지는, 염색체 통합(chromosomally integrated) TAR DNA에 결합하여 HIV-1 전사를 억제하는 전사억제인자(transcriptional repressor)이다. 또한, 상기 단백질은 CFTR 유전자의 교대 스플라이싱(alternate splicing)을 조절한다. 상기 티디피-43 단백질은 DNA와 RNA에 모두 결합하며, 전사 억제(transcriptional repression), 전-mRNA 스플라이싱(pre-mRNA splicing) 및 번역조절(translational regulation)에서 다양한 기능을 갖는다.
- [297] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 타우 단백질 및/또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화를 저해할 뿐만 아니라 세포에 대한 독성을 나타내지 않으므로, 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물은 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [298] 예컨대, 상기 본 발명의 약학적 조성물을 적용할 수 있는 타우 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 혈관성 치매, 급성 뇌졸중, 외상, 뇌혈관 질환, 뇌 코드 외상, 척수 외상, 말초 신경병증, 망막병증, 녹내장 또는 타우병증(tauopathies)일 수 있다. 상기 타우병증의 비제한적인 예는 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy; CTE), 원발성 연령관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 피질기저퇴행증(corticobasal degeneration), 피크 질환(Pick's disease), 아지오필릭 그레이н 질환(argyrophilic grain disease; AGD), 전측두엽 치매(frontotemporal dementia; FTD), 17번 염색체 관련 파킨슨증(Parkinsonism linked to chromosome 17), 리티코-보디그 질환(Lytico-Bodig disease, Parkinson-dementia complex of Guam), 신경절교세포증(ganglioglioma), 신경세포종(gangliocytoma), 수막혈관주위세포증(meningioangiomas), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 아급성 경화성 범뇌염(subacute sclerosing panencephalitis), 연독성 뇌증(lead encephalopathy), 결절성경화증(tuberous sclerosis), 판토테네이트 키나아제 결합 신경 퇴화(Pantothenate kinase-associated neurodegeneration), 지방갈색소증(lipofuscinosis), 외상후 스트레스 장애(Posttraumatic stress disorder), 및 외상성 뇌손상(traumatic brain injury)을 포함한다.
- [299] 또한, 상기 본 발명의 약학적 조성물을 적용할 수 있는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 유전변이에 의한 가족성 근위축성 측색 경화증(Familial

ALS-SOD1), 산발성 근위축성 측색 경화증(sporadic amyotrophic lateral sclerosis), 슈퍼옥사이드 디스뮤테이즈 1(SOD1, superoxide dismutase 1), 전두측두엽성 치매(frontotemporal lobar degeneration; FTL), 전두측두엽 치매와 동시 발현되는 근위축성 측색 경화증(ALS-FTLD), 다계통위축증(Multiple system proteinopathy; MSP), 대뇌변연계 발현되는 티디피-43 관련 뇌병증(limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy; LATE)/CART(cerebral age-related TDP-43 with sclerosis), 페리병(Perry disease), 안면 및 운동 감각 신경병증(facial onset sensory and motor neuronopathy; FOSMN), 산발적 봉입체 근염(sporadic inclusion body myositis; sIBM) 등을 포함한다.

- [300] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.
- [301] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 유효제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적절한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.
- [302] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 “약학적으로 유효한 양”은 의학 적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강 상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의 학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [303] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 타우 단백질 또는 티디 피-43의 응집 또는 과인산화와 관련된 질환을 예방, 치료, 및/또는 진단할 수 있으며, 상기 질환의 예시는 상술한 바와 같다.
- [304] 본 발명에서 용어, “개체”는 상술한 예시된 질환의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [305] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.
- [306] 상기 비경구 투여를 위한 제제는 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있으며 활성 성분을 약 0.1 내지 75 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 50

중량%의 범위에서 함유할 수 있다. 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 대한 단위 제형은 약 10 내지 200 mg의 활성성분을 함유할 수 있다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제 (예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [307] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.
- [308] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.
- [309] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.
- [310] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 본 발명에 따른 헥테로아릴-카르보노히드라조노일-디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 총 유효량은 단일 투여량 (single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량 (multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법 (fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 성인을 기준으로 1회 투여시 100 μ g 내지 3,000mg의 유효용량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있다. 그러나 상기 헥테로아릴-카르보노히드라조노일-디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 농도는 약의 투여 경로 및 치료 횟수뿐 만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정될 수 있다.

- [311] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로서 상기 헥테로아릴-카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 약물을 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다.
- [312] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 타우 단백질(tau protein) 또는 티디피-43 단백질의 응집을 저해하는 것일 수 있다.
- [313] 일 측에 따르면, 상기 조성물은 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질 과인산화를 저해하는 것일 수 있다.
- [314] 본 발명의 또 다른 측면으로서, 상기 본 발명의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [315] 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화를 저해함으로써 치료 효과를 나타내는 것이므로, 기존의 치료제와 병행하여 투여함으로써 시너지적인 효과를 나타낼 수 있다.
- [316] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토크페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.
- [317]
- [318] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나

숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성이 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[319] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[320] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

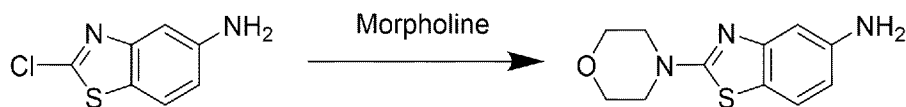
[321] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[322] 실시예 1: (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 1)의 제조

[323] 단계 1-1: 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민의 제조

[324]



1-1

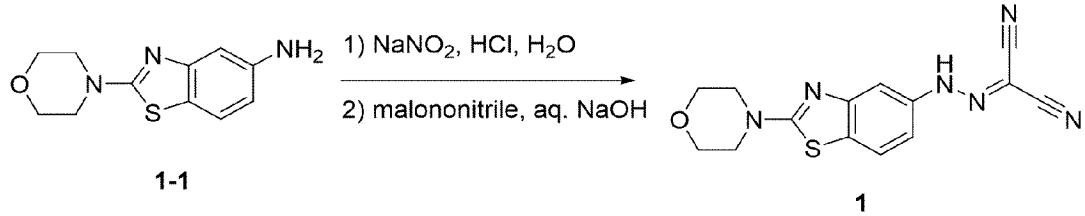
[325] 2-클로로벤조[d]티아졸-5-아민(300 mg, 1.62 mmol)을 모르폴린(3 mL)에 용해시키고 마이크로파를 조사하여 180°C에서 10분 동안 반응시켰다. 이후 증류수를 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반한 뒤 여과하여 표제 화합물 311 mg(수율 81%)을 얻었다.

[326] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

[327]

[328] 단계 1-2: (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[329]



[330] 상기 단계 1-1에 따라 준비한 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민(300 mg, 1.27 mmol)과 아질산나트륨(132 mg, 1.91 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 0°C에서 1.0 M 염산 수용액(3.8 mL, 3.82 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하여 디아조늄 염을 형성하였다. 상기 디아조늄 염을 포함하는 반응 혼합물에, 말로노니트릴(168 mg, 2.55 mmol)을 첨가하여 상온에서 10분 동안 교반하였다. 이후 수산화나트륨 수용액으로 반응 용액의 pH를 5.0으로 조정한 뒤 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물 362 mg(수율 91%)을 얻었다.

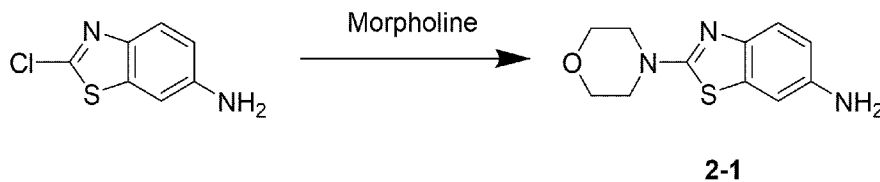
[331] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

[332]

[333] 실시예 2: (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 2)의 제조

[334] 단계 2-1: 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민의 제조

[335]



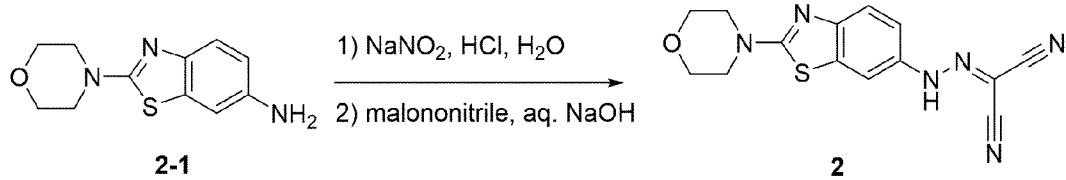
[336] 2-클로로벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 2-클로로벤조[d]티아졸-6-아민(300 mg, 1.62 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-1과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 338 mg(수율 88%)을 얻었다.

[337] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.45 - 3.38 (m, 4H).

[338]

[339] 단계 2-2: (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[340]



[341]

2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 2-1로부터 수득한 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-아민(300 mg, 1.27 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2와 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 219 mg(수율 55%)을 얻었다.

[342]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.10 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.55 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

[343]

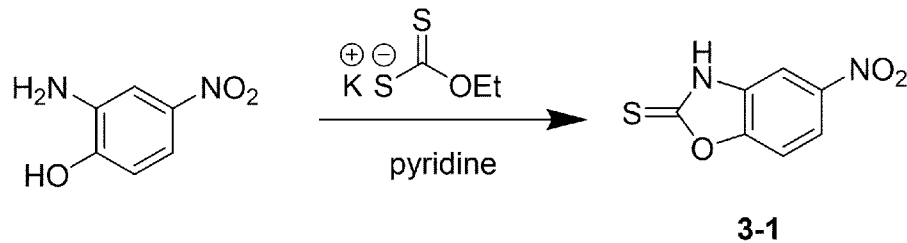
[344]

실시예 3: (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 3)의 제조

[345]

단계 3-1: 5-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온의 제조

[346]



[347]

2-아미노-4-니트로페놀(1 g, 6.49 mmol)을 피리딘에 용해시키고 칼륨 에틸 잔토게네이트(potassium ethyl xanthogenate, 1.14 g, 7.14 mmol)를 첨가하고, 120°C에서 8시간 동안 교반하였다. 고체 반응물이 생성될 때까지 상온에서 2 N HCl을 상기 반응 혼합물에 첨가한 뒤 30분 동안 교반하고, 이후 증류수로 여과하여 표제 화합물 528 mg(수율 41%)를 얻었다.

[348]

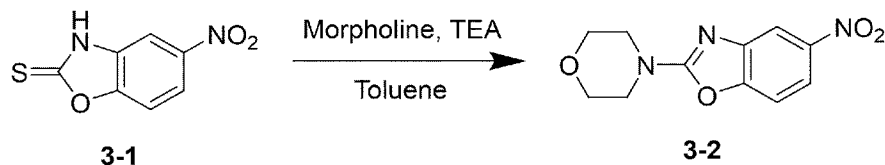
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.19 (dq, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H).

[349]

[350]

단계 3-2: 2-모르폴리노-5-니트로벤조[d]옥사졸의 제조

[351]



[352]

상기 단계 3-1에 따라 준비한 5-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온(100 mg, 0.51 mmol)을 톨루엔에 용해시키고, 모르폴린(53 μL, 0.61 mmol) 및 트리에틸아민(213 μL, 1.53 mmol)을 첨가하고 150°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되

면, 증류수와 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 헥산과 에테르로 고체화한 후 여과하여 표제 화합물 45 mg(수율 35%)을 얻었다.

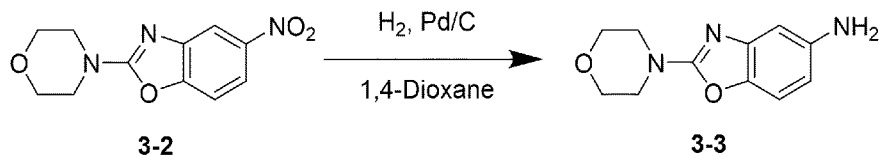
[353] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.71 - 3.61 (m, 4H).

[354]

[355] 단계 3-3: 2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-아민의 제조

[356]

[357]



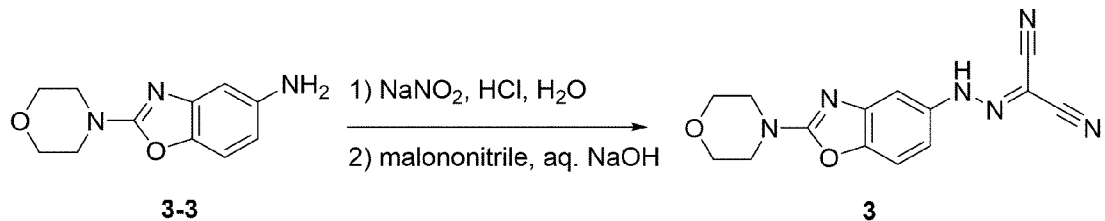
[358] 상기 단계 3-2에 따라 준비한 2-모르폴리노-5-니트로벤조[d]옥사졸(150 mg, 0.60 mmol) 및 10% Pd/C(128 mg, 0.12 mmol)을 1,4-디옥산에 용해시키고 수소 하에 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합물을 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 표제 화합물 83 mg(수율 63%)을 얻었다.

[359] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.54 - 3.48 (m, 4H).

[360]

[361] 단계 3-4: (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[362]



[363] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 3-3으로부터 수득한 2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-아민(60 mg, 0.27 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2와 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 62 mg(수율 85%)을 얻었다.

[364] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.01 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 5H), 3.63 - 3.56 (m, 3H).

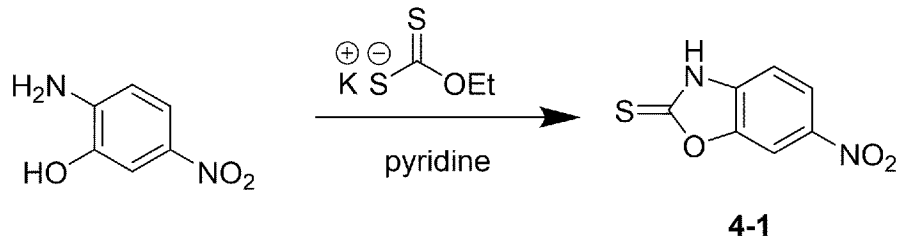
[365]

[366] 실시예 4: (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 4)의 제조

[367]

[368] 단계 4-1: 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온의 제조

[369]



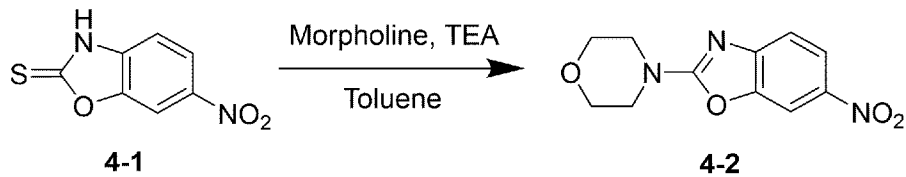
[370] 2-아미노-4-니트로페놀 대신에 2-아미노-5-니트로페놀(1 g, 6.49 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3의 단계 3-1과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 373 mg(수율 29%)을 얻었다.

[371] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.37 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[372]

[373] 단계 4-2: 2-모르폴리노-6-니트로벤조[d]옥사졸의 제조

[374]



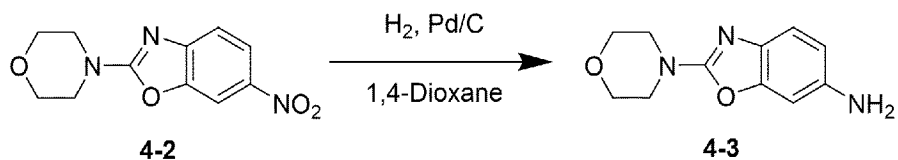
[375] 5-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 대신에 상기 단계 4-1로부터 수득한 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온(350 mg, 1.78 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3의 단계 3-2와 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 220 mg(수율 49%)를 얻었다.

[376] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 4H).

[377]

[378] 단계 4-3: 2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-아민의 제조

[379]



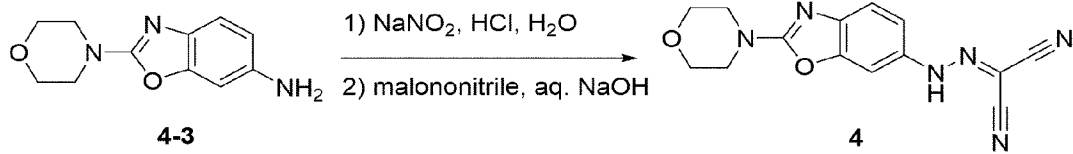
[380] 2-모르폴리노-5-니트로벤조[d]옥사졸 대신에 상기 단계 4-2로부터 수득한 2-모르폴리노-6-니트로벤조[d]옥사졸(200 mg, 0.80 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3의 단계 3-3과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 130 mg(수율 74%)을 얻었다.

[381] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.46 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

[382]

[383] 단계 4-4: (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[384]



[385]

2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 4-3으로부터 수득한 2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-아민(100 mg, 0.46 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2와 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 116 mg(수율 94%)을 얻었다.

[386]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 4H).

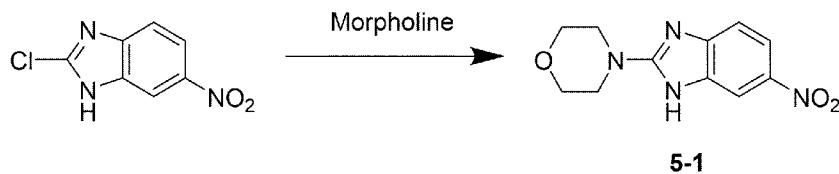
[387]

[388] 실시예 5: (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 5)의 제조

[389]

[390] 단계 5-1: 4-(6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린의 제조

[391]



[392]

2-클로로-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸(500 mg, 2.53 mmol)을 모르폴린(6 mL)에 용해시키고 마이크로파를 조사하여 180°C에서 10분 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면, 증류수와 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고, 유기층을 무수황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 에테르를 이용하여 고체화한 뒤 여과하여 표제 화합물 379 mg(수율 60%)을 얻었다.

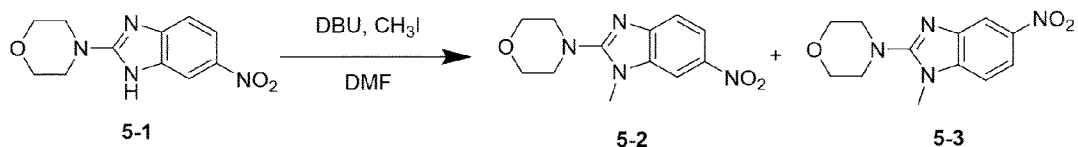
[393]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 4H).

[394]

[395] 단계 5-2: 4-(1-메틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(5-2-1) 및 4-(1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(5-2-2)의 제조

[396]



[397] 상기 단계 5-1로부터 수득한 4-(6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(1 g, 4.03 mmol)과 DBU(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1.84 mL, 12.08 mmol) 및 요오드화메틸(752 μ L, 12.08 mmol)을 디메틸포름아미드에 용해시키고, 마이크로파를 조사하여 180°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면, 증류수와 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 관 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 **5-2-1** 100 mg(수율 9%)과 **5-2-2** 118 mg(수율 11%)을 얻었다.

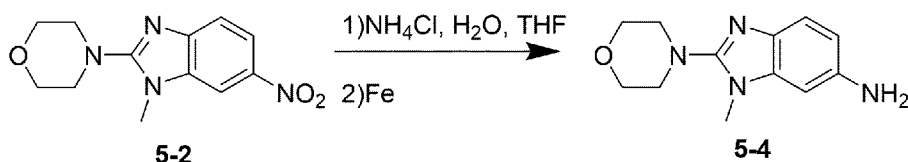
[398] **5-2-1**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 4H),

[399] **5-2-2**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 4H).

[400]

[401] 단계 5-3: 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민의 제조

[402]



[403] 상기 단계 5-2로부터 수득한 4-(1-메틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(80 mg, 0.30 mmol)과 염화암모늄(130 mg, 2.44 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해시켜 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 철(136 mg, 2.44 mmol)을 첨가하고 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면, 여과지로 여과하고 증류수와 에틸아세테이트로 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 관 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 54 mg(수율 76%)을 얻었다.

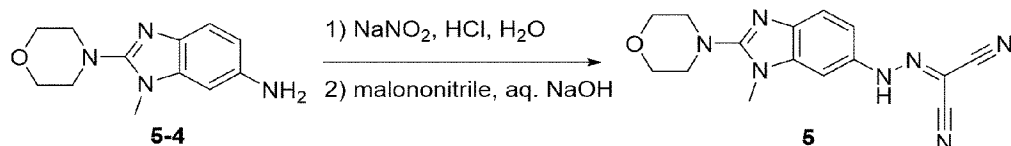
[404] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H).

[405]

[406] 단계 5-4: (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[407]

[408]



[409] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 5-3으로부터 수득한 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민(50 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 50 mg(수율 74%)을 얻었다.

[410] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.34 - 3.31 (m, 4H).

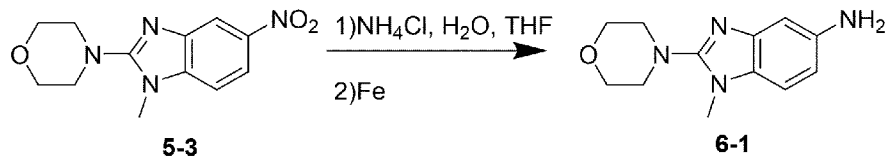
[411]

[412] 실시예 6: (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 6)의 제조

[413]

[414] 단계 6-1: 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민의 제조

[415]



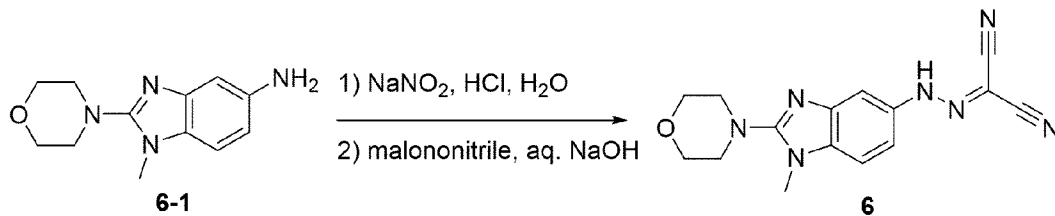
[416] 4-(1-메틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 대신에 상기 실시예 5의 단계 5-2로부터 수득한 4-(1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(40 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 5의 단계 5-3과 동일한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 67 mg(수율 75%)을 얻었다.

[417] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.14 (t, J = 4.7 Hz, 4H).

[418]

[419] 단계 6-2: (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[420]



[421] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 6-1로부터 수득한 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민(50 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 56 mg(수율 88%)을 얻었다.

[422] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (s, 3H).

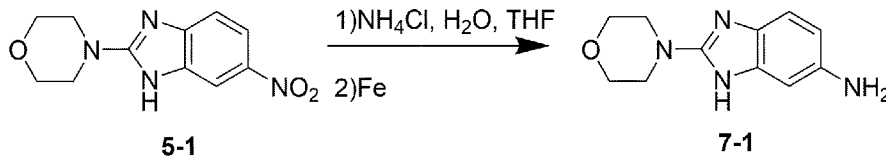
[423]

[424] 실시예 7: (2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 7)의 제조

[425]

[426] 단계 7-1: 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민의 제조

[427]



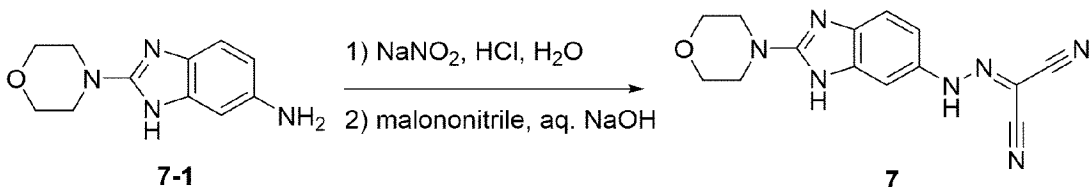
[428] 4-(1-메틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 대신에 상기 실시예 5의 단계 5-2로부터 수득한 4-(1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린(400 mg, 1.61 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 5의 단계 5-3과 동일한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 66 mg(수율 19%)을 얻었다.

[429] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

[430]

[431] 단계 7-2: (2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[432]



[433] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 7-1로부터 수득한 1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민(60 mg, 0.27 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 38 mg(수율 47%)을 얻었다.

[434] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.54 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

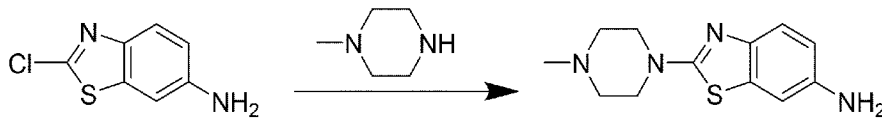
[435]

[436] 실시예 8: (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 8)의 제조

[437]

[438] 단계 8-1: 2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민의 제조

[439]



8-1

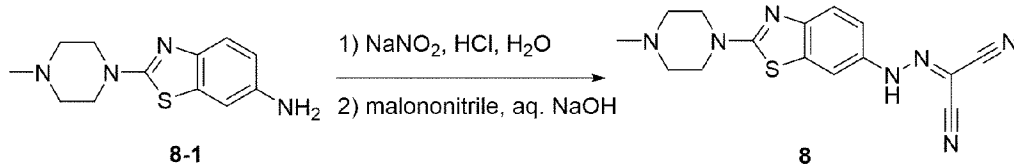
[440] 2-클로로벤조[d]티아졸-6-아민(300 mg, 1.62 mmol)을 1-메틸피페라진(2.2 mL, 19.50 mmol)에 용해시키고 마이크로파를 조사하여 180°C에서 10분 동안 반응시켰다. 이후 증류수를 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반한 뒤 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 에테르로 고체화한 후 여과하여 표제 화합물 179 mg(수율 44%)을 얻었다.

[441] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.41 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

[442]

[443] 단계 8-2: (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[444]



8-1

8

[445] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 8-1로부터 수득한 2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민(100 mg, 0.40 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 103 mg(수율 78%)을 얻었다.

[446] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.77 (s, 3H).

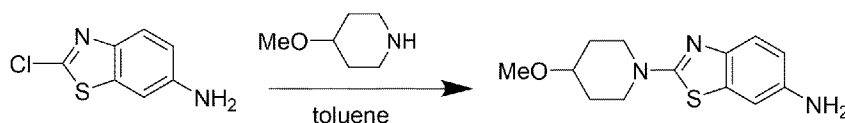
[447]

[448] 실시예 9: (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 9)의 제조

[449]

[450] 단계 9-1: 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민의 제조

[451]



9-1

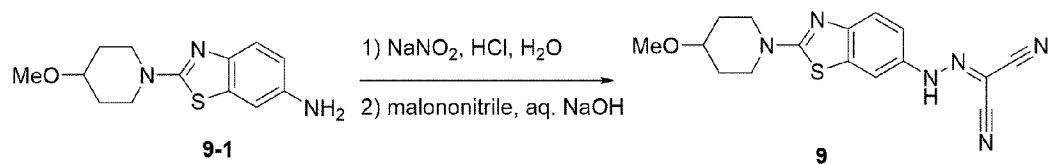
[452] 2-클로로벤조[d]티아졸-6-아민(200 mg, 1.08 mmol)을 톨루엔에 용해시킨 후 4-메톡시피페리딘(1.34 mL, 10.83 mmol)을 첨가하고 마이크로파를 조사하여 180°C에서 30분 동안 반응시켰다. 이후 증류수를 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반한 뒤 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시키고, 관 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 270 mg(수율 95%)을 얻었다.

[453] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.43 (dq, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 1.50 (qd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 2H)

[454]

[455] 단계 9-2: (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[456]



[457] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 9-1로부터 수득한 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민(200 mg, 0.76 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 34 mg(수율 13%)을 얻었다.

[458] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.09 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.69 (dt, *J* = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 2.82 (dd, *J* = 12.7, 10.6 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

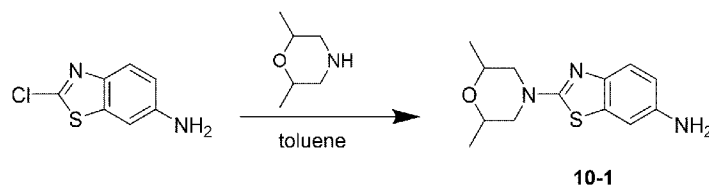
[459]

[460] 실시예 10: (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 10)의 제조

[461]

[462] 단계 10-1: 2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민의 제조

[463]



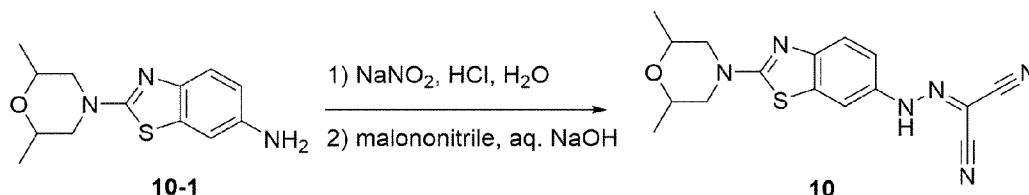
[464] 4-메톡시피페리딘 대신에 2,6-디메틸모르폴린(1.33 mL, 10.83 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 9의 단계 9-1과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 175 mg(수율 60%)을 얻었다.

[465] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 12.5, 10.5$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

[466]

[467] 단계 10-2: (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[468]



[469] 2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-아민 대신에 상기 단계 10-1로부터 수득한 2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민(100 mg, 0.54 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1-2과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 81 mg(수율 44%)을 얻었다.

[470] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.09 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.24 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.69 (td, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H), 2.82 (dd, $J = 12.7, 10.6$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

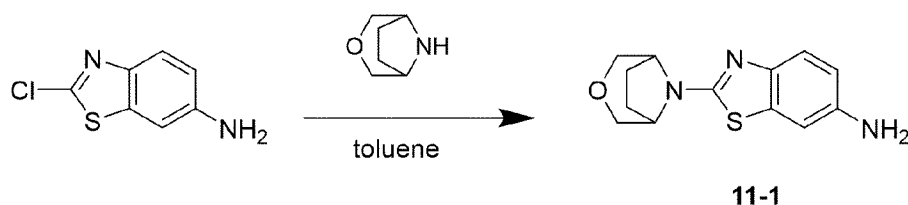
[471]

[472] 실시예 11: (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 11)의 제조

[473]

[474] 단계 11-1: 2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-아민의 제조

[475]

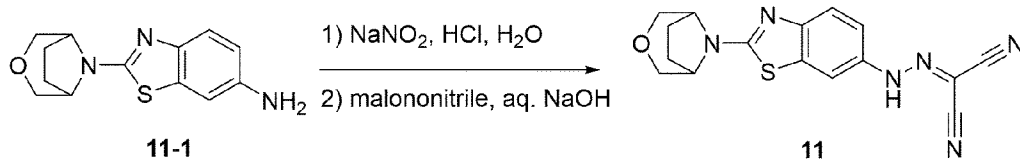


[476] 4-메톡시피페리딘 대신에 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(613 mg, 0.54 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 9의 단계 9-1과 유사한 방법으로 반응시켜, 표제 화합물 262 mg(수율 91%)을 얻었다.

[477] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 4H), 2.10 (s, 4H).

[478] 단계 11-2: N-(2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 11)의 제조

[479]



[480]

[481] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-아민 (150 mg, 0.57 mmol), 아질산나트륨 (59 mg, 0.86 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.7 mL, 1.72 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (76 mg, 1.15 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 90 mg (수율 46%)을 얻었다.

[482] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.32 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.00 (s, 4H).

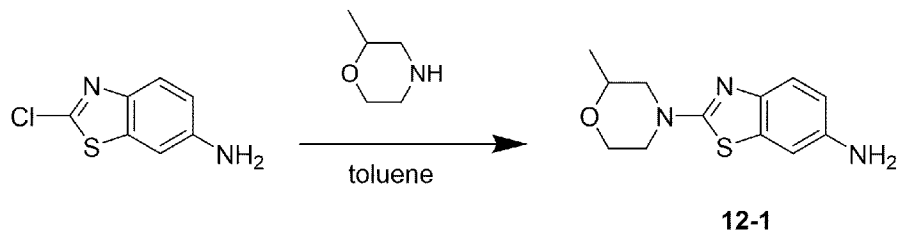
[483]

[484]

[485] 실시예 12: N-(2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시 아나이드 (화합물 12)의 제조

[486] 단계 12-1 : 2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민 (화합물 12-1)의 제조

[487]



[488]

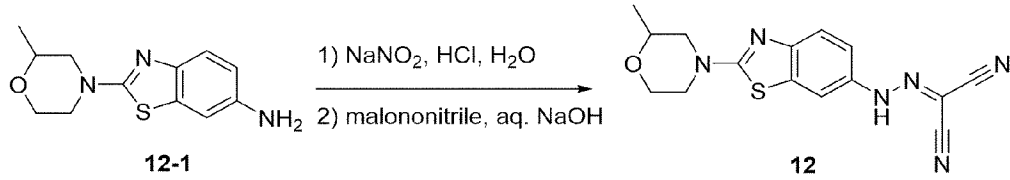
[489] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (100 mg, 0.54 mmol)을 톨루엔에 용해시킨 후 2-메틸 모르폴린 (0.58 mL, 5.42 mmol)를 첨가하여 상기 표제화합물 84 mg (수율 62%)을 얻었다.

[490] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 3H), 3.08 (td, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 12.5, 10.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[491]

[492] 단계 12-2 : N-(2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시 아나이드 (화합물 12)의 제조

[493]



[494]

[495]

단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민 (50 mg, 0.20 mmol), 아질산나트륨 (21 mg, 0.30 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.6 mL, 0.60 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (26 mg, 0.40 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 40 mg (수율 60%)을 얻었다.

[496]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*) δ 13.10 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.22 (td, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 12.7, 10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[497]

[498]

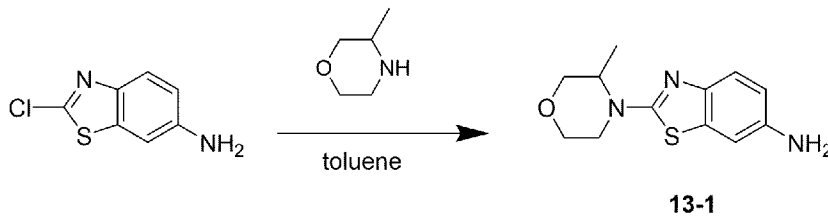
[499]

실시예 13: N-(2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 13)의 제조

[500]

단계 13-1: 2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민 (화합물 13-1)의 제조

[501]



[502]

단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (100 mg, 0.54 mmol)을 톨루엔에 용해시키고 3-메틸모르폴린 (0.57 mL, 5.42 mmol)를 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 12 시간 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 108 mg (수율 74%)을 얻었다.

[503]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*) δ 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.68 - 6.41 (m, 1H), 4.91 (s, 3H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

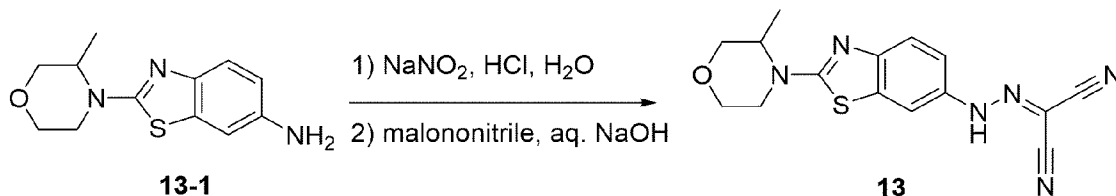
[504]

[505]

[506]

단계 13-2: N-(2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 13)의 제조

[507]



[508]

[509] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-아민 (50 mg, 0.20 mmol), 아질산나트륨 (21 mg, 0.30 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.6 mL, 0.60 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (26 mg, 0.40 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 14 mg (수율 21%)을 얻었다.

[510] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*) δ 13.10 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

[511]

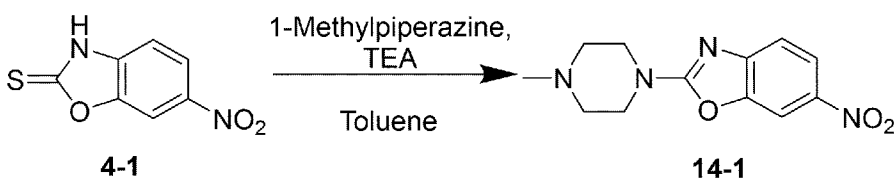
[512]

[513] 실시예 **14**: N-(2-(4-메틸피페라진-1일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 **14**)의 제조

[514]

[515] 단계 14-1 : 2-(4-메틸피페라진-1일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 **14-1**)의 제조

[516]



[517]

[518] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (100 mg, 0.51 mmol), 1-메틸피페라진(85 μL , 0.76 mmol), 트리에틸아민 (213 μL , 1.53 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 89 mg (수율 67%)을 얻었다

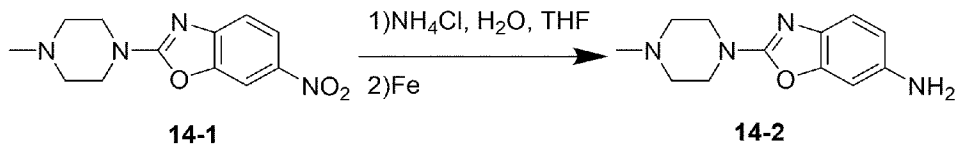
[519] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H).

[520]

[521]

[522] 단계 14-2 : 2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 **14-2**)의 제조

[523]



[524]

[525] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(4-메틸피페라진-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (100 mg, 0.38 mmol)과 염화 암모늄 (163 mg, 3.05 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (170 mg, 3.05 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 45 mg (수율 51%)을 얻었다

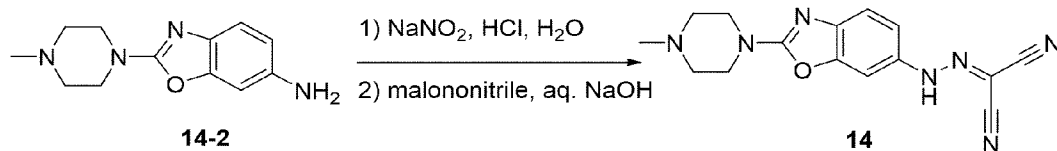
[526] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H).

[527]

[528]

[529] 단계 14-3 : N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 14)의 제조

[530]



[531]

[532] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (30 mg, 0.13 mmol), 아질산나트륨 (13 mg, 0.19 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.4 mL, 0.39 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (17 mg, 0.26 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 36 mg (수율 40%)을 얻었다.

[533] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d$) δ 10.05 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.22 (s, 4H), 2.76 (s, 3H).

[534]

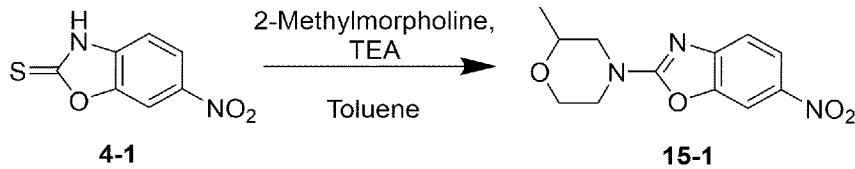
[535]

[536] 실시예 15: N-(2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 15)의 제조

[537]

[538] 단계 15-1 : 2-(2-메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 15-1)의 제조

[539]



[540]

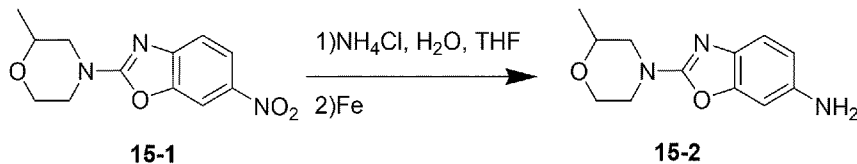
[541] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[*d*]옥사졸-2(3*H*)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 2-메틸모르폴린(247 μ L, 2.29 mmol), 트리에틸아민 (639 μ L, 4.59 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 30분 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 193 mg (수율 72%)을 얻었다.

[542] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.35 (ddd, $J = 13.1, 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.0, 10.6$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[543]

[544] 단계 15-2 : 2-(2-메틸모르폴리노)벤조[*d*]옥사졸-6-아민 (화합물 15-2)의 제조

[545]



[546]

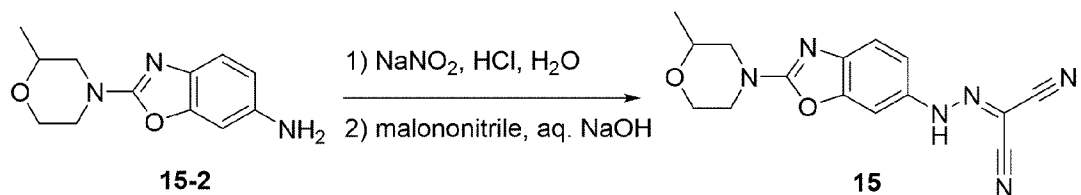
[547] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(2-메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[*d*]옥사졸 (200 mg, 0.95 mmol)과 염화 암모늄 (406 mg, 7.60 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (424 mg, 7.60 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 88 mg (수율 40%)을 얻었다

[548] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 10.9, 6.3, 2.5$ Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.07 (td, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 12.7, 10.4$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[549]

[550] 단계 15-3 : *N*-(2-(2-메틸모르폴리노)벤조[*d*]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 15)의 제조

[551]



[552]

[553] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-아민 (30 mg, 0.13 mmol), 아질산나트륨 (13 mg, 0.19 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.4 mL, 0.39 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (17 mg, 0.26 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 12 mg (수율 30%)을 얻었다.

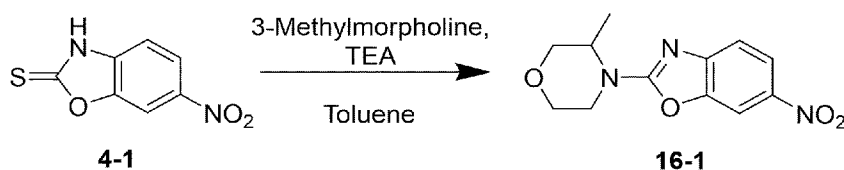
[554] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*) δ 13.08 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 4.15 - 3.76 (m, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 3.20 (td, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 12.8, 10.5$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[555] 실시예 16: : *N*-(2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 16)의 제조

[556]

[557] 단계 16-1 : 2-(3-메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 16-1)의 제조

[558]



[559]

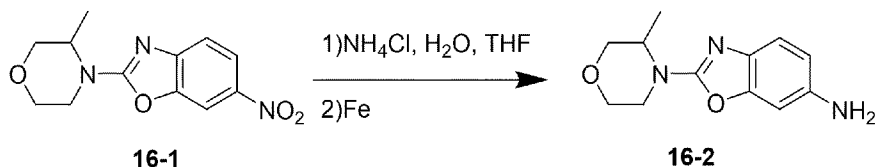
[560] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3*H*)-티온 (200 mg, 1.02 mmol), 3-메틸모르폴린(161 μL , 1.53 mmol), 트리에틸아민 (426 μL , 3.06 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 193 mg (수율 72%)을 얻었다

[561] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[562]

[563] 단계 16-2 : 2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 16-2)의 제조

[564]



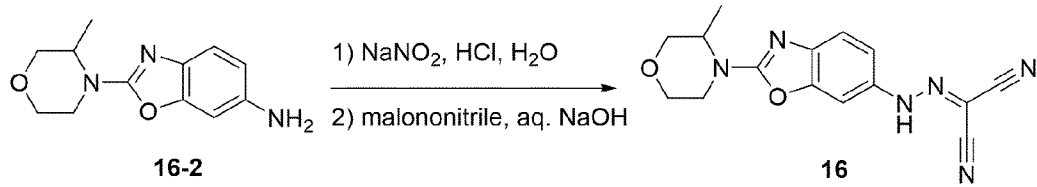
[565]

[566] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(3-메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (100 mg, 0.43 mmol)과 염화 암모늄 (293 mg, 5.47 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (305 mg, 5.47 mmol)을 첨가하고, 용매 제거 후 정제없이 다음단계에 사용하였다.

[567]

[568] 단계 16-3 : *N*-(2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 16)의 제조

[569]



[570]

[571] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-아민 (100 mg, 0.43 mmol), 아질산나트륨 (44 mg, 0.64 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.3 mL, 1.29 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (57 mg, 0.86 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 29 mg (수율 22%)을 얻었다.

[572] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ9.72 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

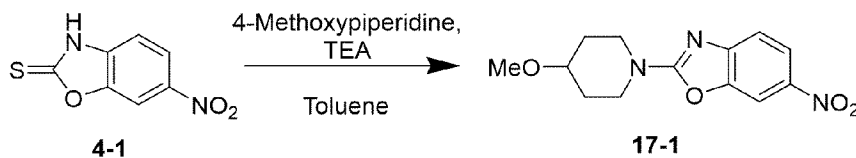
[573]

[574] 실시예 17: N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 17)의 제조

[575]

[576] 단계 17-1 : 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 17-1)의 제조

[577]



[578]

[579] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (200 mg, 1.02 mmol), 3-메톡시피페리딘 (189 μL, 1.53 mmol), 트리에틸아민 (426 μL, 3.06 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 170 mg (수율 60%)을 얻었다

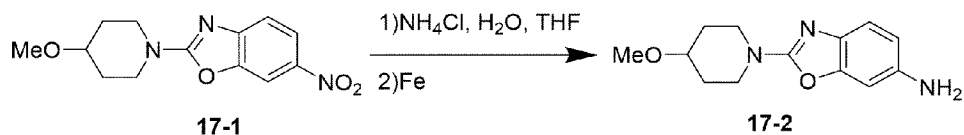
[580] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 11.4, 6.8, 4.0 Hz, 2H), 3.52 (dddd, J = 19.1, 11.5, 8.1, 3.7 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.60 (dtd, J = 12.5, 8.1, 4.0 Hz, 2H).

[581]

[582]

[583] 단계 17-2 : 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 17-2)의 제조

[584]



[585]

[586]

단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (120 mg, 0.51 mmol)과 염화 암모늄 (220 mg, 4.11 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (230 mg, 4.11 mmol)을 통하여 상기 표제 화합물 63 mg (수율 49%)을 얻었다

[587]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 13.1, 6.9, 3.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 8H), 1.96 (ddt, J = 13.9, 7.7, 3.7 Hz, 2H), 1.70 (dtd, J = 12.6, 8.1, 3.9 Hz, 2H).

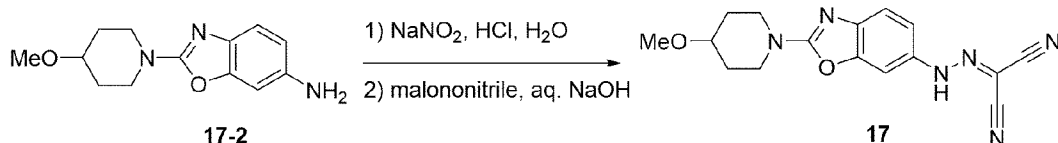
[588]

[589]

[590]

단계 17-3 : N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 17)의 제조

[591]



[592]

[593]

단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (50 mg, 0.20 mmol), 아질산나트륨 (21 mg, 0.30 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.6 mL, 0.61 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (27 mg, 0.40 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 18 mg (수율 28%)을 얻었다.

[594]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.07 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H).

[595]

[596]

[597]

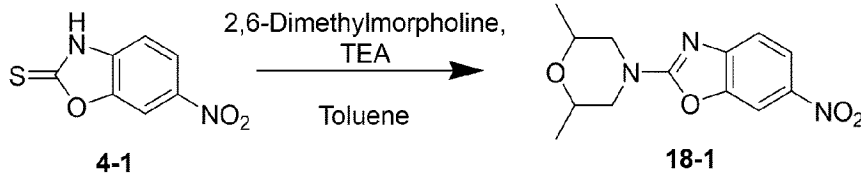
실시예 18: N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[598]

[599]

단계 18-1 : 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 18-1)의 제조

[600]



[601]

[602] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[*d*]옥사졸-2(3*H*)-티온 (200 mg, 1.02 mmol), 2,6-디메틸모르폴린(188 μ L, 1.53 mmol), 트리에틸아민 (426 μ L, 3.06 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 227 mg (수율 80%)을 얻었다

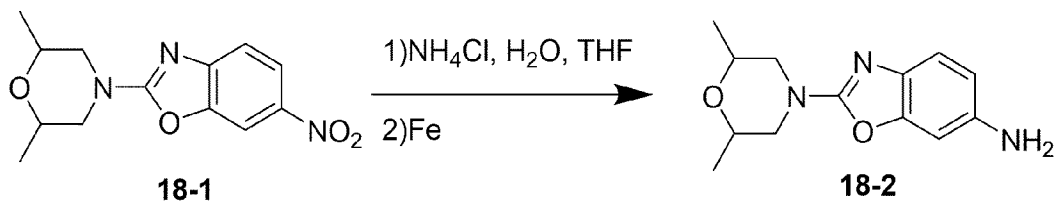
[603] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 13.5, 2.2$ Hz, 2H), 3.74 (dtd, $J = 12.5, 6.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.91 (dd, $J = 13.1, 10.7$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

[604]

[605]

[606] 단계 18-2 : 2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[*d*]옥사졸-6-아민 (화합물 18-2)의 제조

[607]



[608]

[609] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로벤조[*d*]옥사졸 (200 mg, 0.72 mmol)과 염화 암모늄 (309 mg, 5.77 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (322 mg, 5.77 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 54 mg (수율 30%)을 얻었다

[610] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.3, 2.3$ Hz, 2H), 3.73 (dtd, $J = 12.4, 6.2, 2.5$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.78 (dd, $J = 12.9, 10.6$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

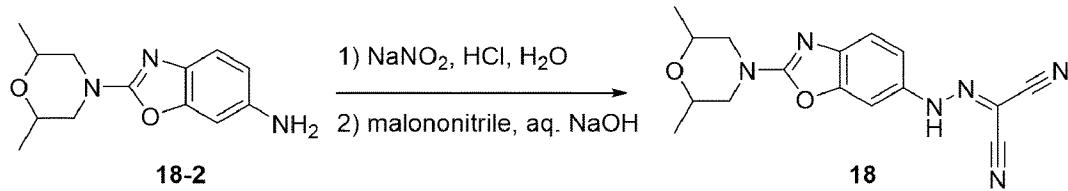
[611]

[612]

[613]

[614] 단계 18-3 : *N*-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[*d*]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 18)의 제조

[615]



[616]

[617] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-아민 (50 mg, 0.20 mmol), 아질산나트륨 (21 mg, 0.30 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.6 mL, 0.61 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (27 mg, 0.40 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 19 mg (수율 29%)을 얻었다.

[618] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ9.76 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 3H), 3.74 (ddp, J = 12.4, 6.1, 3.1, 2.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 13.0, 10.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 8H).

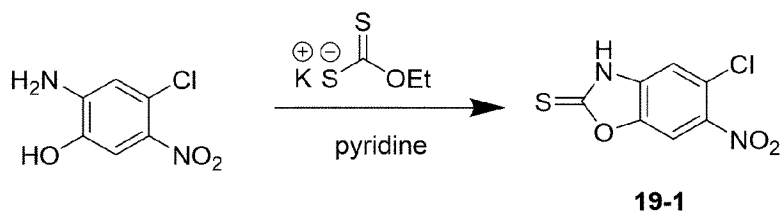
[619]

[620] 실시예 19: N-(5-클로로-2-모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[621]

[622] 단계 19-1: 5-클로로-6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (화합물 19-1)의 제조

[623]



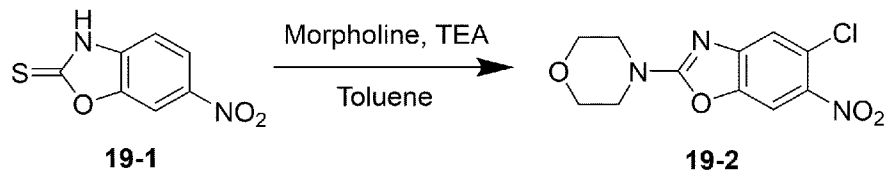
[624]

[625] 2-아미노-4-클로로-5-니트로페놀(200 mg, 1.06 mmol)을 피리딘에 용해하고 칼륨 에틸 잔토게이트 (187 mg, 1.17 mmol)을 첨가하고 120 °C에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결되면 증류수와 아세트산에틸을 이용하여 추출 하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 뒤 여과하였다. 여과액을 감압 농축시킨 후 정제 없이 다음단계에 사용하였다.

[626]

[627] 단계 19-2: 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로벤조[d]옥사졸(화합물 19-2)의 제조

[628]



[629]

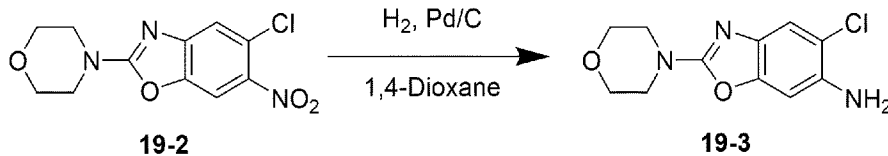
[630] 단계 3-2와 같은 방법으로, 5-클로로-6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (100 mg, 0.43 mmol), 모르폴린(56 μ L, 0.65 mmol), 트리에틸아민 (181 μ L, 1.30 mmol) 과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 30 mg (수율 24%)을 얻었다

[631] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 4H), 3.69 - 3.67 (m, 4H).

[632]

[633] 단계 19-3 : 5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 19-3)의 제조

[634]



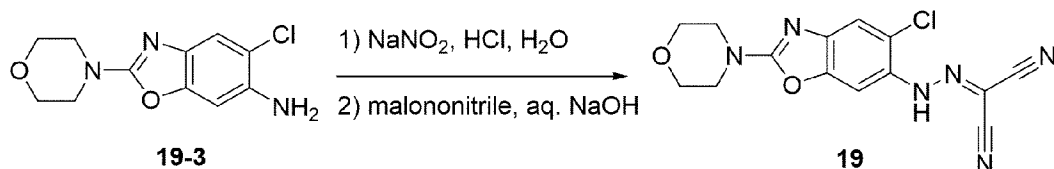
[635]

[636] 단계 3-3-과 같은 방법으로, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로벤조[d]옥사졸 (50 mg, 0.18 mmol)과 10% Pd/C (37 mg, 0.03 mmol)을 1,4-디옥산에 용해하고, 수소를 통해 상기 표제 화합물을 정제없이 다음단계에 사용하였다.

[637]

[638] 단계 19-4 : N-(5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 19)의 제조

[639]



[640]

[641] 단계 1-2와 같은 방법으로, 5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-아민 (30 mg, 0.12 mmol), 아질산나트륨 (12 mg, 0.18 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.3 mL, 0.35 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (16 mg, 0.24 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 11 mg (수율 27%)을 얻었다.

[642] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.10 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.83 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.71 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H).

[643]

[644]

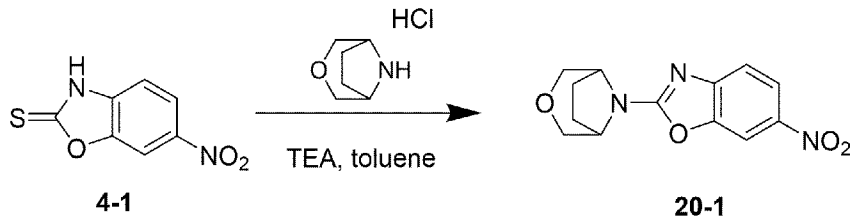
[645]

[646] 실시예 20: N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[647]

[648] 단계 20-1 : 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 20-1)의 제조

[649]



[650]

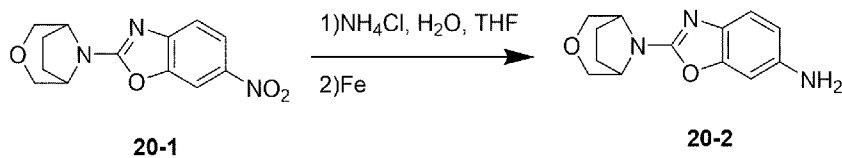
[651] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (1 g, 5.10 mmol), 3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염(1.14 g, 7.65 mmol), 트리에틸아민 (2.13 mL, 15.29 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 799 mg (수율 57%)을 얻었다

[652] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.20 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 4.6, 2.2$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 4H).

[653]

[654] 단계 20-2 : 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 20-2)의 제조

[655]



[656]

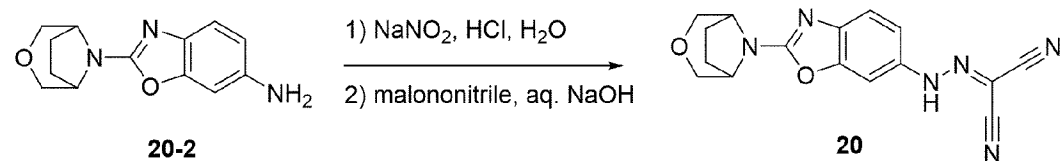
[657] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (750 mg, 2.72 mmol)과 염화 암모늄 (1.17 g, 21.80 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (1.22 g, 21.80 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 241 mg (수율 36%)을 얻었다

[658] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 10.8$ Hz, 5H), 2.13 - 2.02 (m, 4H).

[659]

[660] 단계 20-3 : N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 20)의 제조

[661]



[662]

[663] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (230 mg, 0.94 mmol), 아질산나트륨 (97 mg, 1.41 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (2.8 mL, 2.81 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (124 mg, 1.88 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 235 mg (수율 78%)을 얻었다.

[664] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.72 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 2.2 Hz, 4H).

[665]

[666]

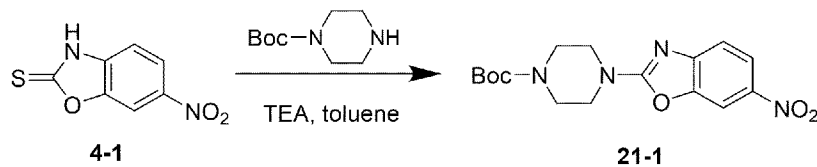
[667]

[668] 실시예 21: *tert*-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[669]

[670] 단계 21-1: *tert*-부틸 4-(6-니트로벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 21-1)의 제조

[671]



[672]

[673] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 1-Boc-피페라진 (427 mg, 2.29 mmol), 트리에틸아민 (639 μL , 4.59 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 246 mg (수율 53%)을 얻었다

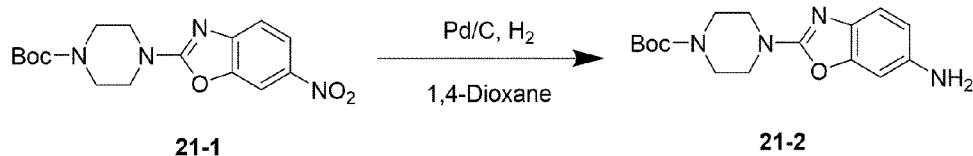
[674] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.19 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 4H), 3.61 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

[675]

[676]

[677] 단계 21-2: *tert*-부틸 4-(6-아미노벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 21-2)의 제조

[678]



[679]

[680] 단계 3-3과 같은 방법으로 *tert*-부틸 4-(6-니트로벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.29 mmol)과 10% Pd/C (61 mg, 0.06 mmol)을 1,4-디옥산에 용해하고, 수소를 통해 상기 표제 화합물 43 mg (수율 47%)을 얻었다

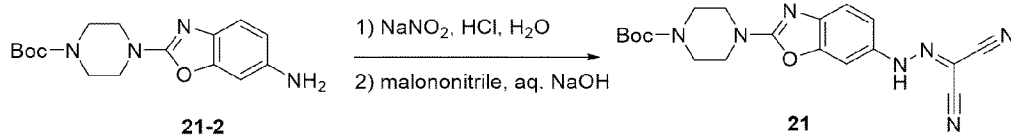
[681] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 10H), 1.49 (s, 9H).

[682]

[683]

[684] 단계 21-3 : *tert*-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 21)의 제조

[685]



[686]

[687] 단계 1-2와 같은 방법으로, *tert*-부틸 4-(6-아미노벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.09 mmol), 아질산나트륨 (10 mg, 0.14 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.3 mL, 0.28 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (12 mg, 0.19 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 36 mg (수율 96%)을 얻었다.

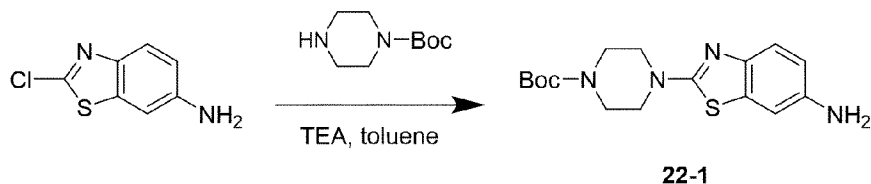
[688] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ9.79 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 4H), 3.59 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

[689]

[690] 실시예 22: *tert*-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[691] 단계 22-1 : *tert*-부틸 4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 22-1)의 제조

[692]



[693]

[694] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (200 mg, 1.08 mmol), 1-Boc-피페라진 (403 mg, 2.17 mmol), 트리에틸아민 (453 μL, 3.20 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 223 mg (수율 62%)을 얻었다

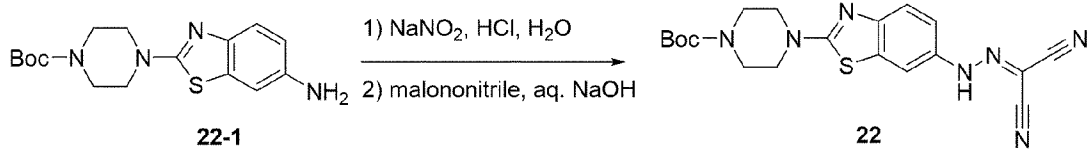
[695] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 10H), 1.48 (s, 9H).

[696]

[697]

[698] 단계 22-2 : *tert*-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 22)의 제조

[699]



[700]

[701] 단계 1-2와 같은 방법으로, *tert*-부틸 4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.60 mmol), 아질산나트륨 (62 mg, 0.90 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.8 mL, 1.79 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (79 mg, 1.20 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 24 mg (수율 98%)을 얻었다.

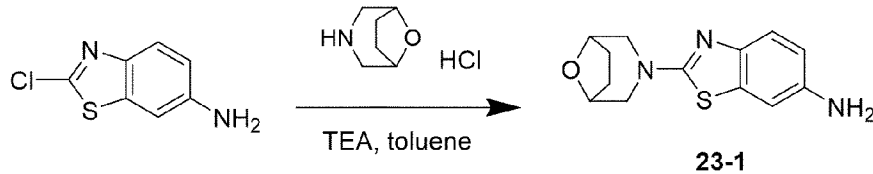
[702] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ9.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 8H), 1.49 (s, 8H).

[703]

[704] 실시예 23: N-(2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[705] 단계 23-1 : 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-아민 (화합물 23-1)의 제조

[706]



[707] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (200 mg, 1.08 mmol), 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염(324 mg, 2.17 mmol), 트리에틸아민 (453 μL, 3.25 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 110 mg (수율 39%)을 얻었다

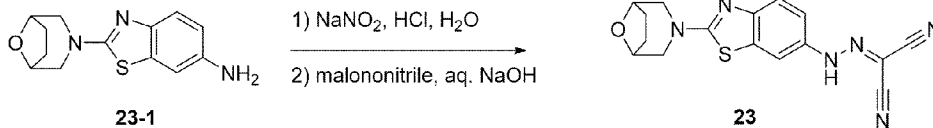
[708] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 4H).

[709]

[710]

[711] 단계 23-2 : N-(2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 23)의 제조

[712]



[713]

[714]

단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-아민 (100 mg, 0.38 mmol), 아질산나트륨 (40 mg, 0.57 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.1 mL, 1.15 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (51 mg, 0.76 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 117 mg (수율 91%)을 얻었다.

[715]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ13.11 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 4.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.68 (m, 4H).

[716]

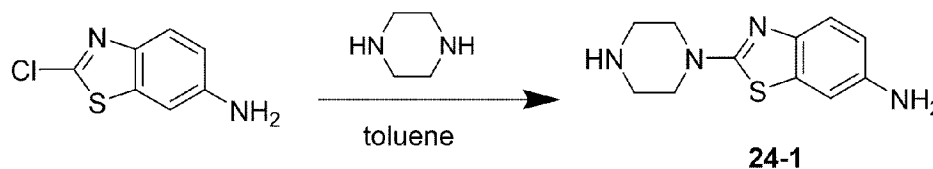
[717]

실시예 24: N-(2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[718]

단계 24-1 : 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민(화합물 24-1)의 제조

[719]



[720]

단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (200 mg, 1.08 mmol), 피페라진(187 mg, 2.17 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 90 mg (수율 35%)을 얻었다

[721]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 6H), 3.03 - 2.93 (m, 4H).

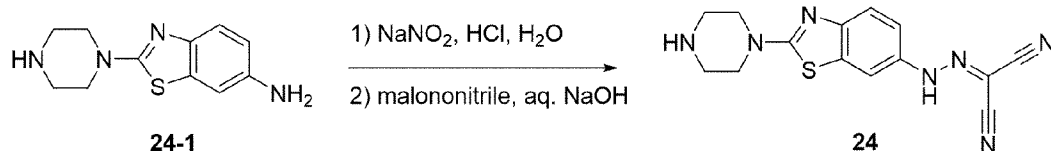
[722]

[723]

[724]

단계 24-2 : N-(2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 24)의 제조

[725]



[726]

[727]

단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민 (100 mg, 0.43 mmol), 아질산나트륨 (44 mg, 0.64 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.3 mL, 1.28

mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (56 mg, 0.85 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 42 mg (수율 31%)을 얻었다.

[728] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.76 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 6.3, 4.5$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 2H).

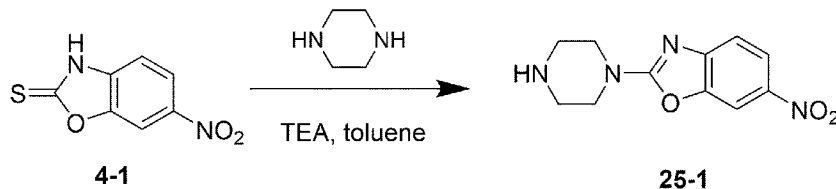
[729]

[730] 실시예 25: N-(2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[731]

[732] 단계 25-1 : 6-니트로-2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸 (화합물 25-1)의 제조

[733]



[734]

[735] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 피페라진 (198 mg, 2.29 mmol), 트리에틸아민 (639 μL , 4.59 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 124 mg (수율 33%)을 얻었다

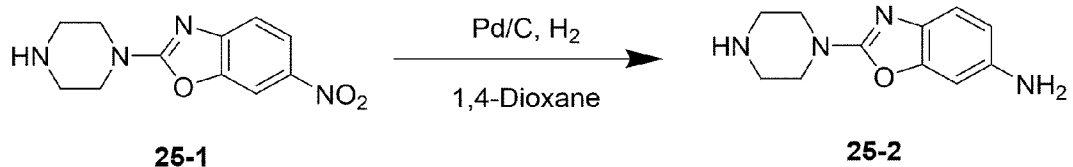
[736] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.65 (s, 2H).

[737]

[738]

[739] 단계 25-2 : 2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 25-2)의 제조

[740]



[741]

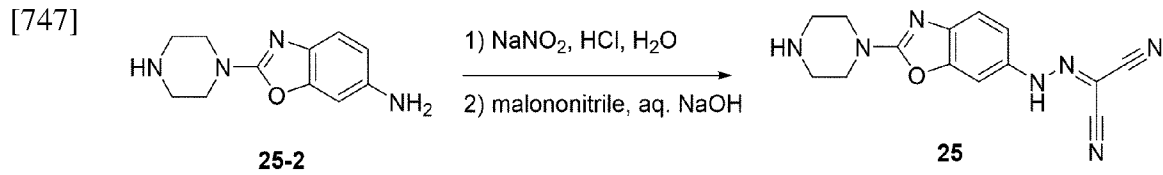
[742] 단계 3-3과 같은 방법으로 6-니트로-2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸(100 mg, 0.40 mmol)과 10% Pd/C (86 mg, 0.08 mmol)을 1,4-디옥산에 용해하고, 수소를 통해 상기 표제 화합물 50 mg (수율 57%)을 얻었다

[743] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.05 - 2.89 (m, 4H).

[744]

[745]

[746] 단계 25-3 : *N*-(2-(피페라진-1-일)벤조[*d*]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 25**)의 제조



[748]

[749] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(피페라진-1-일)벤조[*d*]옥사졸-6-아민 (50 mg, 0.23 mmol), 아질산나트륨 (24 mg, 0.34 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.7 mL, 0.69 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노다이트릴 (30 mg, 0.46 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 14 mg (수율 20%)을 얻었다.

[750] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.90 (q, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.68 (dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 2H).

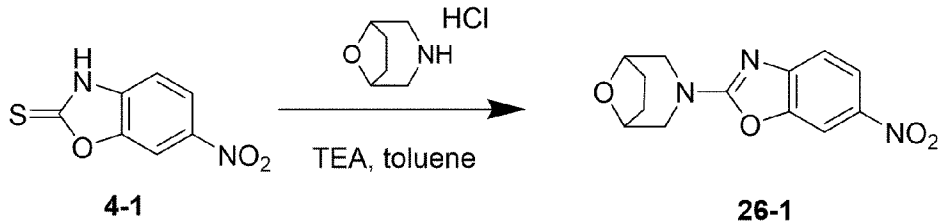
[751]

[752] 실시예 26: *N*-(2-(피페라진-1-일)벤조[*d*]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[753]

[754] 단계 25-1 : 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-니트로벤조[*d*]옥사졸 (**화합물 25-1**)의 제조

[755]



[756]

[757] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[*d*]옥사졸-2(3*H*)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염 (343 mg, 2.29 mmol), 트리에틸아민 (639 μL, 4.59 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 142 mg (수율 34%)을 얻었다

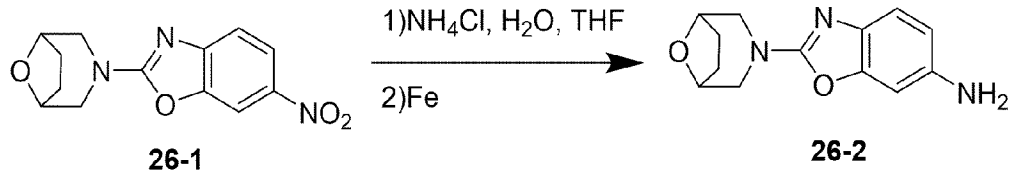
[758] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.19 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H).

[759]

[760]

[761] 단계 26-2 : 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[*d*]옥사졸-6-아민 (**화합물 26-2**)의 제조

[762]



[763]

[764] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (120 mg, 0.44 mmol)과 염화 암모늄 (187 mg, 3.49 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (195 mg, 3.49 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 33 mg (수율 30%)을 얻었다

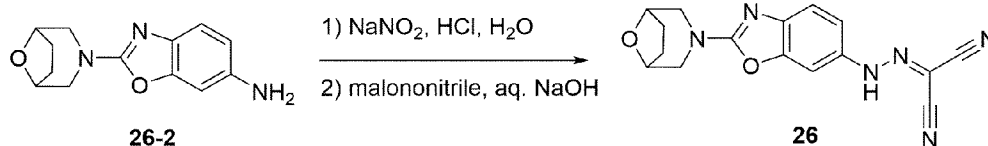
[765] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, 2H), 2.15 - 1.75 (m, 4H).

[766]

[767]

[768] 단계 26-3 : N-(2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 26)의 제조

[769]



[770]

[771] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (20 mg, 0.08 mmol), 아질산나트륨 (8 mg, 0.12 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.2 mL, 0.24 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (11 mg, 0.16 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 6 mg (수율 24%)을 얻었다.

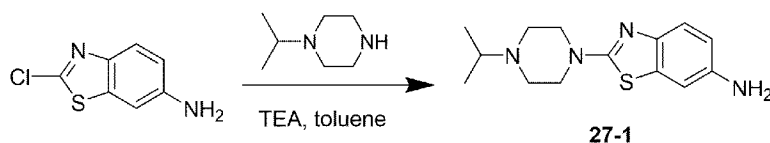
[772] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 1.98 - 1.65 (m, 6H).

[773]

[774] 실시예 27: N-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[775] 단계 27-1 : 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민(화합물 27-1)의 제조

[776]



[777] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (200 mg, 1.08 mmol), 1-이소프로필 피페라진 (310 μ L, 2.17 mmol), 트리에틸아민(249 μ L, 3.25 mmol) 과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 238 mg (수율 79%)을 얻었다

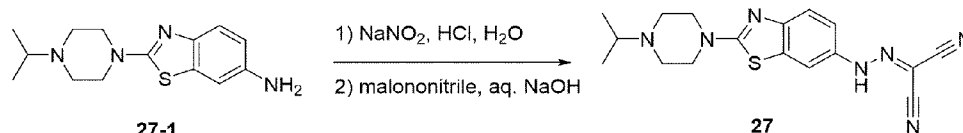
[778] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 6H), 2.75 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[779]

[780]

[781] 단계 27-2 : *N*-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 27**)의 제조

[782]



[783]

[784] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-아민 (200 mg, 0.72 mmol), 아질산나트륨 (75 mg, 1.08 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (2.2 mL, 2.17 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (96 mg, 1.45 mmol) 과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 51 mg (수율 20%)을 얻었다.

[785] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.78 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

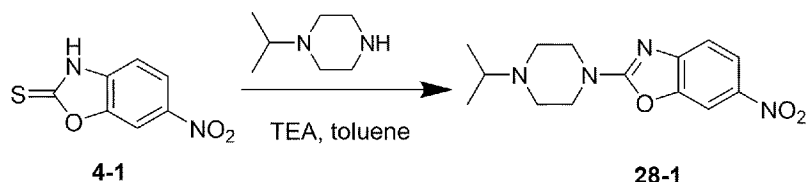
[786]

[787] 실시예 28: *N*-(2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[788]

[789] 단계 28-1 : 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (**화합물 28-1**)의 제조

[790]



[791]

[792] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 1-이소프로필 피페라진 (328 μ L, 2.29 mmol), 트리에틸아민 (351 μ L, 4.59 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 267 mg (수율 49%)을 얻었다

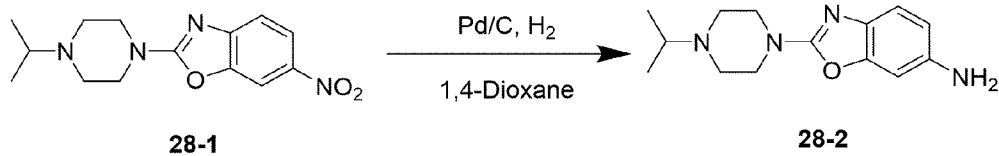
[793] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.18 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (t, 4H), 2.80 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.66 (t, 4H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[794]

[795]

[796] 단계 28-2 : 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 28-2)의 제조

[797]



[798]

[799] 단계 3-3과 같은 방법으로 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (200 mg, 0.69 mmol)과 10% Pd/C (147 mg, 0.14 mmol)을 1,4-디옥산에 용해하고, 수소를 통해 상기 표제 화합물 148 mg (수율 82%)을 얻었다

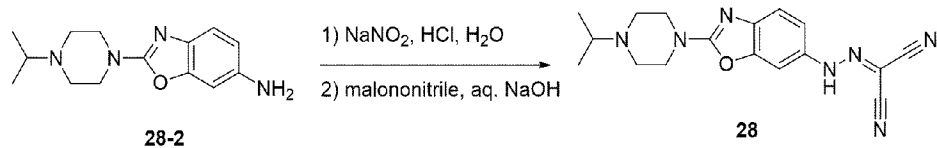
[800] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.75 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[801]

[802]

[803] 단계 28-3 : *N*-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 28)의 제조

[804]



[805]

[806] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (100 mg, 0.38 mmol), 아질산나트륨 (40 mg, 0.58 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.1 mL, 1.15 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (51 mg, 0.77 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제 화합물 123 mg (수율 95%)을 얻었다.

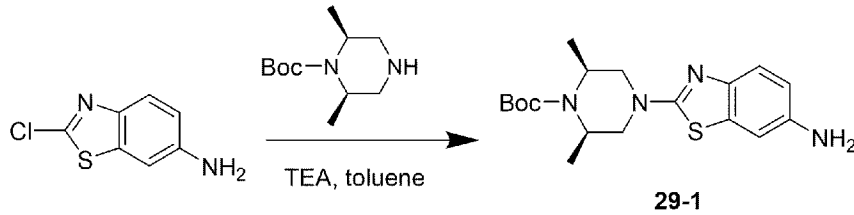
[807] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 4H), 2.85 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[808]

[809] 실시예 29: *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[810] 단계 29-1 : *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 29-1)의 제조

[811]



[812] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (300 mg, 1.62 mmol), *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (696 mg, 3.25 mmol), 트리에틸아민(679 μ L, 4.87 mmol) 과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 76 mg (수율 13%)을 얻었다

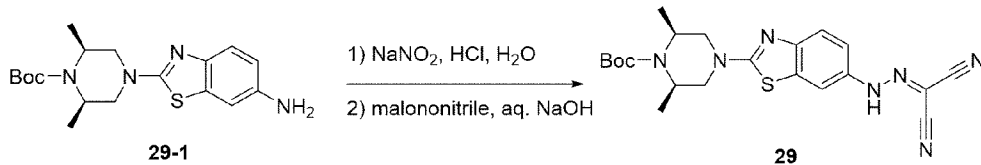
[813] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.15 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.22 (dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 8H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

[814]

[815]

[816] 단계 29-2 : *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라진일)벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 29)의 제조

[817]



[818]

[819] 단계 1-2와 같은 방법으로, *tert*-부틸 (2*S*,6*R*)-4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.17 mmol), 아질산나트륨 (17 mg, 0.25 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.5 mL, 0.50 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (22 mg, 0.33 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 61 mg (수율 84%)을 얻었다.

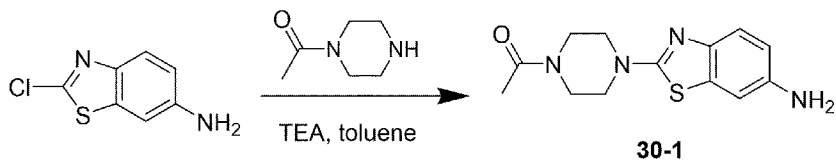
[820] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[821]

[822] 실시예 30: N-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[823] 단계 30-1 : 1-(4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (화합물 30-1)의 제조

[824]



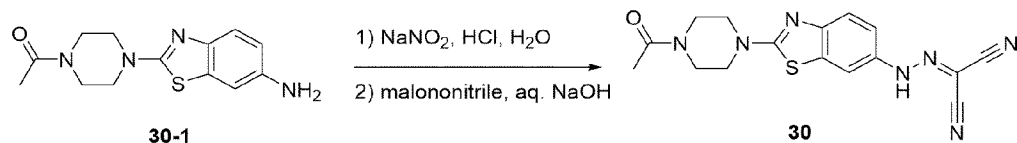
[825] 단계 9-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-벤조티아졸아민 (200 mg, 1.08 mmol), 1-아세틸 피페라진 (278 mg, 2.17 mmol), 트리에틸아민(453 μ L, 3.25 mmol) 과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 208 mg (수율 69%)을 얻었다

[826] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 8H), 2.15 (s, 3H).

[827]

[828] 단계 30-2 : *N*-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 30**)의 제조

[829]



[830]

[831] 단계 1-2와 같은 방법으로, 1-(4-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (180 mg, 0.65 mmol), 아질산나트륨 (67 mg, 0.98 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (2.0 mL, 1.95 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (86 mg, 1.30 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 117 mg (수율 51%)을 얻었다.

[832] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 8H), 2.06 (s, 3H).

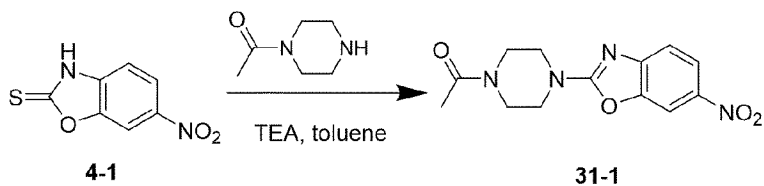
[833]

[834] 실시예 31: *N*-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[835]

[836] 단계 31-1 : 1-(4-(6-니트로벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (**화합물 31-1**)의 제조

[837]



[838]

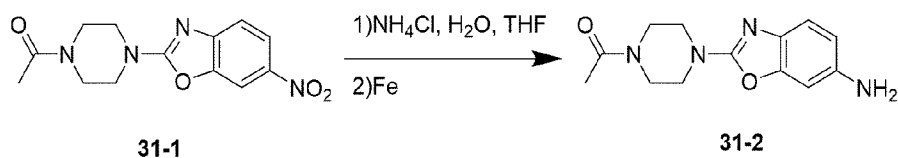
[839] 단계 9-1과 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 1-아세틸 피페라진 (392 mg, 3.06 mmol), 트리에틸아민 (639 μ L, 4.59 mmol)과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 153 mg (수율 34%)을 얻었다

[840] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 6H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[841]

[842] 단계 31-2 : 1-(4-(6-아미노벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (화합물 31-2)의 제조

[843]



[844]

[845] 단계 5-3과 같은 방법으로, 1-(4-(6-니트로벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (120 mg, 0.41 mmol)과 염화 암모늄 (177 mg, 3.31 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (185 mg, 3.31 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 33 mg (수율 31%)을 얻었다

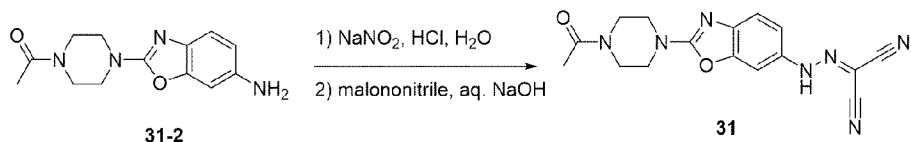
[846] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.63 - 3.40 (m, 8H), 2.05 (s, 3H).

[847]

[848]

[849] 단계 31-3 : N-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 31)의 제조

[850]



[851]

[852] 단계 1-2와 같은 방법으로, 1-(4-(6-아미노벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (20 mg, 0.08 mmol), 아질산나트륨 (8 mg, 0.12 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.2 mL, 0.23 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (10 mg, 0.15 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 25 mg (수율 98%)을 얻었다.

[853] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.12 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 6H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[854]

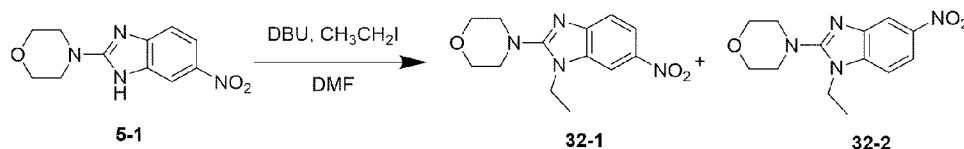
[855] 실시예 32: N-(1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(화합물 32)의 제조

[856] 단계 32-1: 4-(1-에틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 (화합물 32-1)

[857] 4-(1-에틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 (화합물 32-2)

[858]

[859]



[860]

[861] 단계 5-1과 같은 방법으로, 4-(6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 (200 mg, 0.81 mmol), DBU (361 μ L, 2.42mmol), 아이오딘화 에틸 (194 μ L, 2.42 mmol)과 디메틸포름아미드를 통해 상기 표제화합물(32-1) 43 mg (수율 19%)과 상기 표제화합물 (32-2) 30 mg (수율 14%) 를 얻었다.

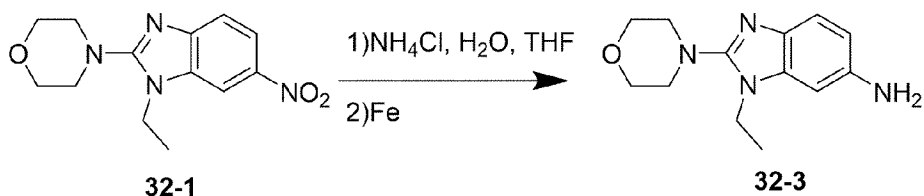
[862] 화합물 32-1: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[863] 화합물 32-2: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.40 - 3.34 (m, 4H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[864]

[865] 단계 32-2: 1-에틸-2-모포리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민 (화합물 32-3)의 제조

[866]



[867]

[868] 단계 5-3과 같은 방법으로, 4-(1-에틸-6-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)모르폴린 (70 mg, 0.25 mmol) 과 염화 암모늄 (108 mg, 2.03 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (113 mg, 2.03 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 34 mg (수율 54%)을 얻었다

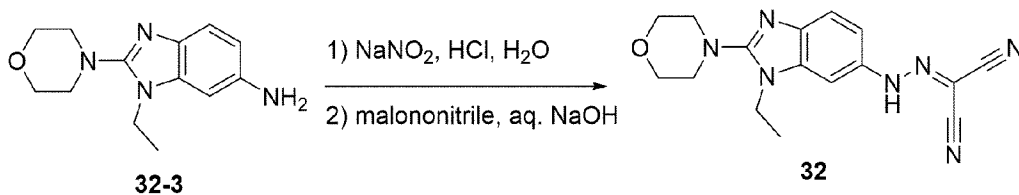
[869] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[870]

[871]

[872] 단계 32-3 : *N*-(1-에틸-2-모르폴리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 32)의 제조

[873]



[874]

[875] 단계 1-2와 같은 방법으로, 1-에틸-2-모포리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-아민 (30 mg, 0.12 mmol), 아질산나트륨 (13 mg, 0.18 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.4 mL, 0.36 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (16 mg, 0.24 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 22 mg (수율 55%)을 얻었다.

[876] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ13.15 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[877]

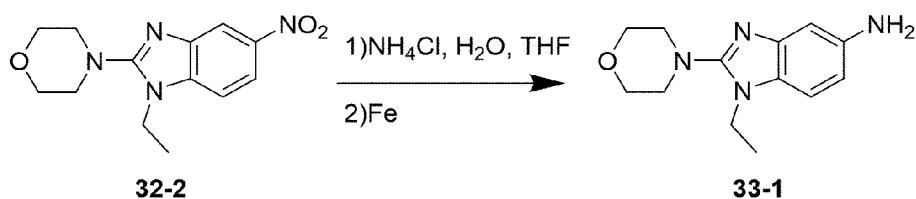
[878]

[879] 실시예 33: *N*-(1-에틸-2-모르폴리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 33)의 제조

[880]

[881] 단계 33-1 : 1-에틸-2-모포리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-아민 (화합물 33-1)의 제조

[882]



[883]

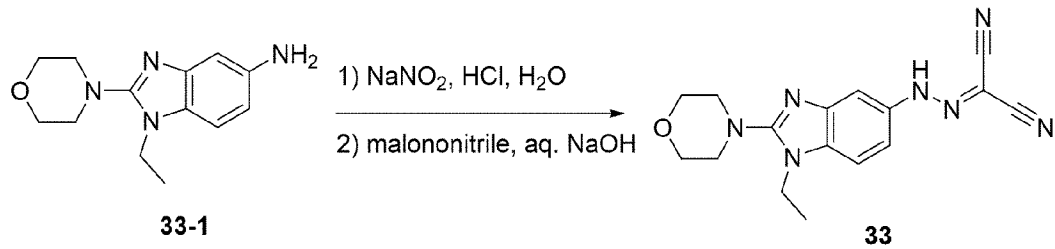
[884] 단계 5-3과 같은 방법으로, 4-(1-에틸-5-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)모르폴린 (80 mg, 0.29 mmol)과 염화 암모늄 (124 mg, 2.32 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (129 mg, 2.32 mmol)을 상기 표제화합물 상기 표제화합물 48 mg (수율 68%)을 얻었다

[885] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[886]

[887] 단계 33-2 : *N*-(1-에틸-2-모르폴리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 33**)의 제조

[888]



[889]

[890] 단계 1-2와 같은 방법으로, 1-에틸-2-모포리노-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-아민 (40 mg, 0.16 mmol), 아질산나트륨 (17 mg, 0.24 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.5 mL, 0.49 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (21 mg, 0.32 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 16 mg (수율 31%)을 얻었다.

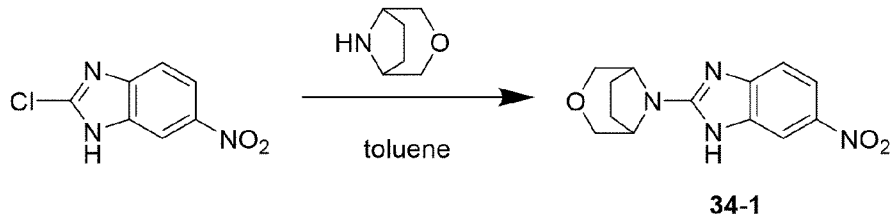
[891] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.06 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.27 (s, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[892]

[893] 실시예 34: *N*-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[894] 단계 34-1: 8-(6-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (**화합물 34-1**)의 제조

[895]



[896]

[897] 단계 5-1과 같은 방법으로, 2-클로로-6-니트로-1*H*-벤조이미다졸 (300 mg, 1.52 mmol), 3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (344 mg, 3.04 mmol) 과 톨루엔을 통해 상기 표제화합물 332 mg (수율 80%)을 얻었다.

[898] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ12.31 - 12.00 (m, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 4H).

[899]

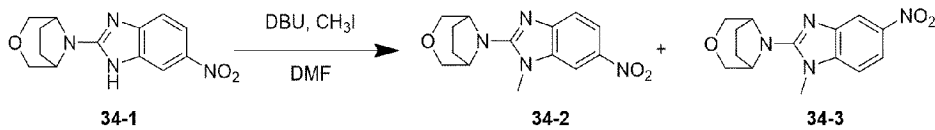
[900] 단계 34-2 :

[901] 8-(1-메틸-6-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (**화합물 34-2**)

[902] 8-(1-메틸-5-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (화합물 **34-3**)

[903]

[904]



[905]

[906] 단계 5-2와 같은 방법으로, 8-(6-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (300 mg, 0.81 mmol), DBU (491 μ L, 3.28 mmol), 아이오딘화 메틸 (204 μ L, 3.28 mmol)과 디메틸포름아미드를 통해 상기 표제화합물(34-2) 118 mg (수율 37%)과 상기 표제화합물 (34-3) 66 mg (수율 21%) 를 얻었다.

[907] 화합물 **34-2**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 5H), 2.14 (s, 4H).

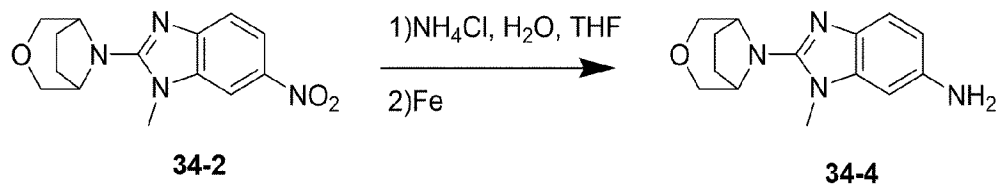
[908] 화합물 **34-3**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 5H), 2.20 - 2.07 (m, 4H).

[909]

[910]

[911] 단계 34-3 : 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-아민 (화합물 **34-4**)의 제조

[912]



[913]

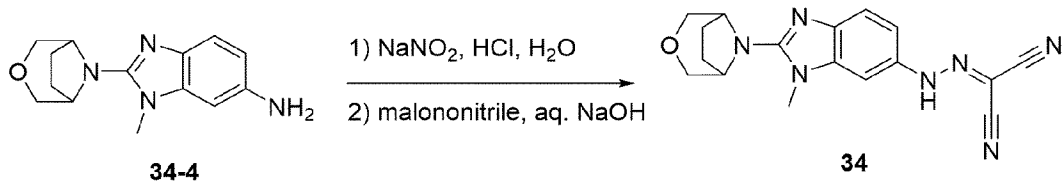
[914] 단계 5-3과 같은 방법으로, 8-(1-메틸-6-니트로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (200 mg, 0.69 mmol) 과 염화 암모늄 (297 mg, 5.55 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (310 mg, 5.55 mmol)을 통하여 상기 표제화합물 170 mg (수율 97%)을 얻었다

[915] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 4H).

[916]

[917] 단계 34-4 : *N*-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 **34**)의 제조

[918]



[919]

[920] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-아민 (100 mg, 0.39 mmol), 아질산나트륨 (40 mg, 0.58 mmol) 과 1.0 M 염산 수용액 (1.2 mL, 1.16 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (51 mg, 0.77 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 82 mg (수율 63%)을 얻었다.

[921] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ13.12 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 4H).

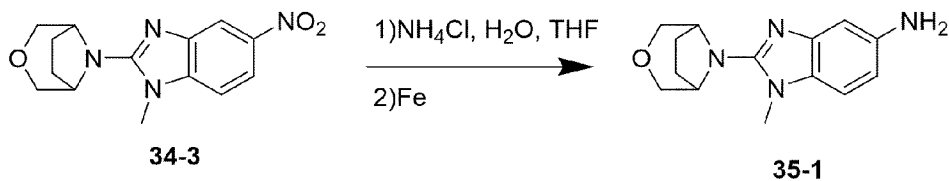
[922]

[923] 실시예 35: N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[924]

[925] 단계 35-1 : 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (화합물 35-1)의 제조

[926]



[927]

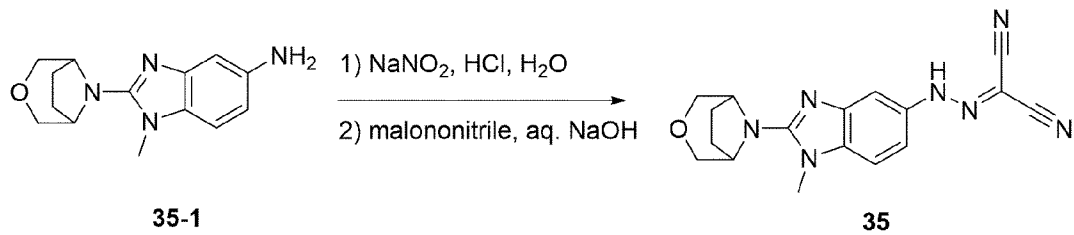
[928] 단계 5-3과 같은 방법으로, 8-(1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 (130 mg, 0.45 mmol)과 염화 암모늄 (193 mg, 3.61 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (201 mg, 3.61 mmol)을 상기 표제화합물 상기 표제화합물 37 mg (수율 32%)을 얻었다

[929] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 4H).

[930]

[931] 단계 35-2 N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 35)의 제조

[932]



[933]

[934] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-아민 (20 mg, 0.08 mmol), 아질산나트륨 (8 mg, 0.12 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.2 mL, 0.23 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (10 mg, 0.15 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 15 mg (수율 57%)을 얻었다.

[935] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H).

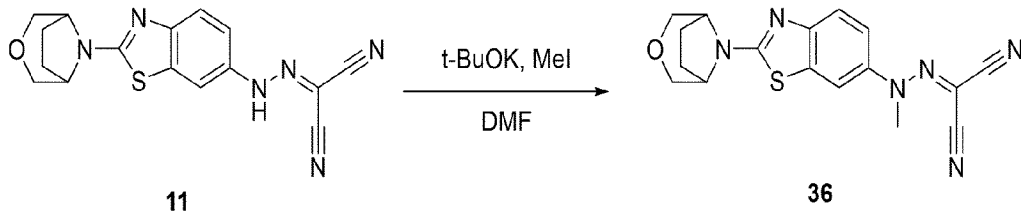
[936]

[937] 실시예 36: N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)-N-메틸카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[938]

[939] 단계 36-1 : N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)-N-메틸카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[940]



[941]

[942] 질소 하에서 N-(2-(3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (30 mg, 0.09 mmol)을 디메틸포름아마이드 용매에 용해시킨 후 상온에서 칼륨 텀트-부톡사이드 (15 mg, 0.13 mmol)을 첨가한 후 아이오도메테인 (28 μL, 0.44 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 4 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 증류수와 아세트산에틸을 이용하여 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피를 통하여 상기 표제화합물 8 mg (수율 26%)을 얻었다.

[943] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 4H).

[944]

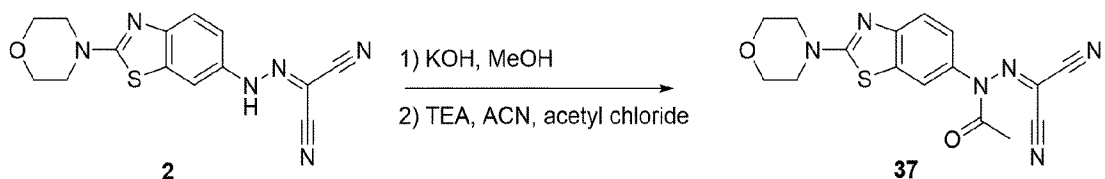
[945]

[946] 실시예 37: N-아세틸-N-(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[947]

[948] 단계 37-1: N-아세틸-N-(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[949]



[950]

[951] N-(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (150 mg, 0.48 mmol), 수산화 칼륨 (30 mg, 0.53 mmol) 을 메탄올에 용해시킨 후 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결된 후, 용매를 감압 농축시키고, 에테르를 이용하여 고체화하였다. 생성된 고체 (170 mg, 0.48 mmol), 트리에틸아민 (34 μL , 0.24 mmol) 을 아세트니트릴 용매에 용해시킨 후, 염화 아세틸 (86 μL , 1.21 mmol) 을 첨가하고 상온에서 4시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 증류수와 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시킨 후, 에테르를 이용하여 고체화하여 여과하였다. 여과액을 다시 감압 농축시킨 후, 헥세인을 이용하여 고체화하여 상기 표제 화합물 64 mg (수율 17%)을 얻었다

[952] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.67 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H).

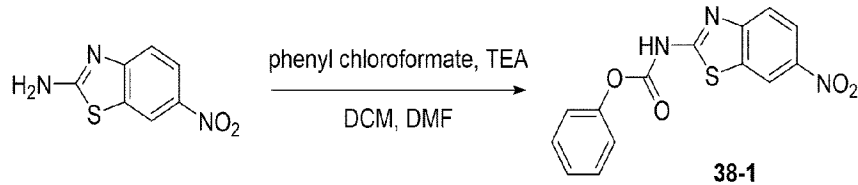
[953]

[954] 실시예 38: N-(2-(모르폴린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[955]

[956] 단계 38-1: 페닐(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트의 제조

[957]



[958]

[959]

2-아미노-6-니트로벤조티아졸 (500 mg, 2.56 mmol)과 트리에틸아민 (1.07 mL, 7.68 mmol)을 디클로로메탄과 디메틸포름아마이드 용매에 용해 시킨 후 페닐 클로로포르메이트 (386 μ L, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 생성된 고체를 여과하여 상기 표제화합물 802 mg (수율 99%)을 얻었다.

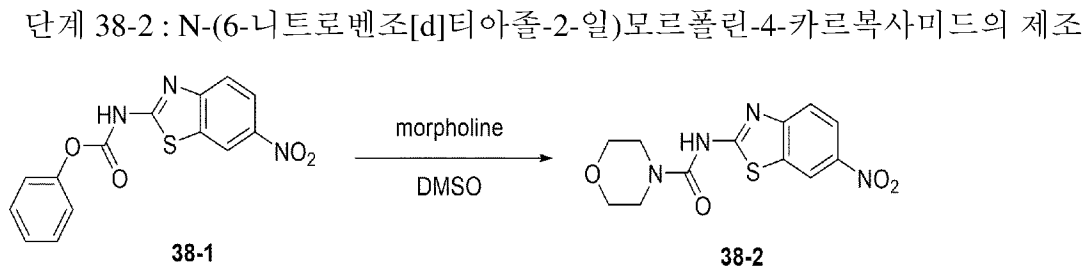
[960]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H).

[961]

[962]

[963]



[964]

[965]

페닐(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트 (200 mg, 0.63 mmol)을 디메틸설폭사이드용매에 용해 시킨 후 모르폴린(277 μ L, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 탄산수소나트륨 수용액과 아세트산에틸을 이용하여 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피를 통하여 상기 표제화합물 66 mg (수율 34%)을 얻었다.

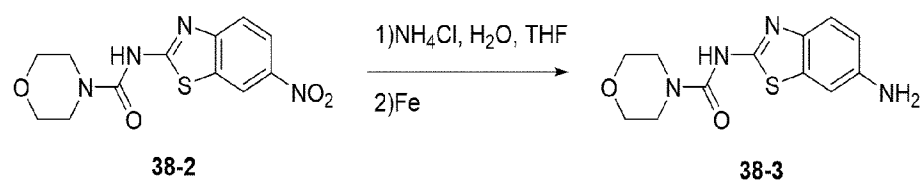
[966]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 8H).

[967]

[968]

[969]



[970]

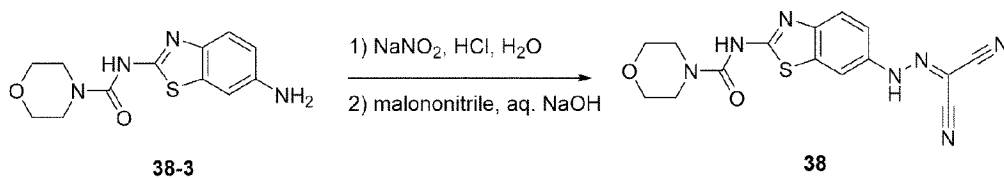
[971] 단계 5-3과 같은 방법으로, N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)모르폴린-4-카르복사미드 (50 mg, 0.16 mmol)과 염화 암모늄 (69 mg, 1.30 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (72 mg, 1.30 mmol)을 상기 표제화합물 상기 표제화합물 34 mg (수율 74%)을 얻었다

[972] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 8H).

[973]

[974] 단계 38-4: N-(2-(모르폴린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 38)의 제조

[975]



[976]

[977] 단계 1-2와 같은 방법으로, N-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)모르폴린-4-카르복사미드 (30 mg, 0.11 mmol), 아질산나트륨 (11 mg, 0.16 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.3 mL, 0.32 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (14 mg, 0.22 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 35 mg (수율 92%)을 얻었다.

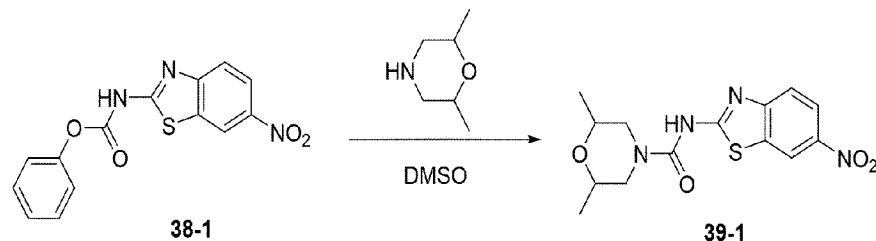
[978] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 8H).

[979]

[980] 실시예 39: N-(2-(2,6-디메틸모르폴린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[981] 단계 39-1: 2,6-디메틸-N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)모르폴린-4-카르복사미드의 제조

[982]



[983]

[984] 단계 38-2와 같은 방법으로, 페닐(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트 (200 mg, 0.63 mmol)을 디메틸설폭사이드용매에 용해시킨 후 2,6-디메틸 모르폴린 (391 μL , 3.17 mmol)를 통해 상기 표제화합물 75 mg (수율 35%)을 얻었다.

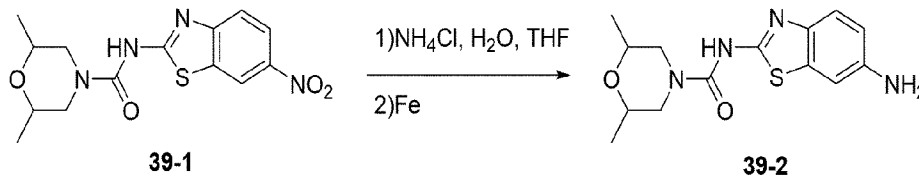
[985] ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.63 (dt, J = 6.9, 3.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[986]

[987]

[988] 단계 39-2: *N*-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸모르폴린-4-카르복사미드의 제조

[989]



[990]

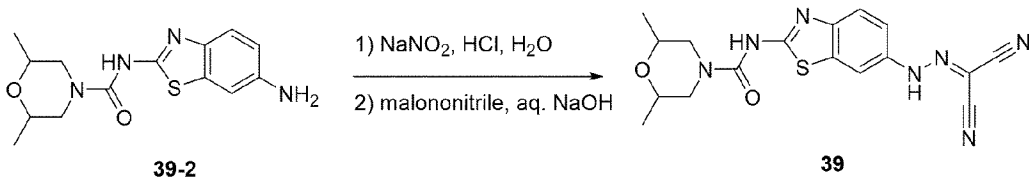
[991] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2,6-디메틸-*N*-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)모르폴린-4-카르복사미드 (50 mg, 0.15 mmol)과 염화 암모늄 (64 mg, 1.19 mmol)을 증류수와 테트라하이드로푸란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (66 mg, 1.19 mmol)을 통해 상기 표제화합물 44 mg (수율 97%)을 얻었다

[992] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 (s, 1H), 6.86 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[993]

[994] 단계 39-3: *N*-(2-(2,6-디메틸모르폴린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 39)의 제조

[995]



[996]

[997] 단계 1-2와 같은 방법으로, *N*-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸모르폴린-4-카르복사미드 (40 mg, 0.13 mmol), 아질산나트륨 (13 mg, 0.20 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.4 mL, 0.39 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (17 mg, 0.26 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 18 mg (수율 35%)을 얻었다.

[998] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.4, 1.9 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 14.9, 6.1, 2.3 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

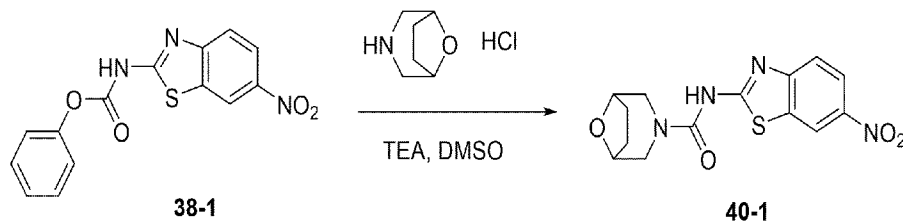
[999]

[1000] 실시예 40: N-(2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[1001]

[1002] 단계 40-1: N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미드의 제조

[1003]



[1004]

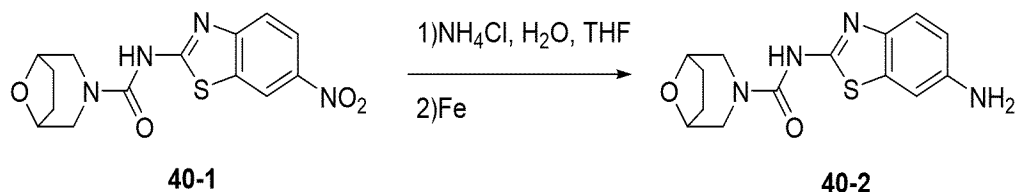
[1005] 단계 38-2와 같은 방법으로, 페닐(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트 (200 mg, 0.63 mmol)을 디메틸설폭사이드용매에 용해시킨 후 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄 염산염 (474 mg, 3.17 mmol)과 트리에틸아민 (442 μ L, 3.17 mmol)를 통해 상기 표제화합물 90 mg (수율 42%)을 얻었다.

[1006] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 4H).

[1007]

[1008] 단계 40-2: N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미드의 제조

[1009]



[1010]

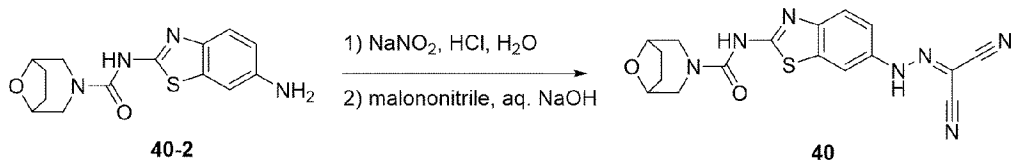
[1011] 단계 5-3과 같은 방법으로, N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미드 (70 mg, 0.21 mmol)과 염화 암모늄 (90 mg, 1.67 mmol)을 증류수와 테트라하이드로퓨란에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (93 mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 용매 제거 후 정제없이 다음단계에 사용하였다.

[1012]

[1013]

[1014] 단계 40-3: N-(2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 40)의 제조

[1015]



[1016]

[1017] 단계 1-2와 같은 방법으로, N-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미드 (50 mg, 0.16 mmol), 아질산나트륨 (17 mg, 0.25 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (0.5 mL, 0.49 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노다이티릴 (22 mg, 0.33 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 43 mg (수율 69%)을 얻었다.

[1018] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 3H).

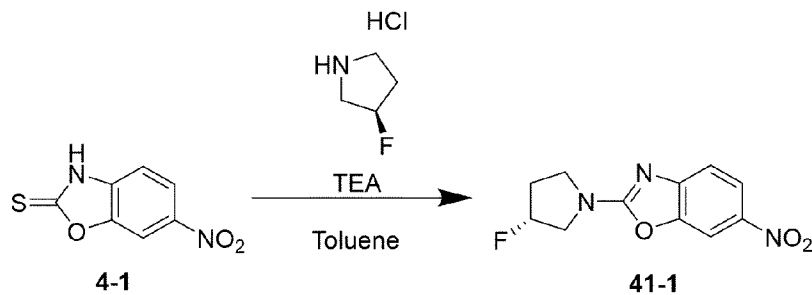
[1019]

[1020] 실시예 41: (R)-N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 41)의 제조

[1021]

[1022] 단계 41-1: (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 41-1)의 제조

[1023]



[1024]

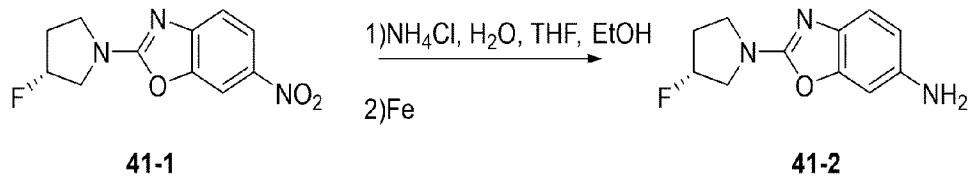
[1025] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), (R)-(-)-3-플루오로피롤리딘 염산염 (576 mg, 4.59 mmol), 트리에틸아민 (1.07 mL, 7.64 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 30분 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 253 mg (수율 66%)을 얻었다

[1026] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 53$ Hz, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 2H).

[1027]

[1028] 단계 41-2: (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 41-2)의 제조

[1029]



[1030]

[1031] 단계 5-3과 같은 방법으로, (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (200 mg, 0.79 mmol)과 염화 암모늄 (213 mg, 3.98 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (222 mg, 3.98 mmol)을 통해 상기 표제화합물 114 mg (수율 65%)을 얻었다

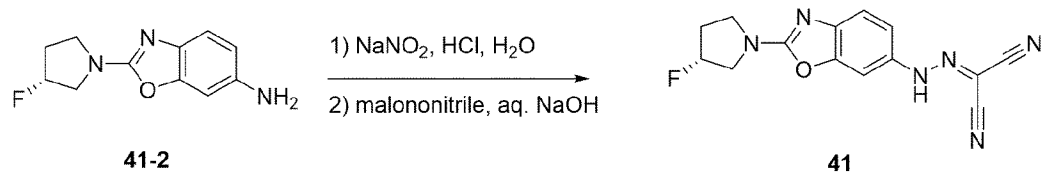
[1032] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ6.96 (d, J = 8.3 Hz 1H), 6.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 53 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.29 - 2.09 (m, 2H).

[1033]

[1034]

[1035] 단계 41-3: (R)-N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 41**)의 제조

[1036]



[1037]

[1038] 단계 1-2와 같은 방법으로, (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (100 mg, 0.45 mmol), 아질산나트륨 (77 mg, 0.90 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.36 mL, 1.36 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (60 mg, 0.90 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 80 mg (수율 59%)을 얻었다.

[1039] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.05 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.47 (d, J = 53 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H).

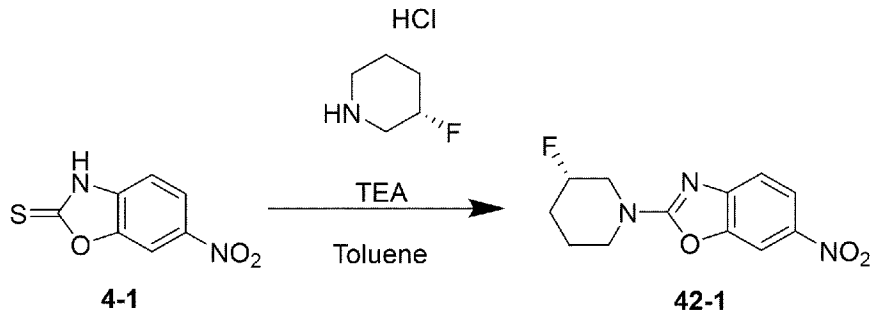
[1040]

[1041] 실시예 42: (S)-N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (**화합물 42**)의 제조

[1042]

[1043] 단계 42-1: (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (**화합물 42-1**)의 제조

[1044]



[1045]

[1046] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), (S)-3-플루오로피페리딘 염산염(640 mg, 4.59 mmol), 트리에틸아민 (639 μ L, 4.59 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 30분 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 238.9 mg (수율 59%)을 얻었다

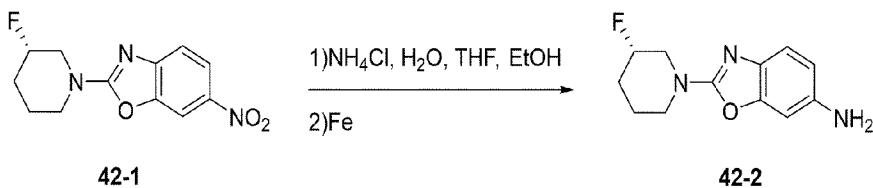
[1047] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, J = 1H), 4.03 (dt, J = 13.2, 4.28 Hz, 1H), 3.69 (qd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 1H).

[1048]

[1049]

[1050] 단계 42-2: (S)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 42-2)의 제조

[1051]



[1052]

[1053] 단계 5-3과 같은 방법으로, (S)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (200 mg, 0.79 mmol)과 염화 암모늄 (323 mg, 6.03 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (337 mg, 6.03 mmol)을 통해 상기 표제화합물 153 mg (수율 87%)을 얻었다

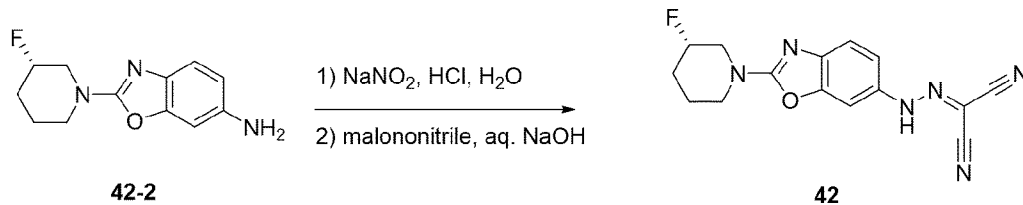
[1054] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (d, J = 8.3 Hz 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (dt, J = 12.9, 4.5 Hz), 3.55 (qd, J = 13.8, 2.4, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 1H).

[1055]

[1056]

[1057] 단계 42-3: (S)-N-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 42)의 제조

[1058]



[1059]

[1060] 단계 1-2와 같은 방법으로, (S)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (120 mg, 0.51 mmol), 아질산나트륨 (52.8 mg, 0.77 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (3.1 mL, 3.06 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (67.4 mg, 1.02 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 81.1 mg (수율 51%)을 얻었다.

[1061] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.89 (d, $J = 47$ Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, $J = 13.2, 4.08$, 1H), 3.62 (qd, $J = 14$, 2.0, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.63 - 1.58 (m, 1H).

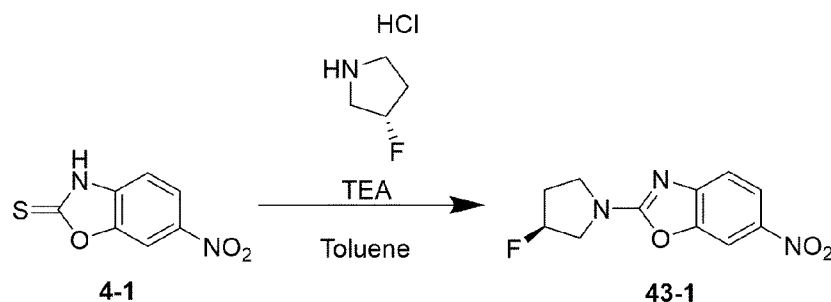
[1062]

[1063] 실시예 43: (S)-N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 43)의 제조

[1064]

[1065] 단계 41-1: (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 43-1)의 제조

[1066]



[1067]

[1068] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (600 mg, 3.09 mmol), (S)-(-)-3-플루오로피롤리딘 염산염 (583 mg, 4.64 mmol), 트리에틸아민 (1.26 mL, 9.28 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 30분 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 300 mg (수율 38.7%)을 얻었다

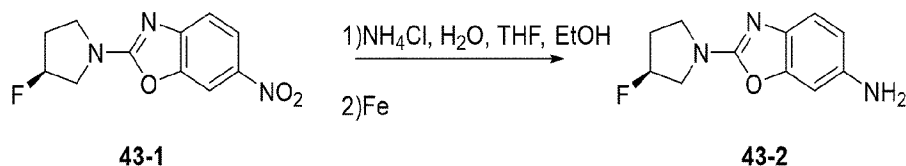
[1069] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 53$ Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 2H).

[1070]

[1071]

[1072] 단계 43-2: (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 43-2)의 제조

[1073]



[1074]

[1075] 단계 5-3과 같은 방법으로, (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (283 mg, 1.12 mmol)과 염화 암모늄 (301 mg, 5.63 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (315 mg, 5.63 mmol)을 통해 상기 표제화합물 110 mg (수율 44%)을 얻었다

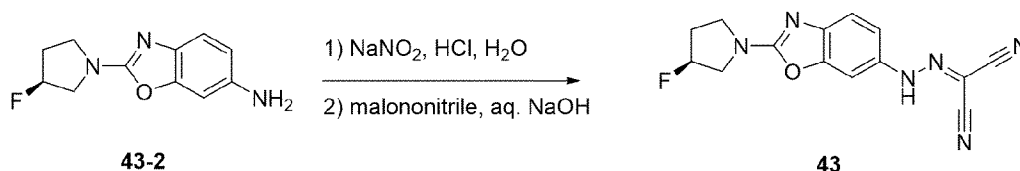
[1076] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 53$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 2H).

[1077]

[1078]

[1079] 단계 43-3: (S)-N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 43)의 제조

[1080]



[1081]

[1082] 단계 1-2와 같은 방법으로, (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (105 mg, 0.47 mmol), 아질산나트륨 (81 mg, 0.95 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.42 mL, 1.42 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (63 mg, 0.95 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 58 mg (수율 40.8%)을 얻었다.

[1083] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 5.49 (d, $J = 53$ Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H).

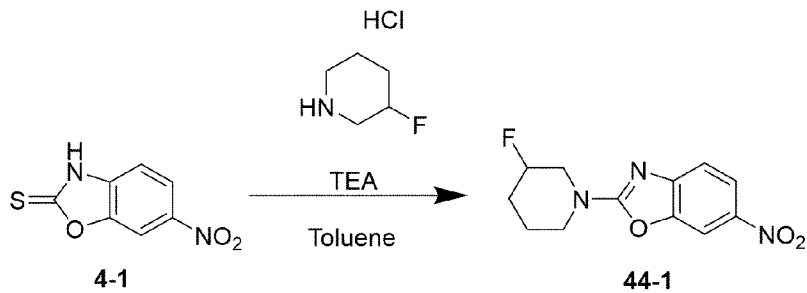
[1084]

[1085] 실시예 44: N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 44)의 제조

[1086]

[1087] 단계 44-1: 2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 44-1)의 제조

[1088]



[1089]

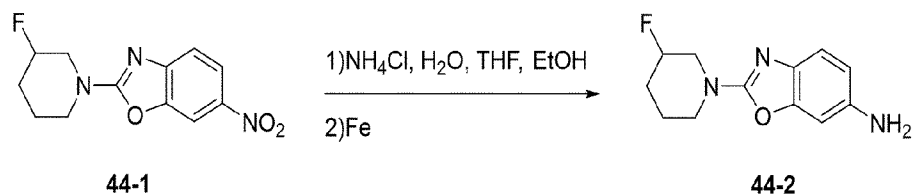
[1090] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (500 mg, 2.55 mmol), 3-플루오로피페리딘 염산염 (712 mg, 5.10 mmol), 트리에틸아민 (1.4 mL, 10.2 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 180 °C 에서 30분 반응시킨 후, 상기 표제화합물 363 mg (수율 54%)을 얻었다

[1091] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 11.92, 1H), 4.04 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 32.9, 13.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 4H).

[1092]

[1093] 단계 44-2: 2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 **44-2**)의 제조

[1094]



[1095]

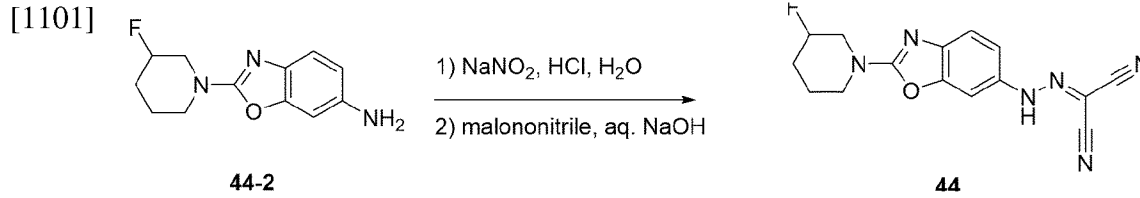
[1096] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (300 mg, 1.13 mmol)과 염화 암모늄 (484 mg, 9.05 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (505 mg, 9.05 mmol)을 통해 상기 표제화합물 231 mg (수율 87%)을 얻었다.

[1097] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ6.95 (d, J = 8.2 Hz 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.56 (qd, J = 13.8, 2.4, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 1H).

[1098]

[1099]

[1100] 단계 44-3: N-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 **44**)의 제조



[1102]

[1103] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (200 mg, 0.85 mmol), 아질산나트륨 (88 mg, 1.28 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (5.1 mL, 5.1 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (112 mg, 1.70 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 111 mg (수율 42%)을 얻었다.

[1104] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.06 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.89 (d, J = 47 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.62 (qd, J = 14, 2.0, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.63 - 1.58 (m, 1H).

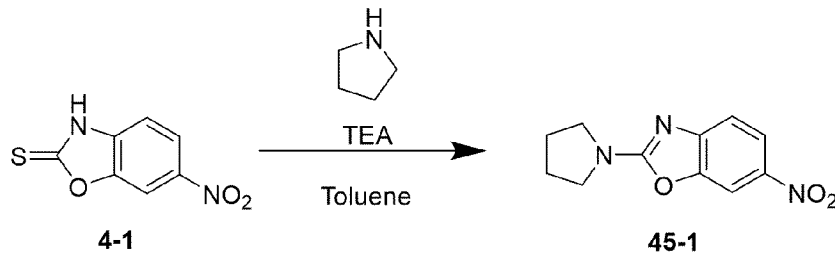
[1105]

[1106] 실시예 45: N-(2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 45)의 제조

[1107]

[1108] 단계 45-1 : 2-(피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 45-1)의 제조

[1109]



[1110]

[1111] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 피롤리딘 (255 μL, 3.06 mmol), 트리에틸아민 (852 μL, 6.12 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 120 °C 에서 2시간을 환류 시킨 후, 상기 표제화합물 119 mg (수율 33%)을 얻었다.

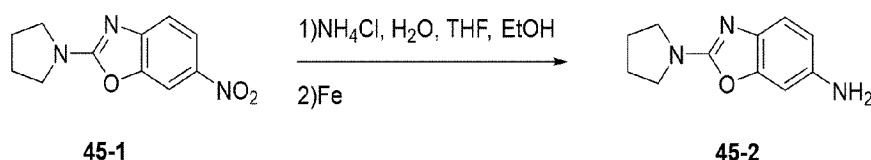
[1112] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.28 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7 Hz, 2.28, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.64 Hz, 4H), 2.01 - 1.98 (m, 4H).

[1113]

[1114]

[1115] 단계 45-2: 2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 45-2)의 제조

[1116]



[1117]

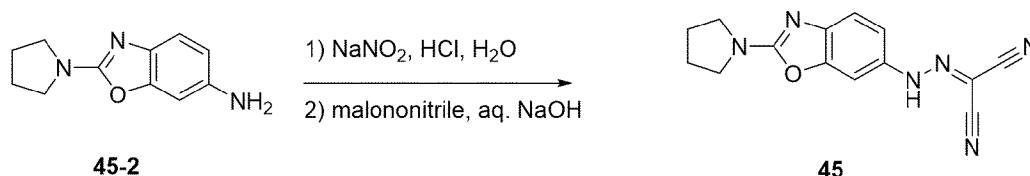
[1118] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(피롤리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (100 mg, 0.43 mmol)과 염화 암모늄 (183 mg, 3.43 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (192 mg, 3.43 mmol)을 통해 상기 표제화합물 72 mg (수율 82%)을 얻었다.

[1119] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d_1) δ 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 6H), 2.04 - 2.00 (m, 4H).

[1120]

[1121] 단계 45-3: *N*-(2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 45)의 제조

[1122]



[1123]

[1124] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (60 mg, 0.30 mmol), 아질산나트륨 (31 mg, 0.44 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (1.8 mL, 1.77 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (39 mg, 0.59 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 56 mg (수율 67%)을 얻었다.

[1125] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.09 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 4H), 2.00 - 1.96 (m, 4H).

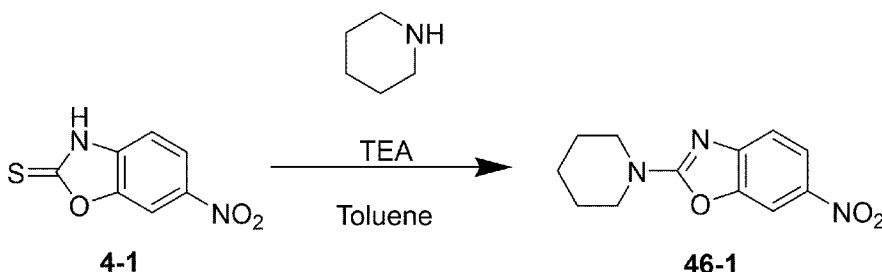
[1126]

[1127] 실시예 46: *N*-(2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 46)의 제조

[1128]

[1129] 단계 46-1: 2-(피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 46-1)의 제조

[1130]



[1131]

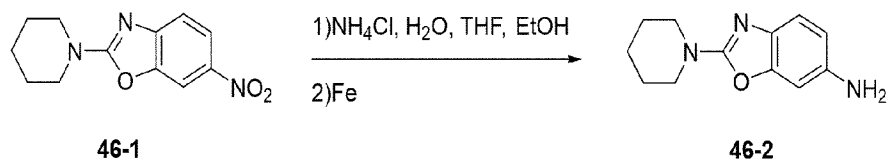
[1132] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (300 mg, 1.53 mmol), 피페리딘 (302 μL , 3.06 mmol), 트리에틸아민 (852 μL , 6.12 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 170 $^{\circ}\text{C}$ 에서 19시간을 환류시킨 후, 상기 표제화합물 233 mg을 얻었으며, 분리하지 않고 다음 반응을 진행했다.

[1133]

[1134]

[1135] 단계 46-2: 2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 46-2)의 제조

[1136]



[1137]

[1138] 단계 5-3과 같은 방법으로, 2-(피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (200 mg, 0.81 mmol)과 염화 암모늄 (346 mg, 6.47 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (361 mg, 6.47 mmol)을 통해 상기 표제화합물 126 mg (수율 72%)을 얻었다.

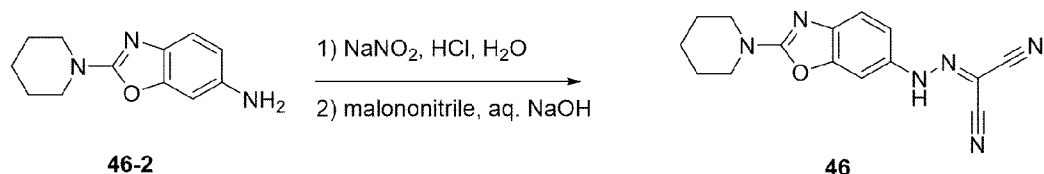
[1139] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.50 - 3.49 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 6H).

[1140]

[1141]

[1142] 단계 46-3: *N*-(2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 46)의 제조

[1143]



[1144]

[1145] 단계 1-2와 같은 방법으로, 2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (110 mg, 0.51 mmol), 아질산나트륨 (52 mg, 0.76 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (3.04 mL, 3.04 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (67 mg, 1.01 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 56 mg (수율 37%)을 얻었다.

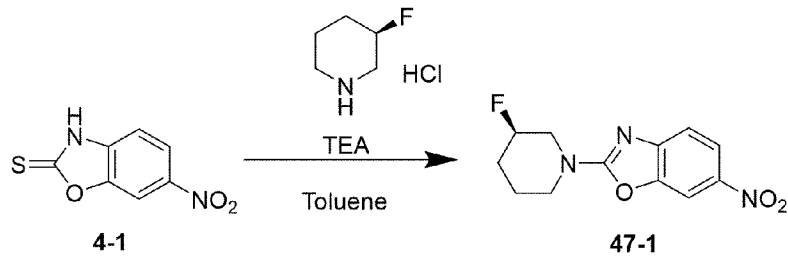
[1146] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.0 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 1.8$ Hz 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 3.62 - 3.61 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 6H).

[1147]

[1148] 실시예 47: (R)-*N*-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 47)의 제조

[1149] 단계 47-1: (R)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (화합물 47-1)의 제조

[1150]



[1151]

[1152] 단계 3-2와 같은 방법으로, 6-니트로벤조[d]옥사졸-2(3H)-티온 (500 mg, 2.55 mmol), (R)-3-플루오로피페리딘 히드로클로라이드 (712 mg, 5.10 mmol), 트리에틸아민 (1.4 mL, 10.2 mmol)과 톨루엔을 첨가하여 마이크로파 조사를 통해 160 °C에서 30분 반응 시킨 후, 상기 표제화합물 402.7 mg (수율 61.6%)을 얻었다

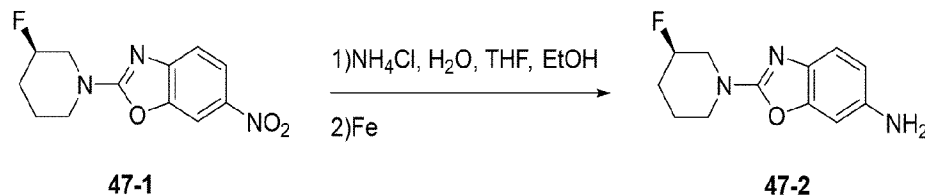
[1153] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 2.24$ Hz 1H), 8.16 (dd, $J = 8.68, 2.28$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).

[1154]

[1155]

[1156] 단계 47-2: (R)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (화합물 47-2)의 제조

[1157]



[1158]

[1159] 단계 5-3과 같은 방법으로, (R)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로벤조[d]옥사졸 (350 mg, 1.32 mmol)과 염화 암모늄 (5+65 mg, 10.6 mmol)을 증류수, 테트라하이드로퓨란, 에탄올에 용해한 뒤 반응 혼합물에 철 (590 mg, 10.6 mmol)을 통해 상기 표제화합물 254.9 mg (수율 82%)을 얻었다.

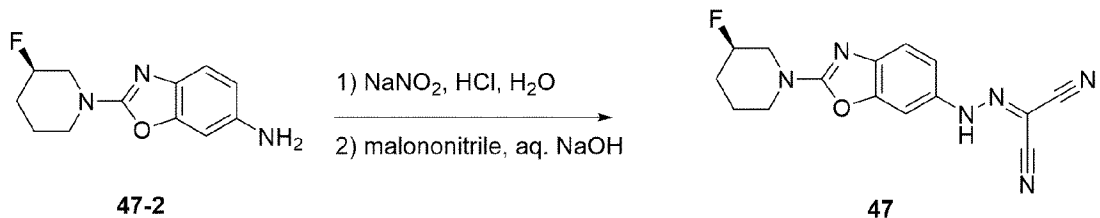
[1160] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 6.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.90 - 4.77 (m, 3H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 1H).

[1161]

[1162]

[1163] 단계 47-3: (R)-N-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 47)의 제조

[1164]



[1165]

[1166] 단계 1-2와 같은 방법으로, (R)-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-아민 (200 mg, 0.85 mmol), 아질산나트륨 (90 mg, 1.3 mmol)과 1.0 M 염산 수용액 (5.10 mL, 5.10 mmol)을 증류수에 용해시킨 후, 말로노나이트릴 (112 mg, 1.7 mmol)과 수산화 나트륨 수용액을 통하여 상기 표제화합물 173 mg (수율 65.2%)을 얻었다.

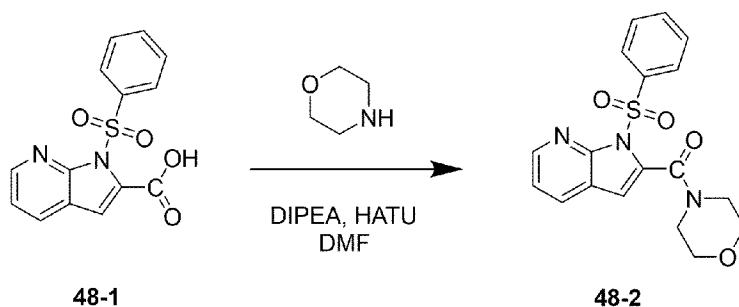
[1167] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ13.1 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 3H), 1.65 - 1.61 (m, 1H).

[1168]

[1169] 실시예 48: N-(2-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 48)의 제조

[1170] 단계 48-2: 모르폴리노(1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일)메탄온 (화합물 48-2)의 제조

[1171]



[1172]

[1173] 질소 하에서 1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카르복실산 (3 g, 9.90 mmol)에 N,N-디이소프로필아민 (DIPEA, 3.50 mL, 19.8 mmol)과 HATU(Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium, 4.90 g, 12.9 mmol)를 가한 후 상온에서 20분 동안 교반하였다. 이후, 모르폴린 (1.70 mL, 19.8 mmol)을 가하여 상온에서 5시간 동안 교반하여 상기 표제화합물 3.00 g (수율 83.11%)을 얻었다.

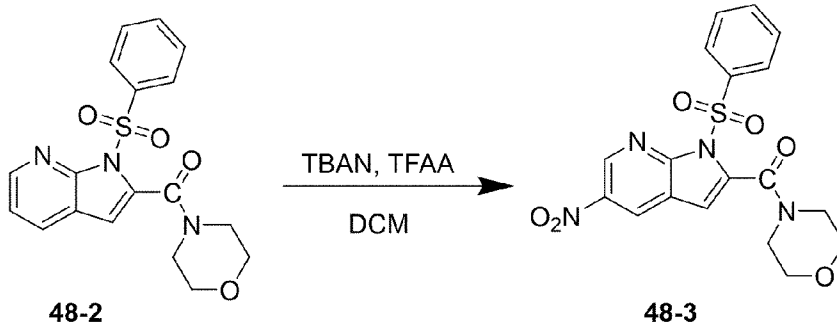
[1174] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.65 3.64 (m, 2H), 3.49 (m, 2H).

[1175]

[1176]

[1177] 단계 48-3 : 모르폴리노(5-니트로-1-(페닐술포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (화합물 **48-3**)의 제조

[1178]



[1179]

[1180] 질소 하에서 모르폴리노(1-(페닐술포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (2 g, 5.40 mmol)과 테트라부틸암모늄 질산염(2.1 g, 7.0 mmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid anhydride; TFAA, 978 μ L, 7.0 mmol)을 가하여 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 상온에서 18.5시간 더 교반하였다. 반응이 완결된 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.6 g(수율 73%)를 얻었다.

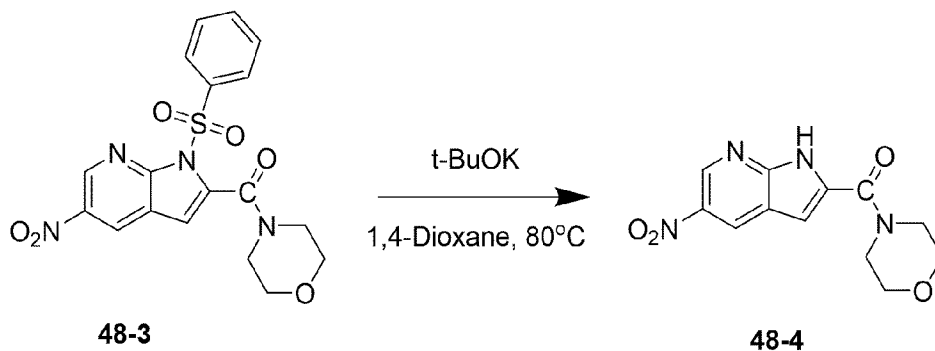
[1181] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.67 3.66 (m, 2H), 3.53 (m, 2H).

[1182]

[1183]

[1184] 단계 48-4 : 모르폴리노(5-니트로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (화합물 **48-4**)의 제조

[1185]



[1186]

[1187] 질소 하에서 모르폴리노(5-니트로-1-(페닐술포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (1.4 g, 3.40 mmol)과 고체 포타슘 *tert*-부톡사이드(1.1 g, 10 mmol)을 디옥산에 용해시켜 80°C에서 13시간 동안 교반하여 표제 화합물 325 mg(수율 35%)를 얻었다.

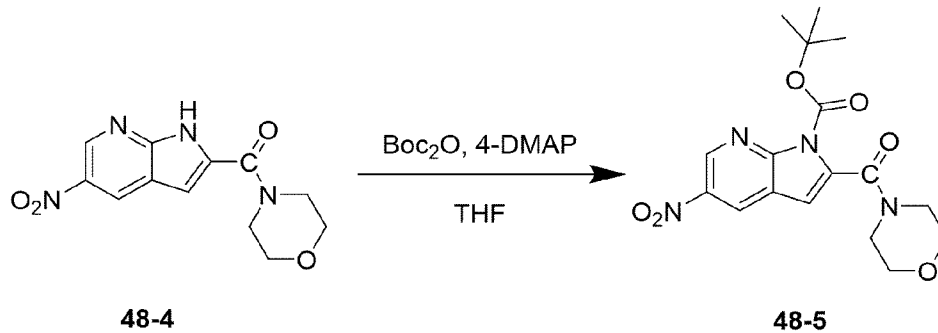
[1188] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.0 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 8H).

[1189]

[1190]

[1191] 단계 48-5 : *tert*-부틸 2-(모르폴린-4-카르보닐)-5-니트로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (화합물 48-5)의 제조

[1192]



[1193]

[1194] 질소 하에서 모르폴리노(5-니트로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (300 mg, 1.09 mmol)과 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(568 mg, 2.60 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(26 mg, 0.2 mmol)을 테트라히드로푸란 용액에 용해시킨 후, 상온에서 22.5시간 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 186.7 mg(수율 46%)를 얻었다.

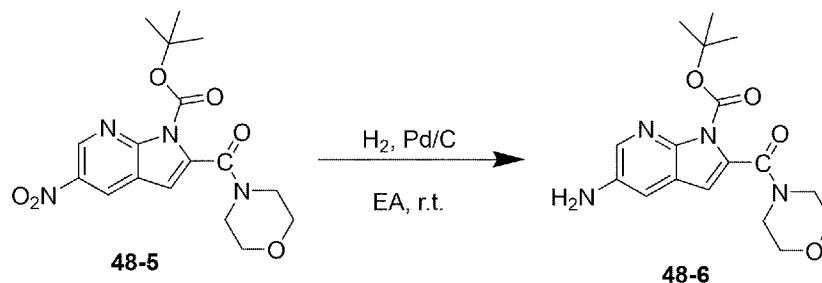
[1195] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 8H), 1.56 (s, 9H).

[1196]

[1197]

[1198] 단계 48-6 : *tert*-부틸 5-아미노-2-(모르폴린-4-카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (화합물 48-6)의 제조

[1199]



[1200]

[1201] 질소 하에서 *tert*-부틸 2-(모르폴린-4-카르보닐)-5-니트로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.40 mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 후, 탄소로 활성화된 팔라듐 촉매 10%(47 mg, 0.065 mmol)을 가했다. 수소기체 하에 상온에서 10시간 동안 교반하여 표제 화합물 120.2 mg(수율 86%)를 얻었다.

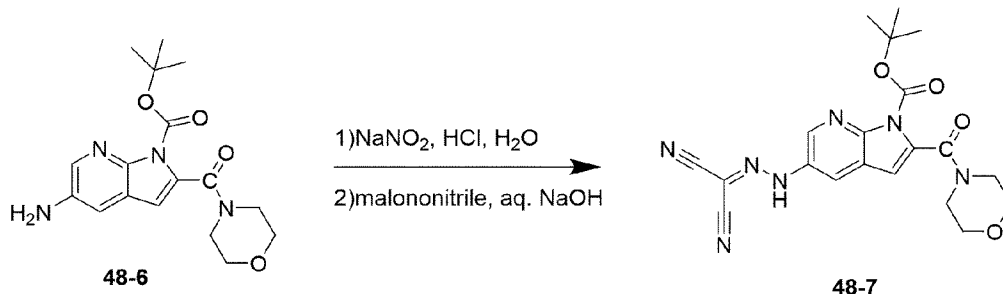
[1202] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.67-3.44 (m, 8H), 1.51 (s, 9H).

[1203]

[1204]

[1205] 단계 48-7 : *tert*-부틸 5-(2-(디사이아노메틸렌)히드라지닐)-2-(모르폴린-4-카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (화합물 48-7)의 제조

[1206]



[1207]

[1208] 질소 하에서 *tert*-부틸 5-아미노-2-(모르폴린-4-카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.14 mmol)과 아질산나트륨(15 mg, 0.22 mmol)을 에탄올에 용해시킨 후, 0°C에서 1.0 M 염산 수용액(0.4 mL, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하여 다이아조늄 염을 형성하였다. 다이아조늄 염이 생성된 후, 말로노니트릴(14 mg, 0.22 mmol)을 첨가하여 상온에서 3.5시간 동안 교반하였고 표제 화합물 46.6 mg(수율 79%)를 얻었다.

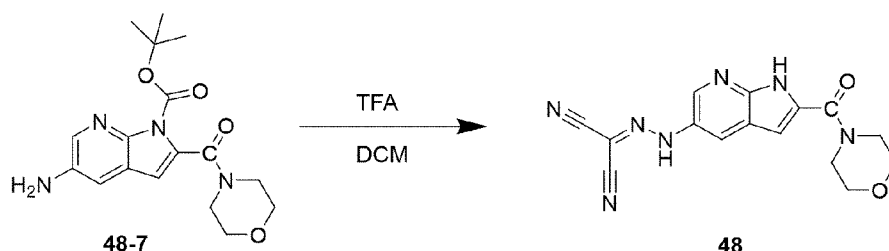
[1209] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.69-3.49 (m, 8H), 1.55 (s, 9H).

[1210]

[1211]

[1212] 단계 48-8 : *N*-(2-(모르폴린-4-카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 48)의 제조

[1213]



[1214]

[1215] 질소 하에서 *tert*-부틸 5-(2-(디사이아노메틸렌)히드라지닐)-2-(모르폴린-4-카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-카르복실레이트(40 mg, 0.09 mmol)를 디클로로메탄에 용해시킨 후, 삼불화아세트산(145 μL , 1.89 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 1.5시간 교반하여 표제 화합물 17.3 mg(수율 59.4%)를 얻었다.

[1216] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.81 (s, 1H) 3.70-3.66 (m, 8H)

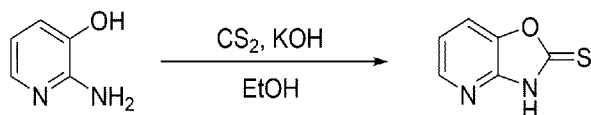
[1217]

[1218] 실시예 49: N-(2-(모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 49)의 제조

[1219]

[1220] 단계 49-1 : 옥사졸노[4,5-*b*]피리딘-2(3*H*)-티온(화합물 49-1)의 제조

[1221]



49-1

[1222] 2-아미노 피리딘-3-올 (5 g, 45.4 mmol)과 포타슘 히드록사이드 (7.6 g, 136 mmol)를 에탄올에 용해시킨 후, 카본 디설파이드 (54.6 mL, 908 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 24시간 동안 교반하여 표제 화합물 5.026 g(수율 73%)를 얻었다.

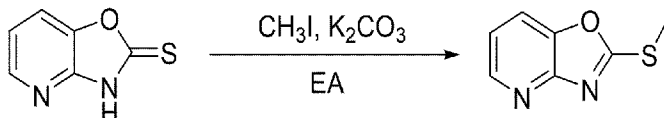
[1223] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H).

[1224]

[1225]

[1226] 단계 49-2 : 2-(메틸티노)옥사졸노[4,5-*b*]피리딘(화합물 49-2)의 제조

[1227]



49-1

49-2

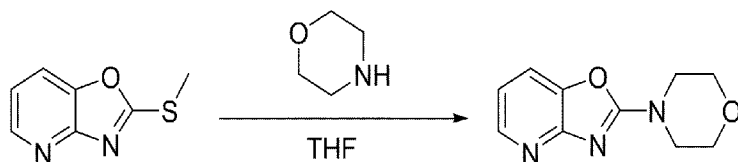
[1228] 옥사졸노[4,5-*b*]피리딘-2(3*H*)-티온 (4.8 g, 32 mmol)과 포타슘 카보네이트 (6.1 g, 44.8 mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 후, 메틸 아이오다이드 (5.0 mL, 78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 12.5시간 교반하여 표제 화합물 4.533 g(수율 85%)를 얻었다.

[1229] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.4, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

[1230]

[1231] 단계 49-3 : 2-모르폴리노옥사졸노[4,5-*b*]피리딘(화합물 49-3)의 제조

[1232]



49-2

49-3

[1233]

[1234] 2-(메틸티노)옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 (4.5 g, 27.1 mmol)을 테트라히드로퓨란에 용해시킨 후, 모르폴린 (11.6 mL, 135 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 13시간 교반하여 표제 화합물 3.910 g(수율 70.3%)를 얻었다.

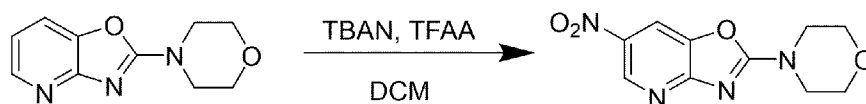
[1235] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.15 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.66 (dd, $J = 5.7, 3.8$ Hz, 4H).

[1236]

[1237]

[1238] 단계 49-4 : 2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘(화합물 49-4)의 제조

[1239]



49-3

49-4

[1240]

[1241] 질소 하에서 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 (3.6 g, 5.80 mmol)과 테트라부틸암모늄 질산염(2.6 g, 8.70 mmol)을 디클로로메탄에 용해시킨 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid anhydride; TFAA, 1.6 mL, 11.6 mmol)을 가하여 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 상온에서 31시간 더 교반하였다. 반응이 완결된 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 620 mg(수율 14%)를 얻었다.

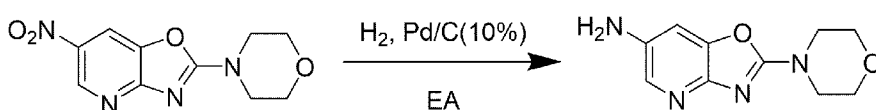
[1242] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 8H).

[1243]

[1244]

[1245] 단계 49-5 : 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-아민(화합물 49-5)의 제조

[1246]



49-4

49-5

[1247]

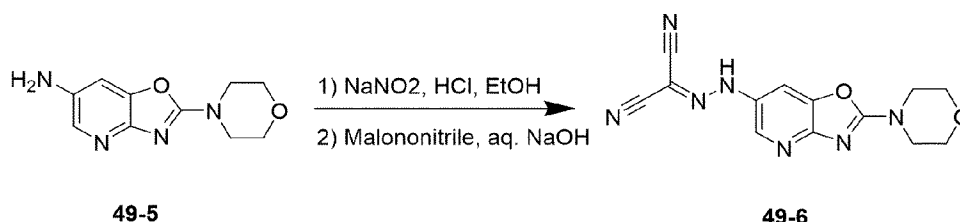
[1248] 2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘 (620 mg, 2.50 mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 후, 탄소로 활성화된 팔라듐 촉매 10%(590 mg, 0.5 mmol)을 가했다. 수소기체 하에 상온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 620 mg(수율 20%)를 얻었다.

[1249] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H).

[1250]

[1251] 단계 49-6 : *N*-(2-(모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (화합물 49-6)의 제조

[1252]



[1253]

[1254] 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-아민 (50 mg, 0.23 mmol)과 아질산나트륨(24 mg, 0.34 mmol)을 에탄올에 용해시킨 후, 상온에서 1.0 M 염산 수용액(0.7 mL, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하여 다이아조늄 염을 형성하였다. 다이아조늄 염이 생성된 후, 말로노니트릴(22.5 mg, 0.34 mmol)을 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반하였고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 13.2 mg(수율 19%)를 얻었다.

[1255] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.6 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.75 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H).

[1256]

[1257] 비교예 1 내지 5: 헤테로아릴 또는 비고리형 치환기를 포함하는 벤조[*d*]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드의 제조

[1258]

[1259] 본 출원인의 선행특허인 특허출원 제10-2020-0039398호에 개시된 방법에 따라 하기 6개 화합물을 합성하여 비교화합물 1 내지 6로 사용하였다.

[1260] 비교화합물 1: *N*-(2-메틸벤조[*d*]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드

[1261] 비교화합물 2: *N*-(2-페닐벤조[*d*]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드

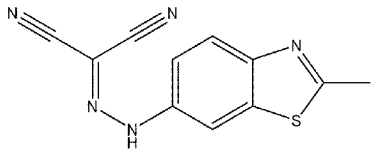
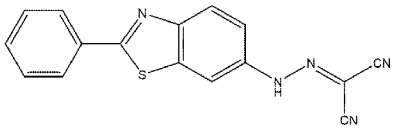
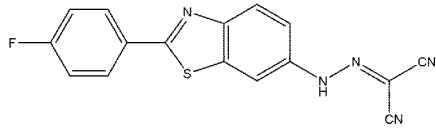
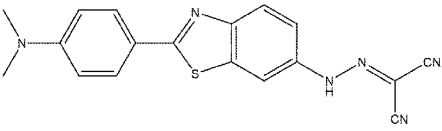
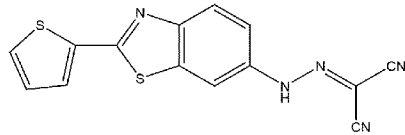
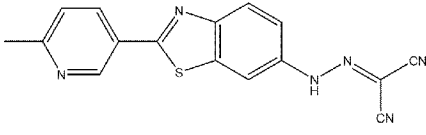
[1262] 비교화합물 3: *N*-(2-(4-플로로페닐)벤조[*d*]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드

[1263] 비교화합물 4: *N*-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)벤조[*d*]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드

[1264] 비교화합물 5: N-(2-(티오펜-2-일)벤조[d]티아졸-6-일) 카르보노히드라조노일 디시아나이드

[1265] 비교화합물 6: N-(2-(6-메틸피리딘-3-일) 벤조[d]티아졸-6-일) 카르보노히드라조노일 디시아나이드

[1266] [표2]

비 교 화 합 물 1		비 교 화 합 물 2	
비 교 화 합 물 3		비 교 화 합 물 4	
비 교 화 합 물 5		비 교 화 합 물 6	

[1267]

[1268] [제제예]

[1269] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[1270]

[1271] 제제예 1: 직접 가압에 의한 정제의 제조

[1272]

[1273] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 제조하였다.

[1274]

[1275] 제제예 2: 습식 조립에 의한 정제의 제조

[1276]

[1277] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg 및 녹말 4.0 mg과 혼합하였다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 상기 혼합물에 이 용액을 적당량 첨가하여 미립화하였다. 건조 후 미립을 체질하고, 콜로이드성 이산화규소(silicon dioxide) 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 혼합하고, 미립을 가압하여 정제로 제조하였다.

[1278]

[1279] **제제예 3: 분말 및 캡슐제의 제조**

[1280]

[1281] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐피롤리돈 10.0 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg과 함께 혼합하였다. 혼합물을 적절한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채워 캡슐제로 제조하였다.

[1282]

[1283] **제제예 4: 주사제의 제조**

[1284]

[1285] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 활성성분 100 mg을 함유시키고, 이밖에 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg을 더 포함하여 주사제로 제조하였다.

[1286]

[1287] **실험예 1: Tau-BiFC 세포 모델을 이용한 타우 응집 저해 물질의 선별**

[1288] 새로운 타우 응집 저해 물질을 선별하기 위하여, 살아있는 세포 내에서 타우 올리고머 형성을 관찰하기에 용이한 타우-BiFC 세포 모델을 이용하였다. 타우-BiFC 세포를 384-웰 플레이트에 분주하고, 다음 날 타우 인산화 효소 PKA를 활성화시켜 타우 응집을 유도하는 화합물인 Forskolin(처리 농도 30 μM)과 함께 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 화합물들을 각각 1, 3 및 10 μM 농도로 처리하였다. 48시간 후, Hoechst(처리 농도 2 μg/mL)를 이용하여 세포 내 핵을 염색하고, Operetta(Perkin Elmer)를 사용하여 자동으로 BiFC 형광 강도를 수치화하여 전체 플레이트로부터 각 웰 내의 염색된 핵을 계수하였다. 타우 응집을 유도하는 Forskolin만을 처리한 그룹을 100% 타우 응집 상태로하여 기준점을 잡고, "본 발명의 실시예에 따라 합성된 화합물에 의한 BiFC 형광 강도/(타우 응집을 유도하는 Forskolin만을 처리한 대조군의 형광 강도-미처리 대조군의 형광 강도)×100"의 식으로 그 효과를 확인하였다. 또한, 새롭게 합성된 화합물에 의해 유도된 세포 독성 정도 역시 Forskolin만을 처리한 그룹을 100% 생존율로 기준삼아 "(화합물을 처리한 그룹의 염색된 핵의 수/Forskolin을 처리한 그룹의 염색된 핵의 수)×100"의 식으로 화합물의 세포 독성 값을 산출하였다. 처리 결과로부터 화합물 처리 농도 10 μM에서 70% 이상 타우 응집 억제 및 100% 세포 생존율을 기준으로 세포 내 타우 응집을 저해하는 물질을 일련의 후보군으로부터 선별하였다.

[1289]

[1290] 실험예 2: 신규 화합물의 농도 의존적 타우 응집 저해 효과 확인

[1291] 상기 실험예 1에 따라 선별한 화합물들의 농도에 따른 타우 응집 저해 효과를 확인하고자 타우 응집 유도 물질인 Forskolin(처리 농도 30 μM)과 함께 선별된 화합물들은 각각 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 및 30 μM 농도로 타우-BiFC 세포에 처리하였다. 48시간 후 세포 이미지를 확인하여 타우 응집 반응 및 세포 독성 정도를 분석하였다. 화합물의 IC_{50} 및 독성(toxicity)은 Prism 소프트웨어(GraphPad)의 비선형 회귀 분석(nonlinear regression analysis) 방법으로 분석하였다. 대표적인 화합물들에 대해 산출된 결과를 하기 표 3: 신규 화합물의 타우 응집 저해 효과 및 세포 생존율에 나타내었다.

[1292] [표3]

타우 응집 저해 효과 (Tau-BiFC 세포주)						
화합물번호	IC_{50} (nM)	세포 생존율 (% @10 μM)		화합물번호	IC_{50} (nM)	세포 생존율 (% @10 μM)
1	12	100		2	4	100
3	20	100		4	56	100
5	32	100		6	24	104
7	64	100		8	32	101
9	36	100		10	24	109
11	32	100		12	32	102
13	20	99		14	48	100
15	48	100		16	49	100
17	88	100		18	128	100
19	453	100		20	11	96
23	48	92		24	168	95
25	36	94		26	10	99
27	44	99		28	16	99
29	36	97		30	60	99
31	88	100		32	12	98
33	4	97		34	12	100
35	12	100		36	136	97
37	24	85		38	68	97

39	44	98		40	316	98
41	260	100		42	20	100
43	28	100		44	12	100
45	4	98		46	16	100
47	117	100		비교화합물 1	500	100
비교화합물 2	2,800	65		비교화합물 3	3,200	50
비교화합물 4	3,100	80		비교화합물 5	7,300	70

[1293]

[1294] 실험예 3: Tau-BiFC 세포 모델을 이용한 티디피-43 응집 저해 물질의 선별

[1295] 새로운 티디피43 응집 저해 물질을 선별하기 위하여, 살아있는 세포 내에서 티디피43 응집체 형성을 관찰하기에 용이한 티디피43-BiFC 세포 모델을 이용하였다. 구체적으로, 티디피43-BiFC 세포를 384-웰 플레이트에 분주하고, 다음 날 인산화 효소 PKA를 활성화시켜 티디피43 응집을 유도하는 화합물인 Forskolin(처리 농도 30 μM)과 함께 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 화합물들을 각각 3 및 10 μM 농도로 처리하였다. 48시간 후, Hoechst(처리 농도 1 $\mu\text{g/mL}$)를 이용하여 세포 내 핵을 염색하고, Operetta(PerkinElmer)를 사용하여 자동으로 BiFC 형광 강도를 수치화하여 전체 플레이트로부터 각 웰 내의 염색된 핵을 계수하였다. 티디피43 응집을 유도하는 Forskolin만을 처리한 그룹을 100% 티디피43 응집 상태로 하여 기준점을 잡고, "본 발명의 실시예에 따라 (합성된 화합물에 의한 BiFC 형광 강도-미처리 대조군의 형광 강도)/(티디피43 응집을 유도하는 Forskolin만을 처리한 대조군의 형광 강도-미처리 대조군의 형광 강도) $\times 100$ "의 식으로 그 효과를 확인하였다. 또한, 새롭게 합성된 화합물에 의해 유도된 세포 독성 정도 역시 Forskolin만을 처리한 그룹을 100% 생존율로 기준삼아 "(화합물을 처리한 그룹의 염색된 핵의 수/Forskolin을 처리한 그룹의 염색된 핵의 수) $\times 100$ "의 식으로 화합물의 세포 독성 값을 산출하였다. 처리 결과로부터 화합물 처리 농도 3 μM 에서 80% 이상 티디피43 응집 억제 및 60% 세포 생존율을 기준으로 세포 내 티디피43 응집을 저해하는 물질을 일련의 후보군으로부터 선별하였다.

[1296]

[1297] 실험예 4: 신규 화합물의 농도 의존적 티디피-43 응집 저해 효과 확인

[1298] 나아가, 상기 실험예 3에 따라 선별한 화합물들의 농도에 따른 티디피43 응집 저해 효과를 확인하고자 티디피43 응집 유도 물질인 Forskolin(처리 농도 30 μM)과 함께 선별된 화합물들은 각각 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 및 10 μM 농도로 타우-BiFC 세포에 처리하였다. 48시간 후 세포 이미지를 확인하여 티디피43 응

집 반응 및 세포 독성 정도를 분석하였다. 화합물의 IC₅₀ 및 독성(toxicity)은 Prism 소프트웨어(GraphPad)의 비선형 회귀 분석(nonlinear regression analysis) 방법으로 분석하였다. 대표적인 화합물들에 대해 산출된 결과를 하기 표 4: 신규 화합물의 TDP-43 단백질 응집 저해효과 및 세포 활성도로 나타내었다.

[1299] [표4]

화합물 번호	TDP-43 단백질 응집 저해효과 (TDP-43 BiFC 세포)			화합물 번호	TDP-43 단백질 응집 저해효과 (TDP-43 BiFC 세포)		
	응집저해효과(%) (@3 uM)	IC ₅₀ (nM)	세포생존율(%)(@ 3 uM)		응집저해효과(%)(@3 uM)	IC ₅₀ (nM)	세포생존율(%)(@ 3 uM)
1	78.1		87.5	2	100		87.5
3	79.6		102.3	4	100		104.2
5	94.7		109.2	6	97.4		98.1
8	100		83.0	9	100		76.2
10	100		83.8	11	100		80.9
12	100		73.0	13	100		63.6
14	100		101.4	15	97.5		105.2
16	100		97.8	17	100		96.9
18	98.6		102.1	19	92.6		97.0
20	91.7	140	75.4	22	66.5		130.7
23	99.2	107	81.1	24	97.9	53	83.1
25	98.2	53	76.7	26	94.8	248	76.1
27	48.2		104.8	28	57.1		113.4
29	47.2		96.2	30	88.0	146	83.1
31	41.4	2,901	82.7	32	95.4	99	59.7
33	93.9	124	55.0	34	82.4	10	59.5
35	62.9	192	67.4	37	91.2	0.7	61.3
38	49.6		111.9	39	58.7		117.7
40	67.7		95.6	41	87.8		71.5
42	64.7		62.4	43	92.9		89.0
44	71.1		85.0	45	81.1	371	73.6

46	81.4	320	73.6	비교 화합 물1	72.9		79.0
비 교 화 합 물6	69.5		60.8				

[1300]

[1301] 실험예 5: 신규 화합물의 간 마이크로솜 안정성 확인

[1302] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 화합물에 의한 간 마이크로솜 안정성을 확인하였다. 구체적으로, 4종의 간 마이크로솜(인간, 개, 랫트 및 마우스 각각 0.5 mg, mL)과 0.1 M 인산완충용액(pH 7.4), 화합물을 1 μ M 농도로 첨가하고, 37°C에서 5분 동안 미리 배양한 후, NADPH generation system 용액을 첨가하여 37°C에서 30분 더 배양하였다. 이후 내부표준물질(chloropropamide)이 포함된 아세토니트릴 용액을 첨가하여 반응을 종결하고, 5분 동안 원심분리(14,000 rpm, 4°C)한 후, 상층액을 LC-MS/MS 시스템에 주입하여 기질 약물을 분석함으로써 8종 화합물에 대한 대사 안정성을 평가하였다.

[1303] 상기 반응을 통해 남아있는 기질의 양은 Shimadzu Nexera XR 시스템 및 TSQ vantage(Thermo)를 사용하여 분석하였다. HPLC 컬럼으로는 Kinetex XB-C18(2.1×100 mm, 2.6 μ m, 입자 크기; Phenomenex, USA)을 사용하였으며, 이동상으로는 (A) 0.1% 포름산 함유 증류수 및 (B) 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴을 사용하였다. 데이터 분석에는 Analyst software(version 1.6.3) 및 Xcalibur(version 1.6.1)를 사용하였다. 산출된 결과는 하기 표 5: 신규 화합물의 4종의 간(인간, 랫트 및 마우스) 마이크로솜 안정성 데이터로 나타내었다.

[1304] [표5]

화합물 #	인간 마이크로솜(잔여율%)	랫트 마이크로솜(잔여율%)	마우스 마이크로솜(잔여율%)
1	91.2	2.1	49.3
2	74.3	55.2	94.10
3	99.4	73.0	80.6
4	93.5	80.9	98.5
5	77.8	77.8	91.9
6	90	66.1	87.3
8	83.9	76.6	77.4

9	5.0	17.7	83.8
10	69.4	84.8	87.3
11	81.3	73.9	87.8
12	62.7	70.1	85.1
13	79.9	47.7	84.8
15	> 100	60	> 100
16	79.8	49.6	89.5
17	16.7	59.3	> 100
18	95.8	72.9	86.2
20	> 100	82.9	95.4
23	85.6	69.8	86.6
26	96.3	95.1	99
28	11.7	50.7	81.8
30	> 100	91.9	83.8
31	99.9	88.3	> 100
32	95.5	81.7	92.3
33	94.9	96.8	89
34	88.9	97.1	78.2
35	94.3	74.1	95.1
38	87.6	96.0	86.1
39	83.8	82.3	88.4
40	94.2	87.7	93.4
41	70.0	19.0	65.3
비교화합물 1	37.0	1.2	1.2
비교화합물 6	84.7	83.9	>100

[1305]

[1306] 실험예 6: 신규 화합물의 CYP 동효소 활성 억제 효과

[1307] 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 화합물에 의한 CYP 동효소 활성 억제 효과를 확인하였다. 구체적으로, 인간 간 마이크로솜(0.25 mg/mL)과 0.1 M 인산

완충용액(pH 7.4), 5종의 약물대사효소의 기질 약물 콕테일(Phenacetin 50 μ M, Diclofenac 10 μ M, S-mephenytoin 100 μ M, Dextromethorphan 5 μ M, 및 Midazolam 2.5 μ M) 및 화합물을 각각 0 또는 10 μ M 농도로 첨가하고, 37°C에서 5분 동안 미리 배양한 후, NADPH generation system 용액을 첨가하여 37°C에서 15분 더 배양하였다. 이후 내부표준물질(Terfenadine)이 포함된 아세트니트릴 용액을 첨가하여 반응을 종결하고, 5분 동안 원심분리(14,000 rpm, 4°C)한 후, 상층액을 LC-MS/MS 시스템에 주입하여 기질 약물의 대사물을 동시에 분석함으로써 약물대사효소 저해능을 평가하였다.

[1308] 상기 반응을 통해 생성된 각각의 CYP 동효소 지표 약물의 대사물은 Shimadzu Nexera XR 시스템 및 TSQ vantage(Thermo)를 사용하여 분석하였다. HPLC 컬럼은 Kinetex C18(2.1×100 mm, 2.6 μ m, 입자 크기; Phenomenex, USA)을 사용하였으며, 이동상으로는 (A) 0.1% 포름산 함유 증류수 및 (B) 0.1% 포름산 함유 아세트니트릴을 사용하였으며, 하기 표 6와 같은 구배 프로그램을 적용하였다.

[1309] [표6]

시간(분)	유속(mL/분)	%A	%B
0	0.3	100	0
1.0	0.3	60	40
4.0	0.3	50	50
4.1	0.3	100	0
7.0	0.3	100	0

[1310]

[1311] 생성된 대사물은 MRM(multiple Reaction Monitoring) 정량 모드를 사용하여 정량하였으며, 데이터 분석에는 Xcalibur(version 1.6.1)를 사용하였다. 본 발명의 실시예에 따라 제조된 신규 화합물들의 CYP 동효소 활성 억제 효과를 나타내기 위해 화합물을 첨가하지 않은 대조군(control)에 대한 CYP 동효소의 % 활성을 하기 표 6에 나타내었다. 추가적으로, 치환기에 따른 효과의 차이를 확인하기 위하여 비교화합물로서 본 발명의 화합물 1 내지 46와 유사한 모핵 구조를 공유하는 한편, Cy에 포화 헤테로사이클릴이 아닌 방향족 헤테로아릴이 치환된 2종의 화합물인 비교화합물 1 및 5를 선택하여 그 활성을 함께 나타내었다.

[1312] [표7]

화합물 번호	CYP1A2(% activity)	CYP2C9(% activity)	CYP2C19(% activity)	CYP2D6(% activity)	CYP3A4(% activity)
1	80.2	82.5	> 100	> 100	95.5
2	81.7	95.1	96.7	> 100	95.7
3	99.9	> 100	> 100	> 100	> 100

4	86.8	93.2	93.4	> 100	94
5	84.3	98	90.2	> 100	86.1
6	92.3	> 100	98.4	> 100	96.7
7	57.6	67.8	95.1	> 100	83.1
8	91.8	> 100	> 100	> 100	95
9	68.9	60.7	86.9	> 100	66.1
10	68.4	76.8	83.6	93.8	74.5
11	83.7	70.2	80.3	98.6	78.4
12	74.9	65.1	84.8	94.8	78.9
13	83	75	83.3	> 100	84.8
14	89.7	88	95.5	> 100	96.8
15	80.2	88.6	87.9	> 100	87.3
16	99.9	87	> 100	92.1	96.7
17	83.2	73.8	90	89.5	87.1
18	98.9	> 100	100	97	94.6
20	55.6	48	51.8	57.5	55.4
23	70.6	68.5	69.6	71.5	71.7
24	65.1	72.0	67.9	74.2	74.7
25	87	93.5	85.7	93.5	91.5
26	79.1	53.3	82.1	82.1	81.3
27	95.1	58.5	95.4	92.3	59.8
28	95.5	48.5	90.8	78	87.8
30	88.9	86.2	86.2	88.9	74.6
31	92.7	88.8	90.8	93.3	88.3
32	78.9	65.1	77.1	92.1	73
33	75.5	28.8	78.6	97.9	75.4
34	85.8	80.8	80.6	92.4	84.3
35	81.5	84.3	82	94.9	86.1
38	83.9	73.6	80	95.7	86.7
39	84	42.9	78.6	85.9	56.5

40	80.2	46.9	65.7	88.6	75.5
41	71.9	51.2	86.7	86.8	86.5
비교화합물 6	80.2	32.0	81.2	91.8	81.7

[1313]

[1314] 실험예 7: 신규 화합물의 약물동태학 연구

[1315] 실험동물모델을 사용하여 상기 실시예 1 내지 46에 따라 제조한 화합물의 약물동태학을 연구하였다. 구체적으로, 250 내지 300 g 정도의 체중을 갖는 7 내지 8주령의 SD 랫트(코아텍, 하나상사(주))를 구입하여, 온도 22±2°C 상대습도 50±5%, 조명시간 12시간(오전 8시 점등 오후 8시 소등), 조도 150 내지 300 lux로 설정된 소동물 간이사육실에서 관리하였다. 전 시험기간 동안 사료를 자유급식하고, RO수를 자유급여시키고, 약물을 경구투여하기 전 16시간 동안 절식을 진행하였다. 하기 표 7에 나타난 조건으로 약물을 준비한 후, 약물을 정맥주사(IV) 또는 경구투여(PO)하였다. 헤파린 나트륨이 포함된 튜브에 수혈액을 500 µL씩 채취하여 8000 rpm으로 2 내지 8°C에서 6분 동안 원심분리하여 혈액으로부터 혈청(plasma)을 얻었다. 수득한 혈청 20 µL를 취하여, 내부표준물질을 포함하는 아세토니트릴 180 µL에 첨가한 후, 불텍싱하고 4°C에서 15,000 rpm으로 5분 동안 원심분리하여, 수득한 상층액을 LC-MS/MS로 분석하였다. 분석에 사용한 HPLC 및 MS 조건을 하기 표 8 및 9에 각각 나타내었다.

[1316] [표8]

실험군	투여경로(Route)	제제 조성(Formulation)	용량(mg/kg)	용량 부피(µL)
1	IV	10% solutol, 10% PEG 40080% DW (1% 1N NaOH)	1	250
2	PO	10% solutol, 10% PEG 40080% DW (1% 1N NaOH)	15	500

[1317]

[1318] [표9]

HPLC 시스템	Nexera XR system (Shimadzu, Japan)
컬럼	Kinetex C18 컬럼(2.1×100 mm, 2.6 µm, 입자 크기; Phenomenex, USA)
주입 부피	2 µL

이동상	(A) 0.1% 포름산 수용액 (B) 0.1% 포름산 아세트니트릴 용액
시료 분석 시간	3.5분
머무름 시간(retention time)	2.2분

[1319]

[1320] [표10]

분석 시스템	TSQ vantage triple quadruple(Thermo, USA)
분자량	312.35 g/mol
이온 소스 타입 & 이온화 모드	Turbo Spray Ionization, negative mode- MRM transition (m/z): 263.090 → 185.1- CE (V): 19, S-lens:83
정량 하한(Lower Limit of Quantification; LLOQ)	- Plasma: 1 ng/mL- Brain: 1 ng/mL
표준 곡선 범위	- Plasma: 1 내지 5000 ng/mL- Brain: 1 내지 2000 ng/mL

[1321]

[1322] 구체적인 PK 변수는 Phoenix WinNonlin 6.4 version(Pharsight, USA) 프로그램을 이용했고, Non-compartmental analysis 모델로 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 11에 요약하였다.

[1323] [표11]

화합물	혈청 PK 변수(plasma PK parameter)							
	투여경로	용량(mg/kg)	AUC _{all} (시간ng/mL)	T _{1/2} (시간)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	CL(mL/분/kg)	F(%)
6	IV	2	1701.34	0.58	9868.51	-	19.5	42.0
	PO	10	3,569.92	0.89	4881.41	0.25	-	
16	IV	2	4,090.37	0.51	4092.93	-	8.33	113.9
	PO	10	23,312.94	1.87	11,145.04	0.67	-	
20	IV	1	130.1	0.2	-	-	131.5	113.5
	PO	15	2,214.2	1.6	2046.6	0.4	-	

[1324]

[1325] 실험예 8: 신규 화합물의 타우 유전자 변형 동물 모델(TauP301L-BiFC Tg 마우스)에서의 인지 기능 개선 효과 분석

[1326] 8.2 개월령 타우 유전자 변형 동물 모델 (TauP301L-BiFC tg mouse)에 6, 16 및 20 번 화합물을 일주일에 5번, 10mg/kg의 농도로 총 19주 동안 경구투여 하였다

(n=10/그룹). TauP301L-BiFC 마우스의 vehicle-treated 그룹과 연령이 비슷한 WT 생쥐를 대조군으로 사용하였다. 약물 투여에 의한 인지기능 및 운동기능의 개선 효과를 확인하고자 3종의 행동실험(Novel Objective Recognition test, Y-maze test, Balance beam test)을 수행하였으며, 이들 실험과 각 결과는 다음과 같았다.

[1327] (1) Novel Objective Recognition test: 생쥐의 사물인지 기억능력을 평가하기 위해 40cmx40cm의 상자 안에서 동일한 물체 2개 (Old-Old)를 10분 동안 탐색하도록 하였다. 다음 날, 1개의 물체를 새로운 물체로 바꾸어 (Old-New) 다시 10분 동안 탐색하도록 한 뒤, 기존에 있던 물체와 새로운 물체에 대한 탐색 행동을 보이는 시간을 측정하였다. 사물인지능 (Recognition index)이 정상인 생쥐는 새로 바뀐 물체를 탐색하는데 소요하는 시간이 높은 반면, 사물인지능이 낮은 생쥐는 새로운 물체를 구분하지 못하였다. 사물인지능 (Recognition index) 값은 다음과 같았다. (RI, Vehicle= 0.48, n.s., #20= 0.59, p<0.05, #6= 0.66, p<0.0001, #16= 0.58, p<0.05). TauP301L-BiFC 생쥐에서 vehicle 그룹 대비 #20, #6 및 #16 약물에 의한 사물인지기능 개선 효과를 확인할 수 있었다.

[1328] (2) Y-maze test: 생쥐의 공간 작업 기억능력을 평가하기 위해 Y-maze 시험을 수행하였다. 일정시간 동안 Y-미로의 세 개의 가지를 자발적 교대행동으로 들어가는지 영상 기록을 통해 측정하였다. 자발적 교대 비율이 증가하면 작업기억 능력이 향상된 것으로 간주하였다. 자발적 교대 비율은 다음과 같았다. (Alteration ratio (%), vehicle= 60.7%, #20= 70.8%, p<0.05, #6= 71.1%, p<0.05, #16= 76.4%, p<0.001). TauP301L-BiFC 생쥐에서 vehicle 그룹 대비 #20, #6 및 #16 약물에 의한 공간 작업 능력 개선 효과를 확인할 수 있었다.

[1329] (3) Balance beam test: 생쥐의 균형과 운동 조정 능력을 평가하기 위해 Balance beam 시험을 수행하였다. 높이 50cm, 길이 80cm의 막대를 통과하는데 걸리는 시간 및 통과하는 동안 발이 막대 밖으로 나간 횟수를 측정하였다. (평균 막대 통과 시 걸린시간 (sec), vehicle= 10.5s, ##20= 8.0s, n.s, #6= 7.9s, n.s, #16= 6.7s, p<0.05), (평균 발이 막대 밖으로 나간 횟수 (n), vehicle= 1.5, ##20= 0.7, p<0.01, #6= 1.1, n.s, #16= 0.8, p<0.05). TauP301L-BiFC 생쥐에서 vehicle 그룹 대비 #20, #6 및 #16 약물에 의한 균형 및 운동능력 개선 효과를 확인하였다.

[1330] 상술한 실험 과정과 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[1331]

[1332] 실험예 9: 신규 화합물의 타우 유전자 변형 동물 모델(TauP301L-BiFC Tg 마우스)에서의 타우 병리 개선 효과 분석

[1333] 6, 16 및 20 번 화합물 경구투여 및 행동실험 종료 후, 13.2 개월령의 TauP301L-BiFC 생쥐를 희생하여 [1] 뇌조직 적출 및 [2] 뇌용해물 분리정제를 진행하였다.

[1334] [1] 먼저, 뇌조직 적출과 뇌조직의 BiFC 형광 이미징 및 타우 인산화 항체 면역형광은 다음의 과정을 통해 이루어졌다. TauP301L-BiFC 생쥐를 0.9% 식염수로 관류시키고 4% 파라포름알데히드(paraformaldehyde)를 함유하는 PBS (pH7.4) 용액으로 고정하였다. 뇌를 추출하여 4% 파라포름알데히드가 함유된 PBS에 48~72

시간 동안 4°C에서 고정시켰다. 냉동 보호를 위해, 뇌는 30% 수크로오스 용액을 포함하는 PBS로 옮겼고 가라앉을 때까지 4°C에서 보관하였다. 냉동 절편을 위해 뇌를 O.C.T (Tissue-TEK)에 담가 얼린 뒤, 뇌조직 절편기를 사용하여 연속적으로 절단하였다. 30 μ m 두께의 조직 절편을 4°C에서 0.05% 아지드화나트륨을 포함하는 PBS에 보관하였다.

- [1335] 뇌 조직 절편 (그룹당 n=10)을 슬라이드에 올린 뒤, 자가형광을 줄이기 위해 Sudan Black B 용액(0.05% Sudan Black B를 포함하는 70% 에탄올)으로 10분 동안 염색하고, 0.1% Triton X-100을 포함하는 PBS로 3회 세척한 다음 증류수로 세척하였다. 핵 염색을 위해 뇌 조직 절편을 Hoechst (0.5 μ g/mL)로 30분 동안 염색하였다. Axio Scan.Z1 (ZEISS)을 사용하여 BiFC 형광(λ_{ex} =460-490nm 및 λ_{em} =500-550nm) 이미지를 획득하였다. 정량 분석을 위해 평균 BiFC-형광강도는 체감각피질(layer V)과 해마 CA1에서 측정되었고, 뇌 샘플 간의 백그라운드 형광 차이를 줄이기 위해 고삐(habenular) 영역을 대조군(control) 영역으로 사용하였다. 이미지J 소프트웨어(NIH)를 사용하여 관심 영역을 표시하고 형광 강도 값을 계산하였으며, 데이터는 그룹당 생쥐 10마리의 뇌 조직 이미지의 평균 형광 강도 및 표준 편차로 표시되었다.
- [1336] 총 뇌조직의 4가지 영역 (해마 (CA1), 감각피질, 소뇌, 뇌간)의 Tau-BiFC 형광 이미징 결과, 타우 응집 초기 올리고머 형성 및 응집체 형성으로 나타나는 Tau-BiFC 형광정도는 다음과 같이 나타났다.
- [1337] (1) 해마 (CA1), vehicle = 100%, #20= 79%, p<0.05, #6= 80%, p<0.05, #16= 72%, p<0.001.
- [1338] (2) 감각피질 (SCTX), vehicle = 100%, #20= 72%, p<0.05, #6= 73%, p<0.05, #16= 66%, p<0.01.
- [1339] (3) 소뇌 (CB), vehicle = 100%, #20= 64%, p<0.05, #6= 68%, n.s., #16= 76%, n.s.
- [1340] (4) 뇌간 (Brain stem), vehicle = 100%, #20= 60%, p<0.05, #6= 62%, p<0.05, #16= 60%, p<0.05.
- [1341] TauP301L-BiFC 생쥐에서 vehicle 대비 6, 16 및 20 번 화합물에 의한 타우 올리고머 형성 저해 타우 병리 개선 효과를 확인할 수 있었으며, 이를 도 2에 나타내었다.
- [1342]
- [1343] 타우 올리고머 형성뿐만 아니라 타우 병리 과정에서 보이는 타우 인산화 정도를 측정하고자 타우 인산화 항체를 이용한 면역형광염색을 수행하였다. 뇌 조직 면역형광 이미지 분석을 위해, 뇌 조직 슬라이스(그룹당 n=10)를 AT8 (pS202/T205) 항체 (1:200)로 염색하였고, 1차 항체는 Alexa Flour 633-표지 항마우스 2차 항체 (1:500)를 사용하여 검출하였다. Axio Scan.Z1 (ZEISS)을 사용하여 형광 이미지(λ_{ex} =620-640nm 및 λ_{em} =650-700nm)를 획득하였다.
- [1344] 총 2가지 뇌조직 영역 (해마 (CA1), 감각피질)의 AT8 형광 이미징 결과는 다음과 같았다.

- [1345] (1) 해마 (CA1), vehicle = 100%, #20= 72%, $p<0.01$, #6= 81%, $p<0.05$, #16= 76%, $p<0.01$.
- [1346] (2) 감각피질 (SCTX), vehicle = 100%, #20= 54%, $p<0.0001$, #6= 63%, $p<0.001$, #16= 57%, $p<0.0001$.
- [1347] TauP301L-BiFC 생쥐에서 vehicle 대비 6, 16 및 20 번 화합물에 의한 타우 인산화 저해를 통한 타우병리 개선 효과를 확인할 수 있었으며, 이를 도 3에 나타내었다.
- [1348]
- [1349] [2] 뇌조직 이미징을 통해 확인한 약물의 타우병리 억제 효능을 뇌용해물 면역블롯을 통해 검증하고자, 뇌용해물을 분리정제 하여 용해성(soluble) 및 불용성(insoluble) 분획(fraction)에서 타우 항체를 이용한 면역블롯을 수행하였다. 뇌의 무게를 측정하여 해당 용량의 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 포함하는 RIPA 용해 완충액을 뇌 조직에 넣어주었다. 그런 다음 조직을 균질기(homogenate)를 사용하여 파쇄하고 4°C에서 2시간 동안 배양한 뒤, 4°C에서 13,200rpm으로 20분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 상층액을 RIPA-용해성 분획으로 수집하여 -80°C에 보관하였다. RIPA-불용성 분획을 제조하기 위해, 남아있는 펠렛을 1M 수크로오스를 포함하는 RIPA 용해 완충액으로 1회 세척한 다음, 2% SDS 용액 (조직 1g당 1mL)을 넣어 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 그 뒤, 혼합물을 실온에서 1분 동안 13,200rpm에서 원심분리한 후, 상층액을 RIPA-불용성 분획으로 수집하여 -80°C에서 보관하였다.
- [1350] 타우 면역블롯 분석을 위해, 뇌조직 RIPA-용해성 샘플 20 μ g을 10% SDS-PAGE 젤로 분리하고 PVDF 멤브레인으로 옮겼으며, RIPA-불용성 샘플은 2% SDS 용액에 10배 희석하여 각 샘플 20 μ L을 SDS-PAGE 젤에 로딩하였다. 총 타우 및 인산화 타우 정도는 항-타우 항체인 Tau5와 항-인산화 타우 항체인 pS199 및 pS396에 의해 검출되었다. 이미지J 소프트웨어(NIH)를 사용하여 밴드 강도를 정량화하였다.
- [1351] RIPA-용해성 뇌용해물을 이용한 2종의 타우 인산화 면역블롯 결과는 다음과 같았다.
- [1352] (1) pS199: vehicle = 100%, #20= 60%, $p<0.05$, #6= 48%, $p<0.01$, #16= 24%, $p<0.001$.
- [1353] (2) pS396: vehicle = 100%, #20= 71%, $p<0.05$, #6= 60%, $p<0.01$, #16= 40%, $p<0.001$.
- [1354] TauP301L-BiFC 생쥐의 뇌용해물을 활용한 면역블롯 결과, 용해성 분획에서 vehicle 대비 6, 16 및 20 번 화합물에 의한 타우 인산화 저해를 통한 타우병리 개선 효과를 확인할 수 있었다.
- [1355] RIPA-불용성 뇌용해물을 이용한 전체 타우 면역블롯 결과는 다음과 같았다.
- [1356] Total tau (Tau5): vehicle = 100%, #20= 23%, $p<0.0001$, #6= 14%, $p<0.0001$, #16= 20%, $p<0.0001$.

[1357] TauP301L-BiFC 생쥐의 뇌용해물을 활용한 면역블롯 결과, 불용성 분획에서 vehicle 대비 6, 16 및 20 번 화합물에 의한 불용성 타우 응집체 형성 저해를 통한 타우병리 개선 효과를 확인할 수 있었다.

[1358] 상기 실험결과를 도 4에 나타내었다.

[1359]

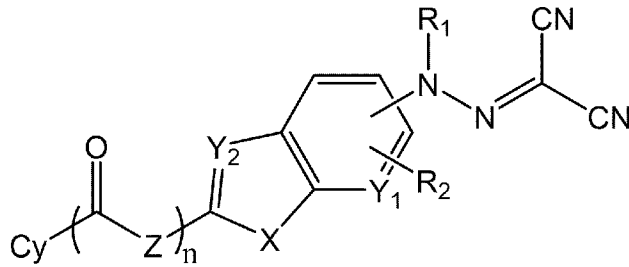
[1360] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[1361] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

n은 0 또는 1이며;

R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;

R₂는 부재 또는 할로젠이며;

X는 O, S 또는 NR₃ 중 선택되는 어느 하나이며;

R₃은 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이며;

Y₁, Y₂는 C 또는 N이며;

Z는 부재 또는 NH이고;

Cy는 비치환 또는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬카보닐, 및 C₁₋₄ 알콕시카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

R₁은 수소, 메틸 또는 아세틸 중 선택되는 어느 하나이며;

R₂는 부재, 또는 염소이며;

X는 O, S 또는 NR₃ 중 선택되는 어느 하나이며;

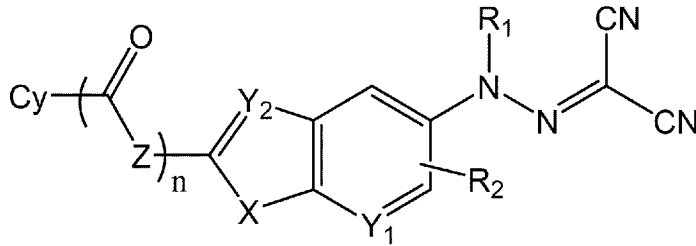
R₃은 수소, 메틸, 또는 에틸 중 선택되는 어느 하나이며;

Cy는 플루오로, 메틸, 이소프로필, 메톡시, 메틸카보닐, 및 tert-부톡시카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴인, 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

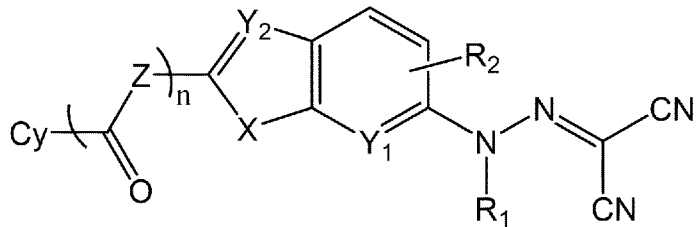
[청구항 3] 제 1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물은 하기 [화학식 1-1] 또는 [화학식 1-2]로 표시되는 것인, 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1-1]



[화학식 1-2]



[청구항 4]

제1항에 있어서,
상기 화합물은

1. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
2. (2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
3. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
4. (2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
5. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
6. (1-메틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-methyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
7. (2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
8. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
9. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

10. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl) carbonohydrazonoyl dicyanide),
11. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
12. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
13. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
14. (2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
15. (2-(2-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
16. (2-(3-메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-methylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
17. (2-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
18. (2-(2,6-디메틸모르폴리노)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholino)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
19. (5-클로로-2-모르폴리노벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((5-chloro-2-morpholinobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
20. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
21. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]옥사졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]oxazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),

22. tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate),
23. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
24. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
25. (2-(피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
26. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
27. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
28. (2-(4-이소프로필피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
29. (2R,6S)-tert-부틸 4-(6-(2-(디시아노메틸렌)히드라지닐)벤조[d]티아졸-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트((2R,6S)-tert-butyl 4-(6-(2-(dicyanomethylene)hydrazinyl)benzo[d]thiazol-2-yl)-2,6-dimethylpiperazine-1-carboxylate),
30. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
31. (2-(4-아세틸피페라진-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(4-acetyl)piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
32. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
33. (1-에틸-2-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((1-ethyl-2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

34. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
35. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
36. (2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)(메틸)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)(methyl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
37. 아세틸(2-모르폴리노벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드(acetyl(2-morpholinobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
38. (2-(몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(morpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
39. (2-(2,6-디메틸몰포린-4-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(2,6-dimethylmorpholine-4-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
40. (2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
41. (R)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((R)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
42. (S)-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
43. (S)-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((S)-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),
44. (2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dicyanide),

45. (2-(피롤리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(pyrrolidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrasonoyl dicyanide)

46. (2-(피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드((2-(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrasonoyl dicyanide)

47. (R)-N-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 ((R)-N-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrasonoyl dicyanide)

48. N-(2-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)carbonohydrasonoyl dicyanide), 또는

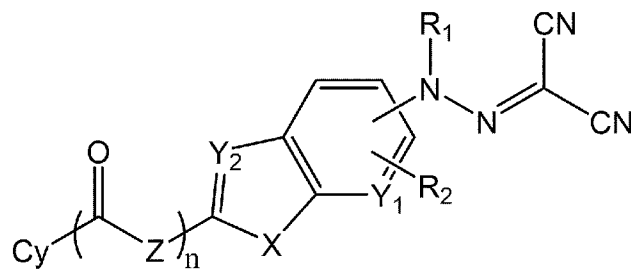
49. N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르보노히드라조노일 디시아나이드 (N-(2-morpholinooxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)carbonohydrasonoyl dicyanide) 인 것인, 카르보노히드라조노일 디시아나이드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 5]

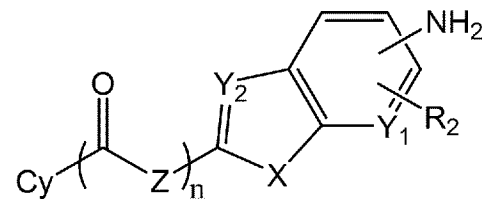
산 존재하에, 일 말단에 반응성 아민기를 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 아질산나트륨, 및 말로노니트릴(malononitrile)과 반응시켜 이민 결합을 형성하는 제1단계; 및

선택적으로, R₁이 수소 이외의 치환기인 경우, 상기 제1단계로부터 수득한 생성물에 R₁ 치환기를 도입하는 제2단계를 추가로 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1 및 2에서,

n은 0 또는 1이며;

R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알킬카보닐 중 선택되는 어느 하나이며;

R_2 는 부재 또는 할로젠이며;
 X 는 O, S 또는 NR_3 중 선택되는 어느 하나이며;
 R_3 은 수소, 또는 C_{1-4} 알킬이며;
 Y_1, Y_2 는 C 또는 N이며;
 Z 는 부재 또는 NH이고;
 Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.

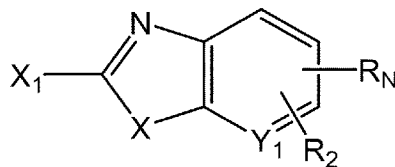
[청구항 6]

제5항에 있어서,
 상기 제2단계는,
 i) R_1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, 유기 용매에서 칼륨 *tert*-부톡사이드 또는 수소화 나트륨 존재 하에 할로젠화알칸과 반응시켜 수행하고,
 ii) R_1 이 C_{1-4} 알킬카보닐인 경우, 염기 및 트리에틸아민 존재 하에 할로젠 화알킬카보닐과 반응시켜 수행하는 것인, 제조방법.

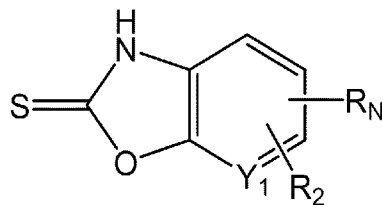
[청구항 7]

제5항에 있어서,
 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은,
 i) n 이 0이고, X 는 S 또는 NR_3 인 경우, 마이크로파를 조사하여 $Cy-H$ 와 화학식 3-a로 표시되는 화합물을 반응시키고,
 ii) n 이 0이고, X 는 O인 경우, 트리에틸아민 존재 하에 $Cy-H$ 와 화학식 3-b로 표시되는 화합물을 반응시키고,
 iii) n 이 1인 경우, $Cy-H$ 와 화학식 3-c로 표시되는 화합물을 반응시키되, R_N 이 니트로인 경우, 상기 반응 생성물을 추가로 환원시키고,
 iv) Y_2 가 N, n 이 1이고, Z 가 NH인 경우, 3-d로 표시되는 화합물을 반응시켜 얻어지는 것인, 제조방법:

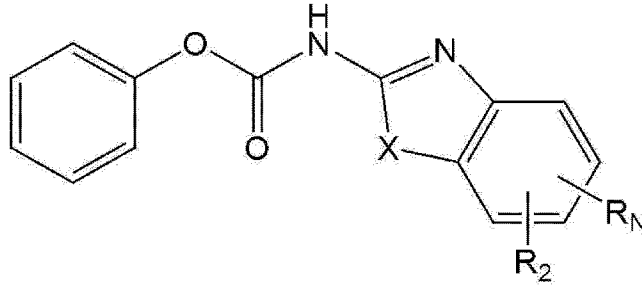
[화학식 3-a]



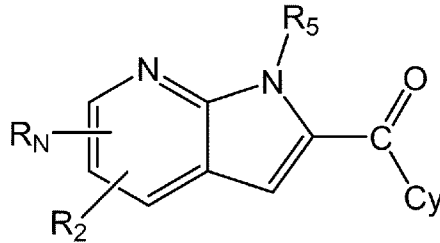
[화학식 3-b]



[화학식 3-c]



[화학식 3-d]



상기 화학식 3-a 내지 3-d에서,

X_1 은 할로젠, R_N 은 니트로 또는 아미노이며;

R_5 는 t-부톡시 카보닐, 수소, 또는 벤질옥시 카르보닐 중 선택되는 어느 하나이며;

Cy 는 Cy 는 비치환 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬카보닐, 및 C_{1-4} 알콕시카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 5 내지 10원 포화 헤테로사이클릴임.

[청구항 8]

제7항에 있어서,

상기 화학식 3-a로 표시되는 화합물에 있어서, X 는 NR_3 이고 R_3 가 C_{1-4}

알킬인 화합물은, 상기 단계 i)에 의해 R_3 가 수소인 화합물을 제조하여

DBU(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 존재 하에 할로젠화 R_3 와 반응시켜 준비하는 것인, 제조방법.

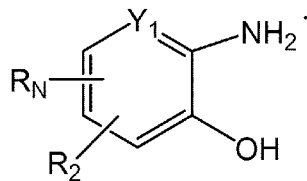
[청구항 9]

제7항에 있어서,

상기 화학식 3-b로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물

을 칼륨 에틸 잔토게네이트(potassium ethyl xanthogenate)와 반응시켜 준비하는 것인, 제조방법:

[화학식 4]

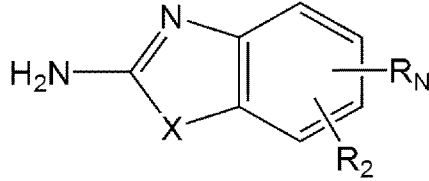


[청구항 10]

제7항에 있어서,

상기 화학식 3-c로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 트리에틸아민 존재 하에 페닐클로로포르메이트와 반응시켜 준비하는 것인, 제조방법:

[화학식 5]

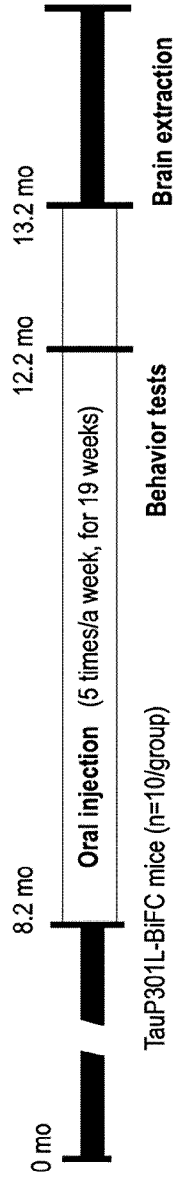


- [청구항 11] 제1항의 화합물을 유효성분으로 포함하는 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 타우 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 혈관성 치매, 급성 뇌졸중, 외상, 뇌혈관 질환, 뇌 코드 외상, 척수 외상, 말초 신경병증, 망막병증, 녹내장 및 타우병증(tauopathies)으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
 상기 타우병증은 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy; CTE), 원발성 연령관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 피질기저퇴행증(corticobasal degeneration), 피크 질환(Pick's disease), 아지오필릭 그레인 질환 (argyrophilic grain disease; AGD), 전측두엽 치매(frontotemporal dementia; FTD), 17번 염색체 관련 파킨슨증(Parkinsonism linked to chromosome 17), 리티코-보디그 질환(Lytico-Bodig disease, Parkinson-dementia complex of Guam), 신경절교세포종(ganglioglioma), 신경세포종(gangliocytoma), 수막혈관주위세포종(meningioangiomas), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 아급성 경화성 범뇌염(subacute sclerosing panencephalitis), 연독성뇌증(lead encephalopathy), 결절성경화증(tuberous sclerosis), 판토테네이트 키나아제 결합 신경 퇴화(Pantothenate kinase-associated neurodegeneration), 지방갈색소증(lipofuscinosis), 외상후 스트레스 장애(Posttraumatic stress disorder), 및 외상성 뇌손상(traumatic brain injury)으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.
- [청구항 14] 제11항에 있어서,
 상기 티디피-43 단백질의 응집 또는 과인산화에 의해 유발되는 질환은 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 유전변이에 의한 가족성 근위축성 측색 경화증(Familial ALS-SOD1), 산발성 근위축성 측색 경화증(sporadic amyotrophic lateral sclerosis), 슈퍼옥사이드 디스뮤테이즈

1(SOD1, superoxide dismutase 1), 전두측두엽성 치매(frontotemporal lobar degeneration; FTL), 전두측두엽 치매와 동시 발현되는 근위축성 측색 경화증(ALS-FTLD), 다계통위축증(Multiple system proteinopathy; MSP), 대뇌변연계 발현되는 티디피-43 관련 뇌병증(limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy; LATE)/CART(cerebral age-related TDP-43 with sclerosis), 페리병(Perry disease), 안면 및 운동 감각 신경병증(facial onset sensory and motor neuropathy; FOSMN), 및 산발적 봉입체 근염(sporadic inclusion body myositis; sIBM)으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.

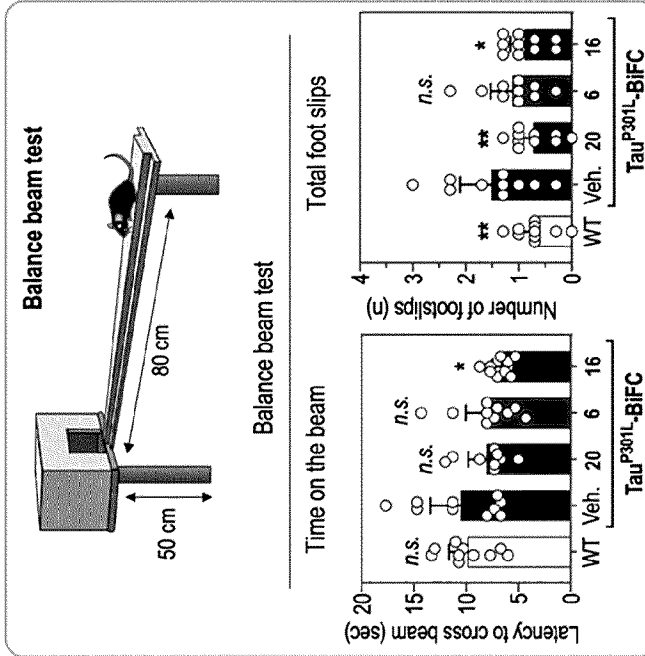
- [청구항 15] 제11항에 있어서, 상기 조성물은 타우 단백질(tau protein) 또는 티디피-43 단백질의 응집을 저해하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 16] 제11항에 있어서, 상기 조성물은 타우 단백질 또는 티디피-43 단백질 과인산화를 저해하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[51]

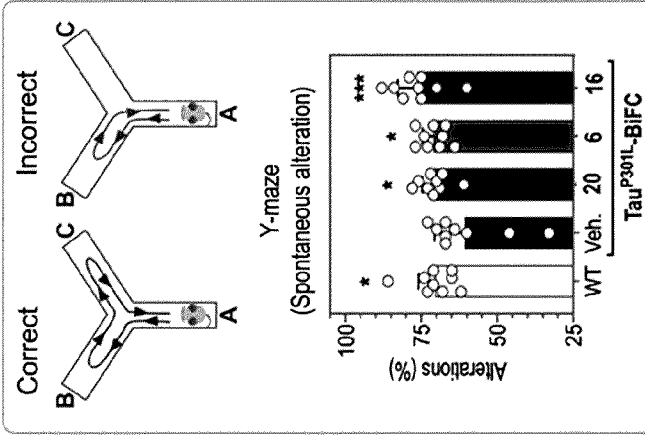


Behavior tests

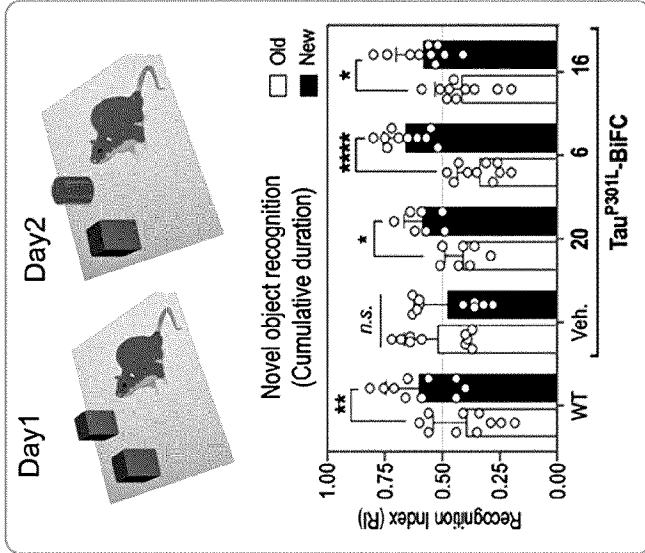
③ Balance beam test



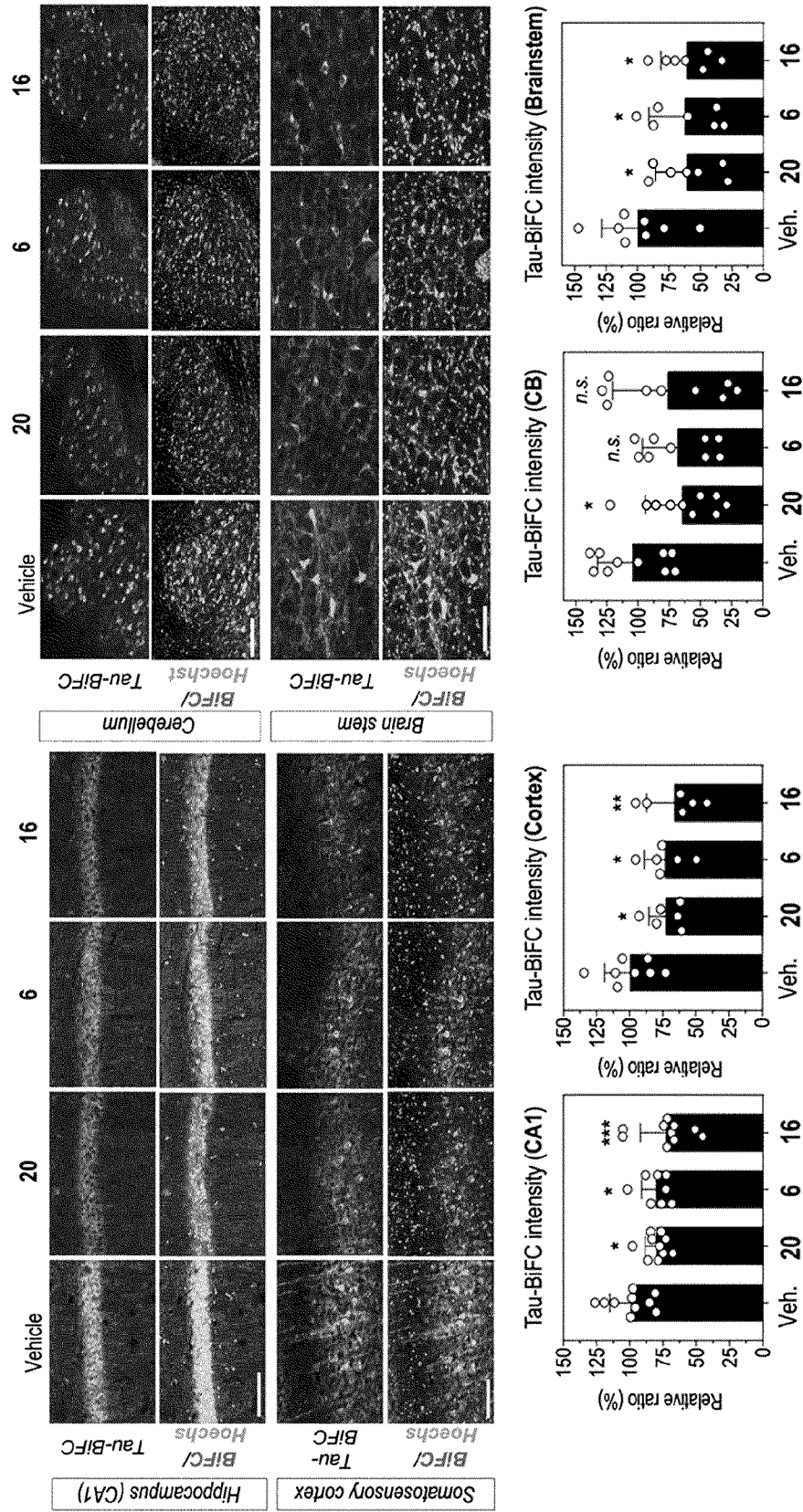
② Y-maze test



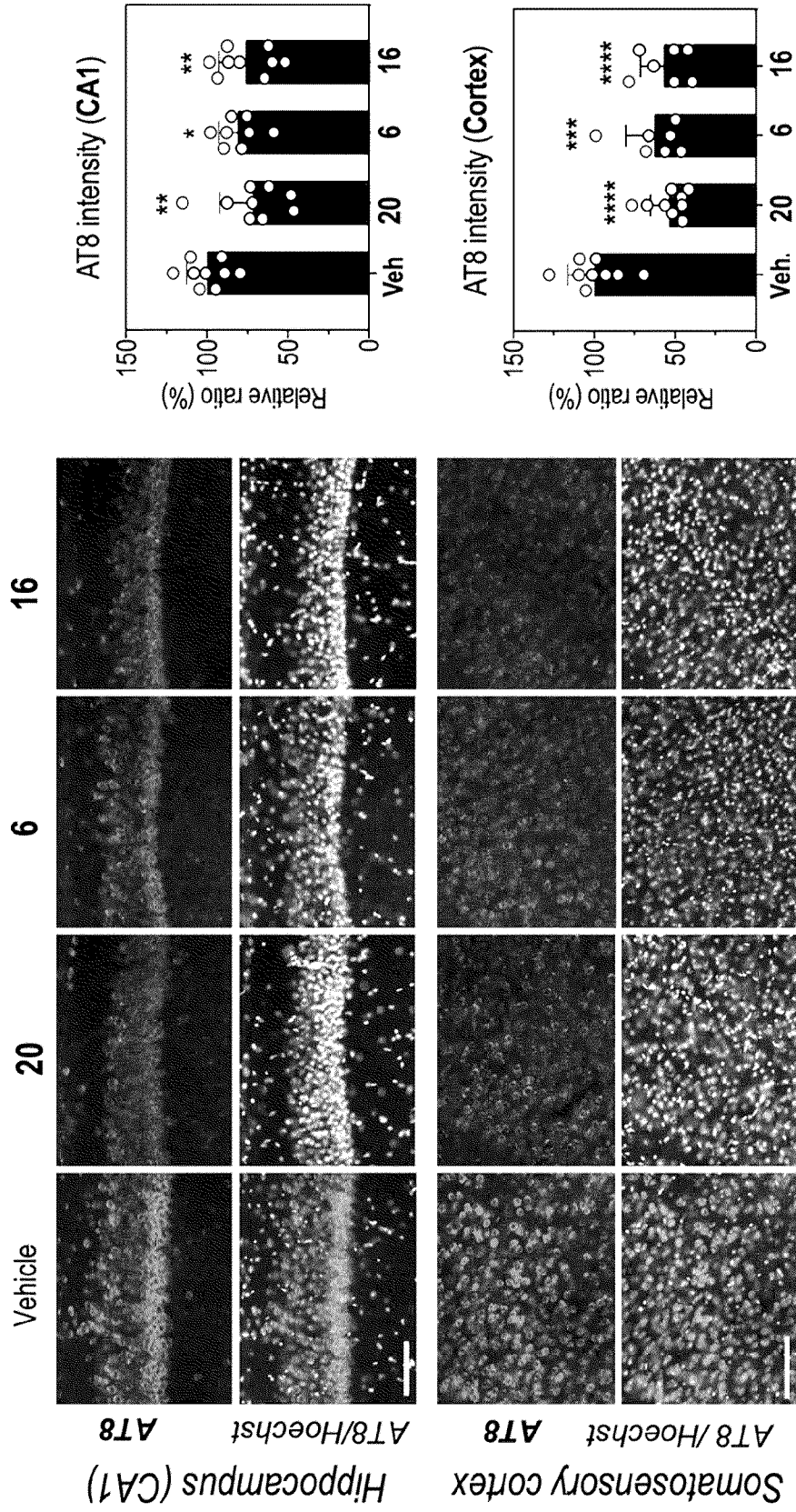
① Novel object Recognition test



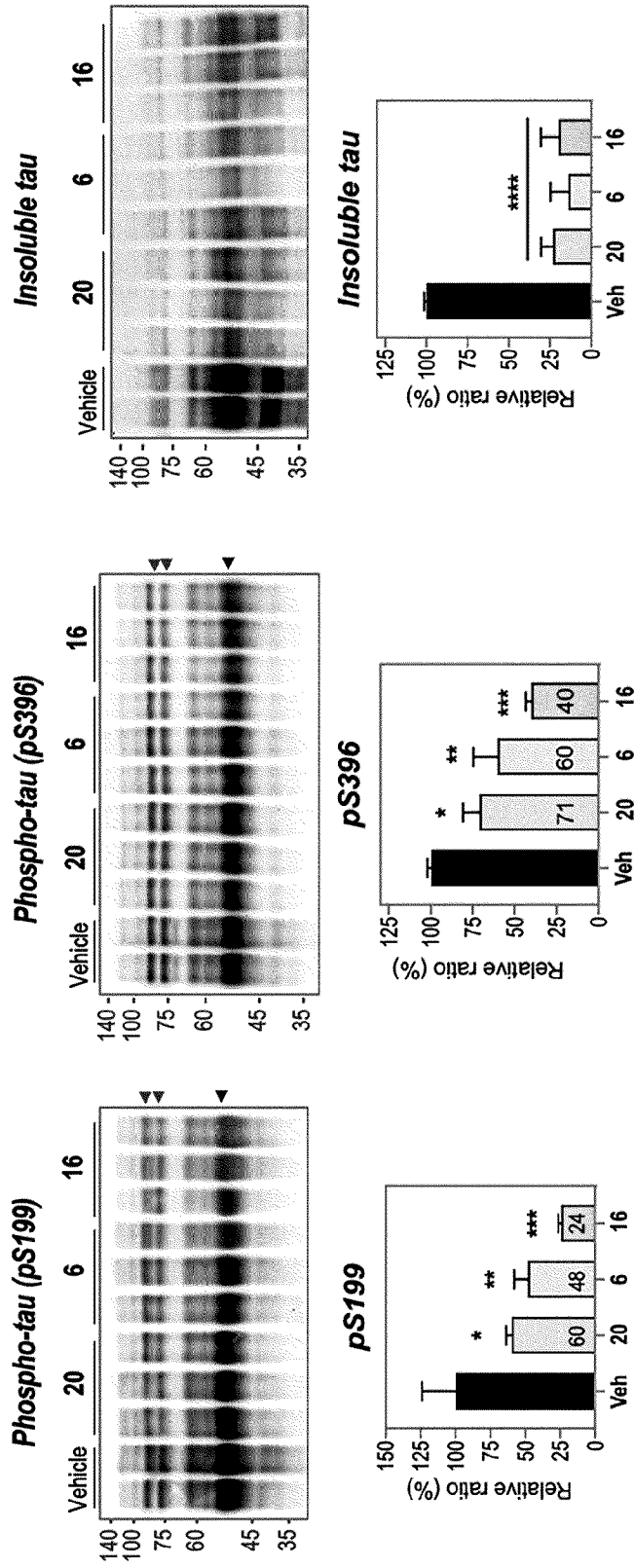
[도2]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/019633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 277/82(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D 263/58(2006.01)i; C07D 235/30(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 277/82(2006.01); A61K 31/425(2006.01); C07D 213/04(2006.01); C07D 221/00(2006.01); C07D 235/04(2006.01); C07D 235/26(2006.01); C07D 471/10(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 카르보노히드라조노일 디시아나이드(carbonohydr azonoyl dicyanide), 포화헤테로고리(saturated heterocycle), 타우 단백질(Tau protein), 티디피-43 단백질(TDP-43 protein), 응집 저해(aggregation inhibition)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2020-0076808 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 30 June 2020 (2020-06-30) See claims 1, 7, 12 and 24; and paragraphs [0262], [0291] and [0292].	1-16
A	KR 10-2020-0076655 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 29 June 2020 (2020-06-29) See entire document.	1-16
A	WO 2021-256899 A1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 23 December 2021. See entire document.	1-16
A	US 2022-0380319 A1 (BIAL - R&D INVESTMENTS, S.A.) 01 December 2022 (2022-12-01) See entire document.	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 March 2024		Date of mailing of the international search report 27 March 2024
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/019633

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
KR 10-2020-0076808	A		30 June 2020	AU 2018-453188	A1		08 July 2021				
				AU 2018-453188	B2		19 January 2023				
				BR 112021012004	A2		08 September 2021				
				CA 3124102	A1		25 June 2020				
				CA 3124102	C		17 October 2023				
				CN 113727972	A		30 November 2021				
				EP 3901139	A1		27 October 2021				
				JP 2022-515787	A		22 February 2022				
				JP 7375019	B2		07 November 2023				
				KR 10-2128509	B1		01 July 2020				
				MX 2021007464	A		10 December 2021				
				US 2022-0396553	A1		15 December 2022				
				WO 2020-130214	A1		25 June 2020				

KR 10-2020-0076655	A		29 June 2020	KR 10-2178181	B1		13 November 2020				

WO 2021-256899	A1			AR 122677	A1		28 September 2022				
				AU 2023-291666	A1		02 February 2023				
				BR 112022025610	A2		03 January 2023				
				CA 3182243	A1		23 December 2021				
				CN 115867277	A		28 March 2023				
				EP 4169905	A1		26 April 2023				
				JP 2023-530337	A		14 July 2023				
				KR 10-2021-0157360	A		28 December 2021				
				TW 202200548	A		01 January 2022				
				TW 1794843	B		01 March 2023				
				US 2023-0295095	A1		21 September 2023				

				US 2022-0380319	A1		01 December 2022	AU 2020-348771	A1		17 March 2022
BR 112022004801	A2		21 June 2022								
CA 3151039	A1		25 March 2021								
CN 114787136	A		22 July 2022								
EP 4031532	A1		27 July 2022								
JP 2022-548381	A		18 November 2022								
KR 10-2022-0102607	A		20 July 2022								
MX 2022003236	A		04 July 2022								
WO 2021-055591	A1		25 March 2021								

WO 01-94346	A1		13 December 2001	AR 028683	A1		21 May 2003				
				AT E381565	T1		15 January 2008				
				AU 2001-267513	B2		16 March 2006				
				AU 6751301	A		17 December 2001				
				BR 0111538	A		01 July 2003				
				CA 2411716	A1		13 December 2001				
				CA 2411716	C		22 June 2010				
				CN 1261433	C		28 June 2006				
				CN 1436188	A		13 August 2003				
				EP 1292596	A1		19 March 2003				
				EP 1292596	B1		19 December 2007				
				ES 2296761	T3		01 May 2008				
				JP 2003-535863	A		02 December 2003				
				JP 4245348	B2		25 March 2009				
				KR 10-0518198	B1		04 October 2005				
				KR 10-2003-0016283	A		26 February 2003				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/019633

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MX PA02012001 A	22 April 2003
		PE 20020298 A1	17 April 2002
		US 2002-0006932 A1	17 January 2002
		US 6482829 B2	19 November 2002
		UY 26754 A1	28 December 2001
		ZA 200209488 B	23 February 2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 277/82(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D 263/58(2006.01)i; C07D 235/30(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 277/82(2006.01); A61K 31/425(2006.01); C07D 213/04(2006.01); C07D 221/00(2006.01); C07D 235/04(2006.01); C07D 235/26(2006.01); C07D 471/10(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 카르보노히드라조노일 디시아나이드 (carbohydrazonyl dicyanide), 포화헥테로고리(saturated heterocycle), 타우 단백질(Tau protein), 티디피-43 단백질(TDP-43 protein), 응집 저해(aggregation inhibition)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2020-0076808 A (한국과학기술연구원) 2020.06.30 청구항 1, 7, 12, 24; 단락 [0262], [0291], [0292]	1-16
A	KR 10-2020-0076655 A (한국과학기술연구원) 2020.06.29 전체 문헌	1-16
A	WO 2021-256899 A1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 2021.12.23 전체 문헌	1-16
A	US 2022-0380319 A1 (BIAL - R&D INVESTMENTS, S.A.) 2022.12.01 전체 문헌	1-16
A	WO 01-94346 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2001.12.13 전체 문헌	1-16
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2024년03월25일 (25.03.2024)	2024년03월27일 (27.03.2024)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2020-0076808 A	2020/06/30	AU 2018-453188 A1	2021/07/08		
		AU 2018-453188 B2	2023/01/19		
		BR 112021012004 A2	2021/09/08		
		CA 3124102 A1	2020/06/25		
		CA 3124102 C	2023/10/17		
		CN 113727972 A	2021/11/30		
		EP 3901139 A1	2021/10/27		
		JP 2022-515787 A	2022/02/22		
		JP 7375019 B2	2023/11/07		
		KR 10-2128509 B1	2020/07/01		
		MX 2021007464 A	2021/12/10		
		US 2022-0396553 A1	2022/12/15		
		WO 2020-130214 A1	2020/06/25		
		-----	-----	-----	-----
KR 10-2020-0076655 A WO 2021-256899 A1	2020/06/29	KR 10-2178181 B1	2020/11/13		
		AR 122677 A1	2022/09/28		
		AU 2023-291666 A1	2023/02/02		
		BR 112022025610 A2	2023/01/03		
		CA 3182243 A1	2021/12/23		
		CN 115867277 A	2023/03/28		
		EP 4169905 A1	2023/04/26		
		JP 2023-530337 A	2023/07/14		
		KR 10-2021-0157360 A	2021/12/28		
		TW 202200548 A	2022/01/01		
		TW I794843 B	2023/03/01		
		US 2023-0295095 A1	2023/09/21		
		-----	-----	-----	-----
		US 2022-0380319 A1	2022/12/01	AU 2020-348771 A1	2022/03/17
BR 112022004801 A2	2022/06/21				
CA 3151039 A1	2021/03/25				
CN 114787136 A	2022/07/22				
EP 4031532 A1	2022/07/27				
JP 2022-548381 A	2022/11/18				
KR 10-2022-0102607 A	2022/07/20				
MX 2022003236 A	2022/07/04				
WO 2021-055591 A1	2021/03/25				
-----	-----			-----	-----
WO 01-94346 A1	2001/12/13	AR 028683 A1	2003/05/21		
		AT E381565 T1	2008/01/15		
		AU 2001-267513 B2	2006/03/16		
		AU 6751301 A	2001/12/17		
		BR 0111538 A	2003/07/01		
		CA 2411716 A1	2001/12/13		
		CA 2411716 C	2010/06/22		
		CN 1261433 C	2006/06/28		
		CN 1436188 A	2003/08/13		
		EP 1292596 A1	2003/03/19		
		EP 1292596 B1	2007/12/19		
		ES 2296761 T3	2008/05/01		
		JP 2003-535863 A	2003/12/02		
		JP 4245348 B2	2009/03/25		
		KR 10-0518198 B1	2005/10/04		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		KR 10-2003-0016283 A	2003/02/26
		MX PA02012001 A	2003/04/22
		PE 20020298 A1	2002/04/17
		US 2002-0006932 A1	2002/01/17
		US 6482829 B2	2002/11/19
		UY 26754 A1	2001/12/28
		ZA 200209488 B	2004/02/23