



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0097711  
(43) 공개일자 2010년09월03일

(51) Int. Cl.

C07D 277/82 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7013783

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월20일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년06월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/084225

(87) 국제공개번호 WO 2009/067618  
국제공개일자 2009년05월28일

(30) 우선권주장

60/989,557 2007년11월21일 미국(US)

(71) 출원인

디코드 제네티кс 이에이치에프

아이슬란드 레이크자비크 스투틀루피투 8 (우  
101)

(72) 별명자

쑹, 자스비

미국 일리노이주 60564 네이퍼빌 코르돌라 서클  
1156

거니, 마크

미국 미시간주 49506 그랜드 래피즈 에스이 로즈  
우드 에비뉴 910  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

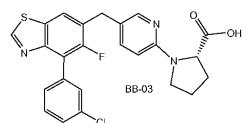
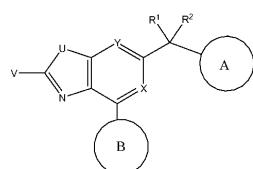
서종완

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 폐 및 심혈관 질환의 치료를 위한 치환된 벤조아졸 PDE4 억제제

**(57) 요약**

본 발명은 뇌졸증, 심근경색, 및 심혈관 염증 상태의 치료에 유용한 PDE4 억제제인 치환된 벤조티아졸, 벤즈옥사졸-, 및 벤젠 고리 대신에 피리딘 및 피리미딘 고리를 갖는 이들의 대응물, 상기 화합물들을 포함하는 약학 조성물, 및 포유동물에게서 뇌졸증, 심근 경색, 및 심혈관 염증 상태를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 A 및 B가 카보사이를 또는 헤테로사이클인 하기 화학식 I을 갖는다. 특정 실시태양은 하기 화학식 II이다:



(72) 발명자

버진, 알렉스

미국 워싱턴주 98346 킹스턴 엔이 터커만 에비뉴  
26233

키셀료프, 알렉산더

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 쇼워포앵트 웨  
이 4203

라오, 무나갈라

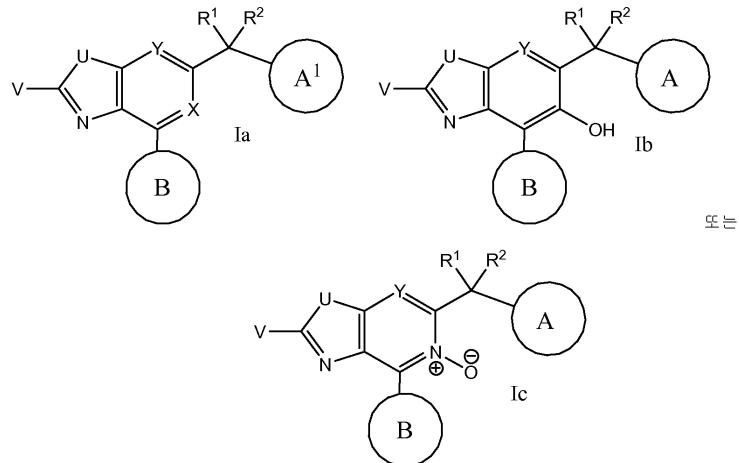
미국 일리노이주 60559 웨스트몬트 메간 코트 800

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 그의 염:

화학식 I



또는

상기 식에서,

U는  $-S-$  및  $-O-$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

V는 H,  $CH_3$ ,  $NH_2$  및  $CF_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

X는  $CH$ , C-F, C-Cl, C-Br, C-I, C-NH<sub>2</sub>, C-OH, C-OCH<sub>3</sub>, N 및 N-O로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Y는 N, CH, CF 및 C-저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

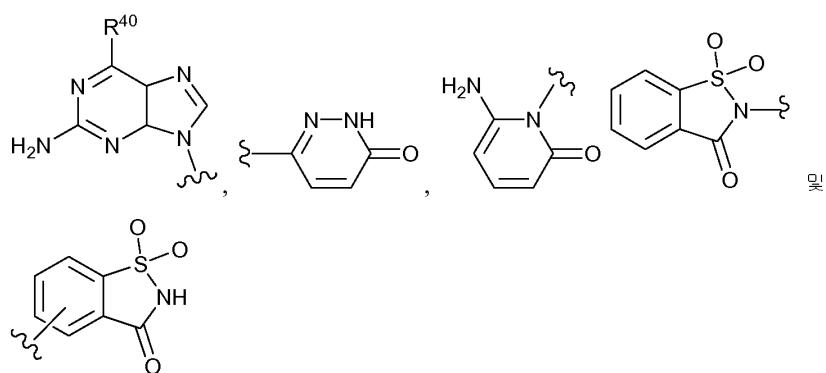
R<sup>1</sup>은 H 또는 저급 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H, 알킬, OH, NH<sub>2</sub> 및 OCH<sub>3</sub>로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

B는 임의로 치환된, 모노- 또는 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고;

A는 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 카보사이클이고;

A<sup>1</sup>은 (a)



및

(여기에서 R<sup>40</sup>은 H, 할로겐, OH, NH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub> 중에서 선택된다) 중에서 선택된 잔기;

(b) 3 개 이하의 고리의 치환된 헤�테로사이클 또는 3 개 이하의 고리의 치환된 카보사이클; 및

(c) 자체가, 추가의 치환체를 수반하는 헤테로사이클로 치환된 헤�테로사이클 중에서 선택되고;

여기에서 상기 헤�테로사이클 또는 카보사이클 상의 치환체들은 하이드록시, 카복시, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 알콕시카보닐, 카복시알킬카보닐아미노, 카복시알킬아미노카보닐아미노, 구아니디노, 아미노산의 잔기 및 N-메틸화된 아미노산의 잔기 중에서 선택된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

B가 3 번 위치, 4 번 위치, 또는 3 번 및 4 번 위치 모두에서 치환체를 갖는 페닐인 화합물 또는 염.

## 청구항 3

제 2 항에 있어서,

B가 3-클로로페닐, 3-나이트로페닐, 3-시아노페닐, 3-브로모페닐, 3-아세틸페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 및 3-메틸티오페닐 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

## 청구항 4

제 1 항에 있어서,

B가 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-5-일 또는 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일인 화합물 또는 염.

## 청구항 5

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 H이고  $R^2$ 가 H 및 OH 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

## 청구항 6

제 1 항에 있어서,

A 또는  $A^1$ 이 임의로 치환된 페닐인 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 그의 염.

## 청구항 7

제 1 항에 있어서,

A 또는  $A^1$ 이 임의로 치환된 5- 및 6-원 고리 질소 헤�테로사이클로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 그의 염.

## 청구항 8

제 7 항에 있어서,

A 또는  $A^1$ 이 임의로 치환된 피리디닐, 모폴린-4-일, 피페라진-1-일, 피페리디닐-1-일, 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 및 피라졸-5-일로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

## 청구항 9

제 1 항에 있어서,

X가 CH, C-F, C-OH 및 N으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

## 청구항 10

제 1 항에 있어서,

X가 CH, C-F, C-OH, N 및 N-O로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Y가 N 또는 CH이고;

U가 O이고;

V가 H, CH<sub>3</sub> 및 NH<sub>2</sub> 중에서 선택되고;

B가 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-5-일, 또는 3 번 위치, 4 번 위치, 또는 3 번 및 4 번 위치 모두에서 치환체를 갖는 페닐이고;

R<sup>1</sup>이 H이고;

R<sup>2</sup>가 H 및 OH 중에서 선택되고;

A 또는 A<sup>1</sup>이 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 5- 및 6-원 고리 질소 헤테로사이클로 이루어진 그룹 중에서 선택되는

화합물 또는 염.

### 청구항 11

제 1 항에 있어서,

X가 CH, C-F, C-OH, N 및 N-O로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Y가 N 또는 CH이고;

U가 S이고;

V가 H, CH<sub>3</sub> 및 NH<sub>2</sub> 중에서 선택되고;

B가 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-5-일, 또는 3 번 위치, 4 번 위치, 또는 3 번 및 4 번 위치 모두에서 치환체를 갖는 페닐이고;

R<sup>1</sup>이 H이고;

R<sup>2</sup>가 H 및 OH 중에서 선택되고;

A 또는 A<sup>1</sup>이 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 5- 및 6-원 고리 질소 헤�테로사이클로 이루어진 그룹 중에서 선택되는

화합물 또는 염.

### 청구항 12

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

B가 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일, 3-클로로페닐, 3-나이트로페닐, 3-시아노페닐, 3-브로모페닐, 3-아세틸페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 및 3-메틸티오페닐 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

### 청구항 13

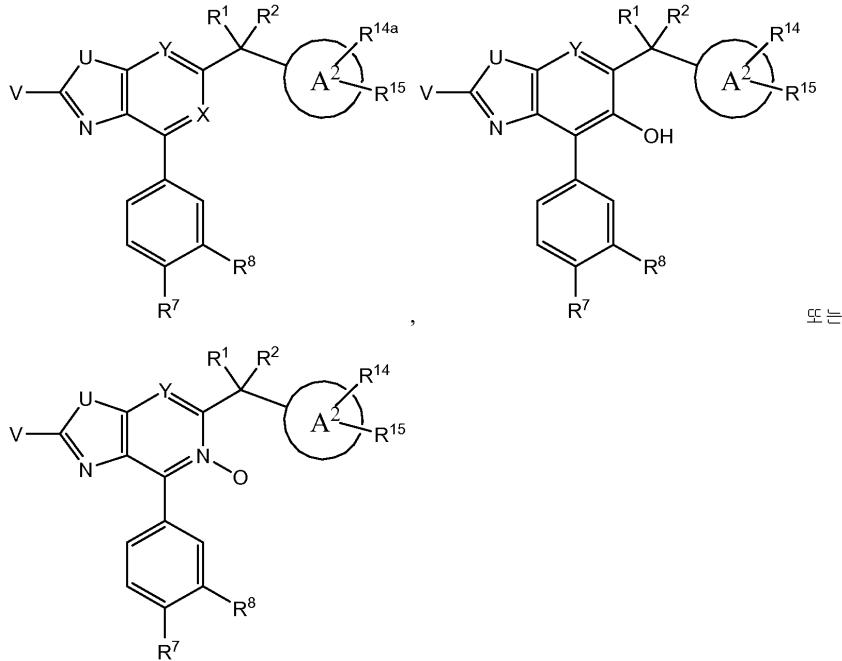
제 12 항에 있어서,

A 또는 A<sup>1</sup>이 임의로 치환된 피리디닐, 모폴린-4-일, 피페라진-1-일, 피페리디닐-1-일, 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 및 피라졸-5-일로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

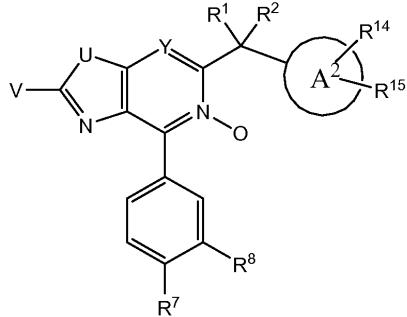
### 청구항 14

제 1 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물 또는 염:



또는



상기 식에서,

$A^2$ 는 페닐, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤�테로아릴, 4 내지 7-원 비-아릴 헤테로사이클 및 축합된 바이사이클 중에서 선택되고;

$R^7$ 은 H 또는 F이고;

$R^8$ 은 할로겐, 나이트로, 아세틸, 하이드록시에틸, 아미노, 메틸티오, 트라이플루오로메틸, 메톡시메틸, 메톡시카보닐, 트라이플루오로메톡시, 시아노 및 1,3,4-티아다이아졸-2-일 중에서 선택되거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이 함께 메틸렌다이옥시, =N-O-N=, -NH-CH=N- 또는 다이플루오로메틸렌다이옥시이며;

$R^{14}$ 는 H, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 카보닐, 페닐, 헤테로아릴, 벤젠설포닐, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 옥사알킬, 카복시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐아미노, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 알콕시카보닐아미노알킬, 카복시알킬카보닐아미노, 카복스아미도, 아미노카보닐옥시, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 아미노카보닐알킬, 시아노, 아세톡시, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알콕시, 알킬(하이드록시알킬)아미노, 헤테로사이클릴알콕시, 머캅토, 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노, 알킬설파닐, 알킬설포닐, 아릴티오, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴설파닐, 아릴설포닐, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 헤�테로사이클릴아미노, 하이드록시이미노, 알콕시이미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 트리틸, 아미디노, 구아니디노, 유레이도, -NHC(=O)NH알킬, -NHC(=O)NH-헤테로사이클릴, -알킬-NHC(=O)N(알킬)<sub>2</sub>, 헤�테로사이클릴알킬카보닐아미노, 벤질옥시페닐, 벤질옥시, 아미노산의 잔기, 아미노산 아미드, 아미노산의 보호된 잔기, 아미노산 아미드의 보호된 잔기, N-메틸화된 아미노산 및 N-메틸화된 아미노산 아미드 및 상기 중 어느 하나로 치환된 모노사이클릭 헤�테로사이클 중에서 선택되고;

$R^{14a}$ 는 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬카보닐아미노, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 카복시알킬아미노카보닐아미노, 구아니디노, 아미노산의 잔기 및 N-메틸화된 아미노산의 잔기, 5-테트라졸릴 및 상기 중 어느 하나에 의해 치환된 모노사이클릭 헤�테로사이클 중에서 선택되고;

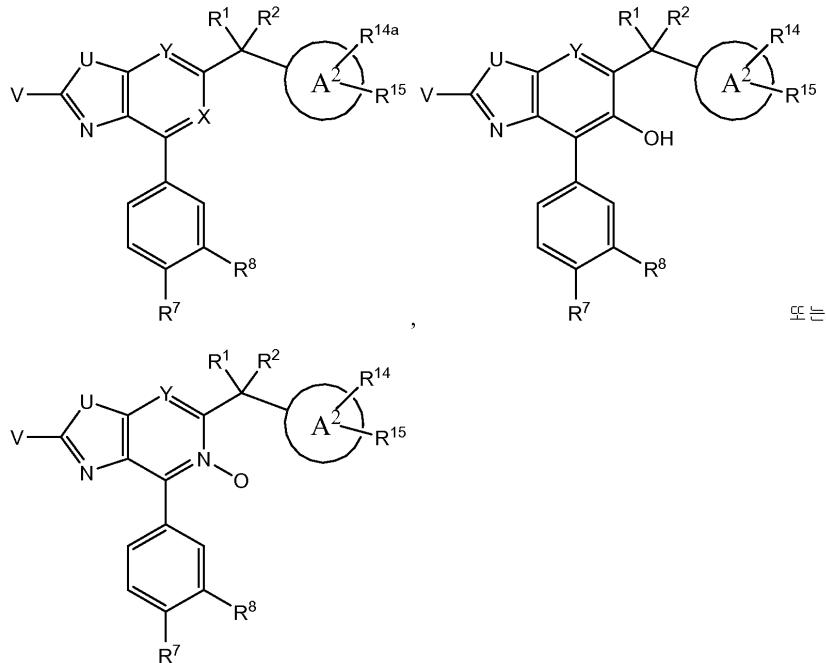
$R^{15}$ 는 H, NO<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub> 및 -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 중에서 선택되거나; 또는

$R^{15}$ 는  $R^{14}$ 와 함께 메틸렌 디아이옥시를 형성한다.

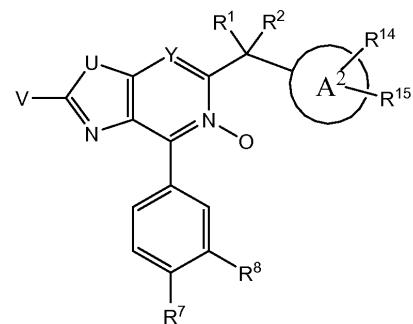
### 청구항 15

제 1 항에 있어서,

하기] 화학식의 화합물 또는 염:



또는



상기 식에서,

$A^2$ 는 페닐, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 4 내지 7-원 비-아릴 헤테로사이클 또는 축합된 바이사이클이고;

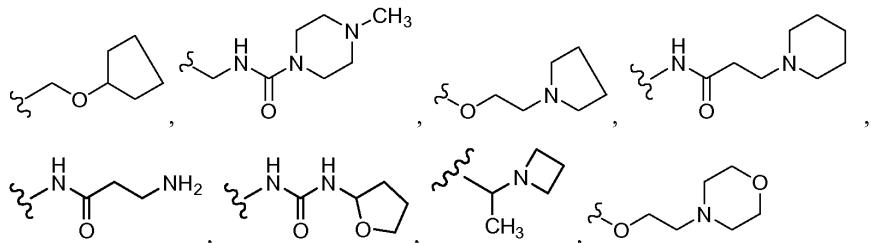
$R^7$ 은 H 또는 F이고;

$R^8$ 은 할로겐, 나이트로, 아세틸, 하이드록시에틸, 아미노, 메틸티오, 트라이플루오로메틸, 메톡시메틸, 메톡시카보닐, 트라이플루오로메톡시, 시아노 및 1,3,4-티아다이아졸-2-일 중에서 선택되거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이 함께 메틸렌디아이옥시,  $=N-O-N=$ ,  $-NH-CH=N-$  또는 디아플루오로메틸렌디아이옥시이며;

$R^{14}$ 는

H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHO$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ , halogen,  $-OH$ ,  $-OEt$ ,  
 $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHEt$ ,  $-C(=O)NM_2$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOEt$ ,  $-CH_2NHC(=O)NH_2$ ,  
 $-CH(CH_3)NHC(=O)NH_2$ ,  $-CH_2NHC(=O)H$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  
 $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2COOEt$ ,  $-CH_2NHC(=O)OEt$ ,  $-CH_2NHC(=O)O-C_6H_5$ ,  
 $-CH_2NHC(=O)C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2NHC(=O)NHEt$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2NHC(=O)N(CH_3)_2$ ,  
 $-CH_2NHC(=O)NHCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH(CH_3)NH_2$ ,  $-C(CH_3)_2NH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  
 $-CH_2NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2OC(=O)NHEt$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  
 $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH(CH_3)COOH$ ,  $-SCH_2COOH$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NHEt$ ,  
 $-NHCH_3$ ,  $-NHEt$ ,  $-NH(tBoc)$ ,  $-NHCH_2COOH$ ,  $-N(CH_3)CH_2COOH$ ,

-NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHEt, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, , -NH(CH<sub>3</sub>)C(=O)NH<sub>2</sub>, -NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)OtBu, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>NHCHO, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(=O)OEt, -N(Et)C(=O)OEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH(tBoc),



및 상기 중 어느 하나에 의해 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클 중에서 선택되고;

R<sup>14a</sup>는

-COOH, -OH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOEt, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOEt, -OCH(CH<sub>3</sub>)COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)OEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH, -NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH,

5-테트라졸릴 및 상기 중 어느 하나에 의해 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클 중에서 선택되고;

R<sup>15</sup>는 H, NO<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub> 및 -NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 중에서 선택되거나; 또는

R<sup>15</sup>는 R<sup>14</sup>와 함께 메틸렌 디아이옥시를 형성한다.

### 청구항 16

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 N인 화합물 또는 염.

### 청구항 17

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 CH인 화합물 또는 염.

### 청구항 18

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 S인 화합물 또는 염.

### 청구항 19

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 O인 화합물 또는 염.

### 청구항 20

제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,  
V가 H, CH<sub>3</sub> 및 NH<sub>2</sub> 중에서 선택되는 화합물 또는 염.

### 청구항 21

약학적으로 허용 가능한 염인 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 화합물의 염.

### 청구항 22

약학적으로 허용 가능한 담체, 및 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 23

- (a) 약학적으로 허용 가능한 담체;
- (b) 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- (c) 콜린에스테라제 억제제, NMDA 길항물질, 칼페인 억제제 및 산화방지제 중에서 선택된 제 2 작용제를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 제 2 작용제가 타크린, 허페르진, 도네페질, 라니세민, 레마세미드, 네라멕산, 메만틴, 비타민 E 및 조효소 Q10 중에서 선택되는 약학 조성물.

### 청구항 25

포유동물에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 말초 포스포다이에스테라제-4에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법.

### 청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 질병 또는 상태가 뇌졸중, 심근 경색, 및 심혈관 염증 상태 중에서 선택되는 방법.

### 청구항 27

제 25 항에 있어서,

상기 질병 또는 상태가 암인 방법.

### 청구항 28

제 25 항에 있어서,

상기 질병 또는 상태가 천식 및 COPD 중에서 선택되는 방법.

### 청구항 29

포유동물에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 골 손실의 치료 또는 예방을 위한 방법.

### 청구항 30

포유동물에게 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을

투여함을 포함하는, 방광 염증, 방광 과민성 및 방광 염증으로부터 발생하는 통증의 치료 방법.

### 청구항 31

말초 포스포다이에스테라제-4의 억제에 반응성인 질환의 치료, 예방 또는 개선이 필요한 환자에게서 상기 치료, 예방 또는 개선을 위한 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염의 용도.

### 청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 질환이 뇌졸증, 심근 경색, 및 심혈관 염증 상태 중에서 선택되는 용도.

### 청구항 33

제 31 항에 있어서,

상기 질환이 암인 용도.

### 청구항 34

제 31 항에 있어서,

상기 질환이 천식 및 COPD 중에서 선택되는 용도.

### 청구항 35

골 손실의 치료 또는 예방을 위한 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염의 용도.

### 청구항 36

방광 염증, 방광 과민성 및 방광 염증으로부터 발생하는 통증의 치료, 예방 또는 개선을 위한 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염의 용도.

### 청구항 37

뇌졸증, 심근 경색, 심혈관 염증 상태, 암, 천식, COPD, 골 손실, 방광 염증, 방광 과민성 및 방광 염증으로부터 발생하는 통증 중에서 선택된 질환의 치료, 예방 또는 개선을 위한 약제의 제조에서 제 1 항 내지 제 11 항 및 제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염의 용도.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 발명은 뇌졸증, 심근경색, 및 심혈관 염증 상태의 치료에 유용한 치환된 벤조티아졸, 벤즈옥사졸 - 및 벤젠고리 대신에 피리딘 및 피리미딘 고리를 갖는 이들의 대응물 -, 상기 화합물들을 포함하는 약학 조성물, 및 토유동물에게서 뇌졸증, 심근 경색, 및 심혈관 염증 상태를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002]

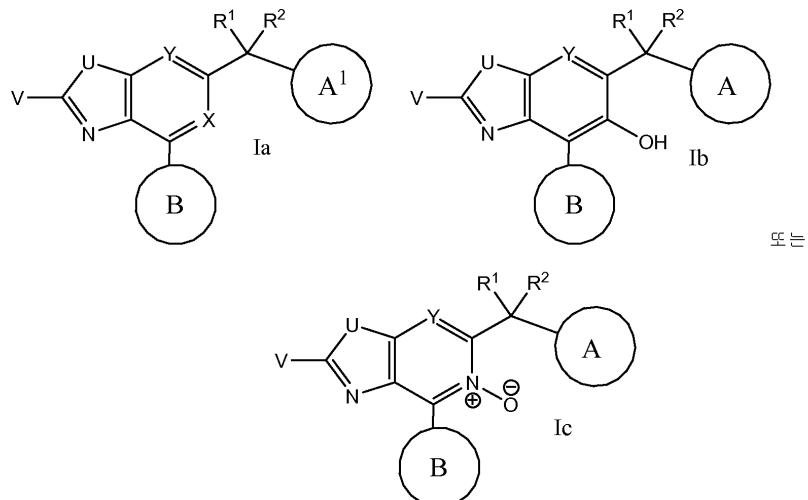
PDE4는 염증 및 면역 세포에서 발견되는 주요 cAMP-대사 효소이다. PDE4 억제제는 특히 염증성 폐 질병, 예를 들어 천식, COPD 및 비염에 소염 약물로서 잠재력이 입증되어 있다. 상기 화합물은 사이토킨 및 다른 염증 신호의 방출을 억압하고 반응성 산소 종들의 생산을 억제한다. 다수의 PDE4 억제제들이 다양한 임상적 적응증들에 대해서 개발되었다(Torphy and Page. 2000. TIPS 21, 157-159; Burnouf and Pruniaux. 2002. Curr. Pharm. Design 8, 1255-1296; Lipworth. 2005. Lancet 365, 167-175). 영국 약리학 저널의 최근 논문으로부터의 인용은 "1980년대 이래로 신규의 소염 요법으로서 PDE4 억제제가 개발되었으며, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)이 주요 적응증이다. 초기의 낙관에도 불구하고, 어느 것도 아직 시중에 나오지 못했다. 대부분의 경우, 실로밀라스트, 필라미나스트, 리리밀라스트, 피클라밀라스트, 토피밀라스트..를 포함한 다양한 구조적 부류의

PDE4 억제제들의 개발은 효능의 부족으로 인해 중단되었다. 주된 문제는 상기 화합물들의 낮은 치료 계수이며, 이는 제공될 수 있는 용량을 심하게 제한한다. 실제로, 다수의 상기 화합물들의 경우, 최대로 허용되는 용량은 치료수준 이하이거나 또는 유효 용량-반응 곡선의 맨 아래인 듯 하다. 따라서, 목표는 상기 한계를 극복하는 것이다"이다[Giembycz, Brit. J. Pharmacol. 155, 288-290(2008)]. 종래 기술의 PDE4 억제제들 중 다수는 구토의 부작용으로 인해 시중에 나오지 못했다(Giembycz 2005. Curr. Opin. Pharm. 5, 238-244). 모든 공지된 PDE4 억제제들에 대한 분석은 이를 억제제가 cAMP와 경쟁하여 활성 부위 내에 결합함을 암시하며(Houslay et al. 2005. DDT 10, 1503-1519); 이는 이를 억제제의 좁은 치료 계수를 설명할 수 있다. 본 발명의 화합물은 유전자 특이적 억제제(PDE4D)이면서 동시에 cAMP의 비 경쟁적인 억제제이며, 표적 원리 및 시험관 내 효능을 근거로, 당해 분야의 숙련가는 상기 화합물을 염증성 질병 및 상기 질병으로부터 발생하는 합병증의 치료, 개선 또는 예방을 위한 소염제로서 유용하고 알쓰하이머병, 과Kin증병의 인지 감퇴의 개선, 정신분열증 및 우울증의 치료, 및 헌팅تون병의 신경보호를 위한 CNS제로서 유용한 것으로 기대할 수 있을 것이다.

### 발명의 내용

#### [0003] 발명의 요약

[0004] 본 발명은 PDE4 효소 억제를 나타내고, 하기 화학식 Ia, Ib 또는 Ic를 갖는 화합물에 관한 것이다:



또는

[0005]

[0006] 상기 식들에서,

[0007] U는 -S- 및 -O-로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0008] V는 H, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> 및 CF<sub>3</sub>로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0009] X는 CH, C-F, C-Cl, C-Br, C-I, C-NH<sub>2</sub>, C-OH, C-OCH<sub>3</sub>, N 및 N-O로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0010] Y는 N, CH, CF 및 C-저급 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

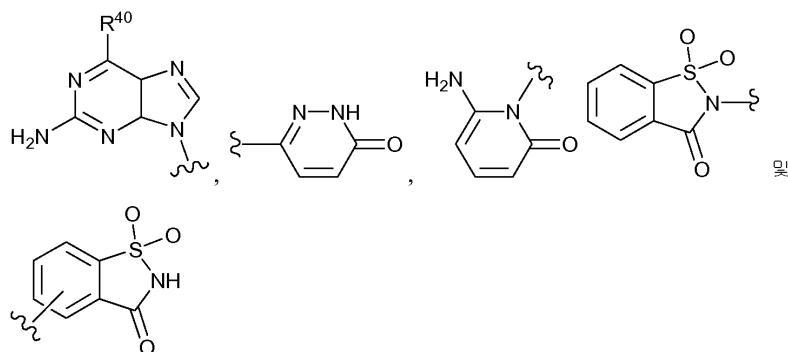
[0011] R<sup>1</sup>은 H 또는 저급 알킬이고;

[0012] R<sup>2</sup>는 H, 알킬, OH, NH<sub>2</sub> 및 OCH<sub>3</sub>로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0013] B는 임의로 치환된, 모노- 또는 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0014] A는 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 카보사이클이고;

[0015] A<sup>1</sup>은 (a)



[0016]

[0017] (여기에서 R<sup>40</sup>은 H, 할로젠, OH, NH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub> 중에서 선택된다) 중에서 선택된 잔기;

[0018] (b) 3 개 이하의 고리의 치환된 헤테로사이클 또는 3 개 이하의 고리의 치환된 카보사이클; 및

[0019] (c) 자체가, 추가의 치환체를 수반하는 헤테로사이클로 치환된 헤테로사이클

[0020] 중에서 선택되고;

[0021] 여기에서 상기 헤테로사이클 또는 카보사이클 상의 치환체들은 하이드록시, 카복시, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 알콕시카보닐, 카복시알킬카보닐아미노, 카복시알킬아미노카보닐아미노, 구아니디노, 아미노산의 잔기 및 N-메틸화된 아미노산의 잔기 중에서 선택된다.

[0022] 본 발명의 실시태양에 따라, 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 또한 제공한다. 상기 화합물이 염으로서 존재하는 경우, 상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염이어야 한다.

[0023] 세 번째 태양에서, 본 발명은 말초(즉 CNS 밖의) 포스포다이에스테라제-4에 의해 매개되는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함한다. 상기 질병 또는 상태는 알레르기성, 급성 또는 만성 염증과 관련이 있을 수도 있다. 상기 질병은 예를 들어 죽상경화증, 혈전증, 뇌출증, 급성 관상동맥 증후군, 안정형 협심증, 말초 혈관 질병, 위독한 하지 허혈, 간헐적인 과행, 복부대동맥류 또는 심근 경색일 수 있다.

[0024] 본 발명의 선택적인 PDE4 억제제는 또한 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료에 유용하다. 종양 성장 및 전이를 억제하는 본 발명의 화합물을 또한 암, 예를 들어 식도암, 뇌암, 췌장암 및 결장암의 치료 및 예방에 사용할 수 있다.

[0025] 본 발명의 상기 및 다른 실시태양들은 하기의 설명 및 청구의 범위와 관련하여 자명해질 것이다.

#### 발명의 상세한 설명

[0026] 본 명세서 전체를 통해 치환체들은 도입 시 정의되고 그의 정의를 유지한다.

[0028] 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 알킬은 선형, 분지 또는 환상 탄화수소 구조 및 그의 조합을 포함함을 의미한다. 조합은 예를 들어 사이클로프로필메틸일 수 있다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹을 지칭한다. 저급 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등을 포함한다. 바람직한 알킬 그룹은 C<sub>20</sub> 이하의 그룹들이며; C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub>이 더욱 바람직하다. 사이클로알킬은 알킬의 부분집합이며 탄소수 3 내지 8의 환상 탄화수소 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노보닐 등이 있다.

[0029] C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 탄화수소는 알킬, 사이클로알킬, 폴리사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 예로는 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 캄포릴 및 나프탈에틸이 있다. 탄화수소는 유일한 원소 구성원으로서 수소 및 탄소로 구성된 임의의 치환체를 지칭한다.

[0030] 달리 나타내지 않는 한, "카보사이클"이란 용어는 고리 원자가 모두 탄소이나 임의의 산화 상태를 갖는 고리 시

스템을 포함함을 의미한다. 따라서 ( $C_3-C_{10}$ ) 카보사이클은 비-방향족 및 방향족 시스템 모두, 예를 들어 사이클로프로판, 벤젠, 사이클로펜텐 및 사이클로헥센과 같은 시스템을 지칭하고; ( $C_8-C_{12}$ ) 카보폴리사이클은 노보난, 데칼린, 인단 및 나프탈렌과 같은 시스템을 지칭한다. 카보사이클은, 달리 제한되지 않는 한, 모노사이클, 바이사이클 및 폴리사이클을 지칭한다.

[0031] 알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모 구조에 결합된, 직선, 분지 또는 환상 배열 및 이들의 조합의 탄소수 1 내지 8의 그룹을 지칭한다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로헥실옥시 등이 있다. 저급 알콕시는 1 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다. 본 출원의 목적을 위해서, 알콕시 및 저급 알콕시는 메틸렌다이옥시 및 에틸렌다이옥시를 포함한다. 알콕시알킬은 알킬을 통해 모 구조에 결합된, 직선, 분지, 환상 배열 및 이들의 조합의 탄소수 3 내지 8의 에테르 그룹을 지칭한다. 예로서 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시프로필 등이 있다. 알콕시아릴은 아릴에 결합된 알콕시 치환체를 지칭하며, 여기에서 상기 아릴은 모 구조에 결합된다. 아릴알콕시는 산소에 결합된 아릴 치환체를 지칭하며, 여기에서 산소는 모 구조에 결합된다. 치환된 아릴알콕시는 산소에 결합된 치환된 아릴 치환체를 지칭하며, 여기에서 산소는 모 구조에 결합된다.

[0032] 옥사알킬은 하나 이상의 탄소(및 그의 회합된 수소)가 산소로 치환된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로는 메톡시프로폭시; 3,6,9-트라이옥사데실; 2,6,7-트라이옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄 등이 있다. 옥사알킬이란 용어는 당해 분야에서 이해되는 대로 해석된다[미국 화학 협회에서 발행한, 화학 조록에 대한 화학 물질의 명명 및 색인, 196(그러나 127(a)의 제한은 없음)을 참조하시오], 즉 산소가 단일 결합을 통해 그의 인접 원자에 결합된(에테르 결합을 형성하는) 화합물을 지칭하며; 카보닐 그룹에서 발견되는 바와 같이 이중 결합된 산소를 지칭하는 것은 아니다. 유사하게, 티아알킬 및 아자알킬은 하나 이상의 탄소가 각각 황 또는 질소에 의해 치환된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필이 있다.

[0033] 달리 나타내지 않는 한, 아실은 포르밀, 및 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 결합된, 직선, 분지, 환상 배열의, 포화, 불포화 및 방향족 및 이들의 조합의 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 그룹을 지칭한다. 상기 아실 잔기 중 하나 이상의 탄소는, 상기 모 화합물에 대한 결합 점이 상기 카보닐에 남아있는 한 질소, 산소 또는 황으로 치환될 수도 있다. 예로서 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 아이소부티릴, t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등이 있다. 저급-아실은 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다. 이중 결합된 산소를, 치환체 자체로서 지칭하는 경우, "옥소"라 칭한다.

[0034] 아릴 및 헤테로아릴은 (i) 페닐 그룹(또는 벤젠) 또는 0, N 및 S 중에서 선택된 하나 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리; (ii) 0, N 및 S 중에서 선택된 0 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 9- 또는 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템; 또는 (iii) 0, N 및 S 중에서 선택된 0 내지 5 개의 헤�테로원자를 함유하는 트라이사이클릭 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 의미한다. 아릴은, 본 발명에서 이해되는 바와 같이, 하나 이상의 고리가 방향족이나, 모두 방향족일 필요는 없는 잔기를 포함한다. 따라서 방향족 6- 내지 14-원 카보사이클릭 고리는 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트랄린, 및 플루오렌을 포함하며, 5- 내지 10-원 방향족 헤�테로사이클릭 고리는 예를 들어 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 퓨란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴녹살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 포함한다.

[0035] 아릴알킬은 아릴 잔기가 알킬을 통해 모 구조에 결합된 치환체를 지칭한다. 예로서 벤질, 펜에틸 등이 있다. 헤테로아릴알킬은 헤테로아릴 잔기가 알킬을 통해 모 구조에 결합된 치환체를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴알킬의 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다. 예로서 피리디닐메틸, 피리미디닐에틸 등이 있다.

[0036] 헤테로사이클은 하나 내지 3 개의 탄소가 N, O 및 S로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로원자로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴 카보사이클 잔기를 의미한다. 질소 및 황 헤�테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로사이클은 비-방향족이거나 방향족일 수 있다. 헤테로아릴은 헤테로사이클이 방향족인 헤�테로사이클의 부분집합임을 알아야 한다. 본 발명의 범위 내에 있는 헤�테로사이클 잔기의 예로는 피라졸, 피롤, 인돌, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 테트라하이드로아이소퀴놀린, 벤조퓨란, 벤조다이옥산, 벤조다이옥솔(치환체로서 존재하는 경우, 통상적으로 메틸렌다이옥시페닐이라 칭한다), 모폴린, 티아졸, 피리딘(2-옥소피리딘 포함), 피리딘 N-옥사이드, 피리미딘, 티오펜(즉 티엔), 퓨란, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 아이속사졸리딘, 아이속사졸, 다이옥산, 아제티딘, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 피리다진, 아제핀, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이미다졸로피리딘, 피라진, 티아졸리딘,

아이소티아졸, 1,2-티아진-1,1-다이옥사이드, 퀴누클리딘, 아이소티아졸리딘, 벤즈이미다졸, 티아다이아졸, 벤조페란, 벤조티아졸, 벤조트라이아졸, 펜즈옥사졸, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로페란, 벤조티엔, 티아모폴린, 티아모폴린 설록사이드, 티아모폴린 설폰, 옥사다이아졸, 트라이아졸, 테트라졸, 이사틴(다이옥소인돌), 프탈이미드(다이옥소아이소인돌), 피롤로피리딘, 트라이아졸로피리딘, 및 상기 중에서 완전히 불포화된 고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체가 있다.

[0037] 산소 혜테로사이클은 고리 중에 하나 이상의 산소를 함유하는 혜테로사이클이며; 추가의 산소뿐만 아니라 다른 혜테로원자들을 함유할 수도 있다. 본 발명의 실시예들에서 발견되는 산소 혜테로사이클은 테트라하이드로퓨란, 벤조다이옥솔, 모폴린, 아이속사졸 및 2,6,7-트라이옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄을 포함한다. 황 혜테로사이클은 고리 중에 하나 이상의 황을 함유하는 혜테로사이클이며; 추가의 황뿐만 아니라 다른 혜테로원자들을 함유할 수도 있다. 질소 혜테로사이클은 고리 중에 하나 이상의 질소를 함유하는 혜테로사이클이며; 추가의 질소뿐만 아니라 다른 혜테로원자들을 함유할 수도 있다.

[0038] 본 발명에 사용된 바와 같이, "임의로 치환된"이란 용어는 "비 치환되거나 치환된"과 호환적으로 사용될 수 있다. "치환된"이란 용어는 명시된 그룹 중의 하나 이상의 수소 원자가 특정 라디칼로 대체됨을 지칭한다. 예를 들어, 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 혜테로사이클릴 등은 각 잔기 중의 3 개 이하의 H 원자가 할로겐, 할로알킬, 알킬, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 카보닐(즉 옥소), 폐닐, 혜테로아릴, 벤젠설포닐, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 옥사알킬, 카복시, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 알콕시카보닐[-C(=O)-알킬], 알콕시카보닐아미노[-NHC(=O)-알킬], 알콕시카보닐아미노알킬[-알킬-NHC(=O)-알킬], 카복시알킬카보닐아미노[-NHC(=O)-알킬-COOH], 카복스아미도[-C(=O)NH<sub>2</sub>], 아미노카보닐옥시[-OC(=O)NH<sub>2</sub>], 알킬아미노카보닐[-C(=O)NH-알킬], 다이알킬아미노카보닐[-C(=O)N(알킬)<sub>2</sub>], 아미노카보닐알킬[-알킬-C(=O)NH<sub>2</sub>], 시아노, 아세톡시, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬(사이클로알킬아미노알킬 포함), 다이알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알콕시, 알킬(하이드록시알킬)아미노, 혜테로사이클릴알콕시, 머캡토, 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아릴티오, 아릴설포닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 혜테로사이클릴, 혜테로사이클릴알킬, 폐녹시, 벤질옥시, 혜테로아릴옥시, 혜테로사이클릴아미노, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 트리틸, 아미디노, 구아니디노, 유레이도, -NHC(=O)NH알킬, -NHC(=O)NH-혜테로사이클릴, -알킬-NHC(=O)N(알킬)<sub>2</sub>, 혜테로사이클릴알킬카보닐아미노, 벤질옥시페닐 및 벤질옥시로 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 혜테로사이클릴을 지칭한다. 옥소가 "임의로 치환된"에서 지칭된 치환체들 중에 포함되지만, 당해 분야의 숙련가들은 옥소가 2가 라디칼이기 때문에 치환체로서 적합하지 않은 상황들(예를 들어 폐닐 상에서)이 존재함을 알 것이다. 상기 용어의 범위 내에서 고려되는 추가적인 치환체들은, 특히 R<sup>1</sup>의 경우, 아미노산의 잔기, 아미노산 아미드, 아미노산 및 그의 아미드의 보호된 잔기, 및 N-메틸화된(경우에 따라 모노- 또는 다이-) 아미노산 및 아미노산 아미드이다.

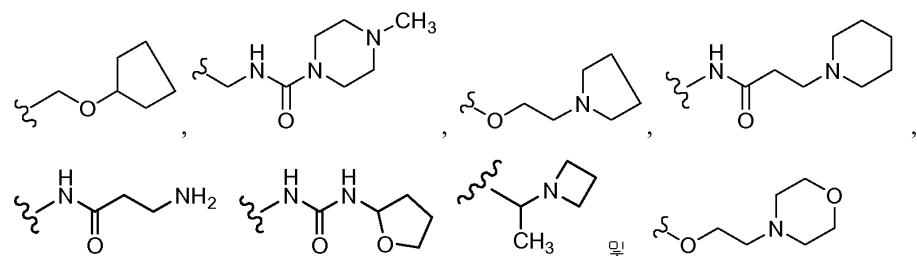
[0039] 고리 A 또는 A<sup>1</sup>의 목적으로, 치환체 알킬, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시저급알킬, 폐닐, 혜테로아릴, 벤젠설포닐, 저급알콕시, 할로알콕시, 옥사알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 카복스아미도, 알킬아미노카보닐, 아미노, 알킬아미노, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬, 혜테로사이클릴알콕시, 알킬티오, 설포닐아미노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 혜테로사이클릴, 혜테로사이클릴알킬, 혜테로사이클릴알콕시, 폐녹시, 벤질옥시, 혜테로아릴옥시, 혜테로사이클릴아미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 아미디노, 구아니디노, 유레이도, 벤질옥시페닐 및 벤질옥시를 상기 치환체 목록으로부터의 하나 또는 2 개의 치환체로 추가 치환시킬 수도 있다. 상기 용어의 범위 내에서 고려되는 치환체들은, 특히 A의 경우, 아미노산의 잔기, 아미노산 아미드, 및 아미노산 및 그의 아미드의 보호된 잔기, 뿐만 아니라 하기의 특정 잔기들이다:

-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHO, -COOH, -CN, 할로겐, -OH, , -OEt,  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHEt, -C(=O)NMe<sub>2</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -COOEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub>,  
 -CH(CH<sub>3</sub>)NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)H, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)OEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(=O)C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NHEt, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OOC(=O)NHEt, -OCH<sub>3</sub>, -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHEt,  
 -NHCH<sub>3</sub>, -NHEt, -NH(tBoc), -NHCH<sub>2</sub>COOH ("글리신 잔기"), -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH  
 ("N-메틸글리신 잔기"), -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHEt, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NH<sub>2</sub>, , -NH(CH<sub>3</sub>)C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OCH<sub>3</sub>,  
 -NHC(=O)OtBu, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,  
 -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>NHCHO, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOEt,  
 -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -NHC(=O)OEt, -N(Et)C(=O)OEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

[0040]

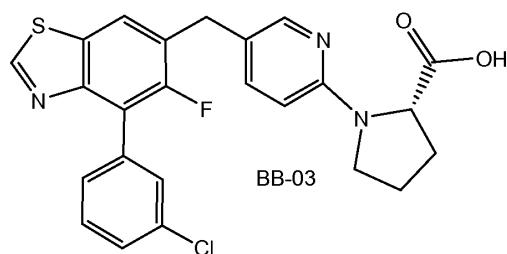
-NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH(tBoc),



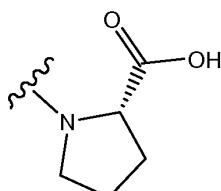
[0042]

"아미노산의 잔기, 아미노산 아미드" 등의 용어는 아미노산 등에서 모 구조에 대한 결합 부분으로 간주되는 작용기를 뺀 것을 지칭한다. 예를 들어 하기 예시된 분자 BB-03:



[0044]

에서 D-프롤린을 폐닐 고리에 연결하는 수소를 뺀 후에, 남아있는 A의 구조는



[0046]

이다. 이는 상기 고리 질소 상에 수소가 결여되어 있으므로, 좁은 의미로는 프롤린이 아니다. 결합 점(예를 들어 NH<sub>2</sub>의 H)에 원자가 결여된 상기 및 유사 구조들을 본 발명에서는 그들 각각의 모 화합물의 "잔기"라 칭한다.

- [0048] "할로알킬" 및 "할로알콕시"란 용어는 각각 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시를 의미한다. "알킬카보닐" 및 "알콕시카보닐"이란 용어는 각각 -C(=O)알킬 또는 -C(O)알콕시를 의미한다.
- [0049] "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 하나의 실시태양에서, 할로겐은 불소 또는 염소일 수 있다.
- [0050] 치환체 R<sup>n</sup>을 일반적으로는 도입시 정의하며 명세서 전체를 통해서 및 모든 독립항에서 상기 정의를 유지한다.
- [0051] 상기 치환체들 중 일부의 특성화에서, 몇몇 치환체들을 결합시켜 고리를 형성시킬 수도 있음을 기술한다. 달리 나타내지 않는 한, 상기와 같은 고리는 다양한 불포화도(완전히 포화된 것에서부터 완전히 불포화된 것까지)를 나타낼 수 있으며, 헤테로원자를 포함할 수 있고, 저급 알킬 또는 알콕시로 치환될 수도 있다.
- [0052] 본 발명의 화합물들이 방사성 표지된 형태로 존재할 수 있음, 즉 상기 화합물들이 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 함유하는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있음을 알 것이다. 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성 동위원소는 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl을 포함한다. 상기 방사성 동위원소 및/또는 다른 원자들의 다른 방사성 동위원소를 함유하는 화합물들은 본 발명의 범위 내에 있다. 삼중수소, 즉 <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C 방사성 동위원소가 제조 및 검출감도에서의 이들의 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 동위원소 <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O 및 <sup>18</sup>F를 함유하는 화합물들은 양전자 방출 단층촬영술에 매우 적합하다. 본 발명의 화학식 I의 방사성 표지된 화합물 및 그의 전구약물을 일반적으로는 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 편의상, 상기와 같은 방사성 표지된 화합물을, 방사성 표지되지 않은 시약 대신 쉽게 입수할 수 있는 방사성 표지된 시약을 사용하여 실시예 및 반응식에 개시된 과정을 수행함으로써 제조할 수 있다.
- [0053] 본 발명(특히 청구의 범위)에 사용되고, 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, "화합물"의 언급은 상기 화합물의 염, 용매화물, 공-결정 및 포접 화합물뿐만 아니라 임의의 입체이성체 형태, 또는 상기 화합물의 임의의 상기와 같은 형태들의 임의의 비의 혼합물을 포함함을 의미한다. 따라서, 본 발명의 일부 실시태양들에 따라, 약학 조성물, 치료 방법, 및 화합물 자체와 관련하여 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물은 염 형태로서 제공된다. 따라서, 예를 들어 R<sup>1</sup>이 아미다졸릴인, 상술한 "화학식 I의 화합물"의 언급은 이미다졸륨 염을 포함할 것이다. 특정 실시태양에서, "화학식 I의 화합물"이란 용어는 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.
- [0054] 본 발명에 개시된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있으며 따라서 거울상 이성체, 부분입체이성체, 및 다른 입체이성체 형태들을 생성시킬 수 있다. 각각의 키랄 중심을 절대 입체화학에 의해, (R)- 또는 (S)-로서 정의 할 수 있다. 본 발명은 라세미에서부터 광학적으로 순수한 형태까지 임의의 비로 상기와 같은 가능한 모든 이성체들을 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성체를 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법을 사용하여 분리할 수 있다. 접두어 "rac"는 라세메이트를 지칭한다. 본 발명에 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심들을 함유하는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성체 모두를 포함함을 의미한다. 본 발명에 나타나는 임의의 탄소-탄소 이중 결합 배열의 표시는 단지 편의상 선택되며, 명백히 서술하지 않는 한, 특정한 배열을 표시하고자 하는 것이 아니다. 따라서 임의로 E로서 묘사된 탄소-탄소 이중 결합은 Z, E, 또는 상기 둘의 임의의 비율의 혼합물일 수 있다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태들도 또한 포함하고자 한다.
- [0055] "용매화물"이란 용어는 고체 상태의 화학식 I의 화합물을 지칭하며, 여기에서 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 통합되어 있다. 치료학적 투여에 적합한 용매는 투여되는 투여량에서 생리학적으로 허용 가능하다. 치료학적 투여에 적합한 용매의 예는 에탄올 및 물이다. 물이 용매인 경우, 상기 용매화물을 수화물이라 지칭한다. 일반적으로, 용매화물은 상기 화합물을 적합한 용매에 용해시키고 용매화물을 냉각에 의해 또는 반응매를 사용하여 단리함으로써 형성된다. 상기 용매화물을 전형적으로 주변 조건 하에서 건조시키거나 공비증류시킨다. 포접 화합물은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed.(1995) volume 1, page 176-177](본 발명에 참고로 인용된다)에 개시되어 있다. 가장 통상적으로 사용되는 포접 화합물은 사이클로텍스트린과의 합성이며, 천연 및 합성의 모든 사이클로텍스트린 합성이 특히 청구의 범위 내에 포함된다.
- [0056] "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 무기산 및 염기 및 유기산 및 염기를 포함한 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염을 무기 및 유기산을

포함한 약학적으로 허용 가능한 무독성 산으로부터 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능함 음이온은 아세테이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 카보네이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 에탄설포네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 브로마이드, 클로라이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말리에이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 뮤케이트, 나이트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 트라이플루오로아세테이트, p-톨루엔설포네이트, 아세트아미도벤조에이트, 아디페이트, 알기네이트, 아미노살리실레이트, 무수메틸렌시트레이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 칼슘 이데테이트, 캄포레이트, 캄실레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 사이클라메이트, 다이클로로아세테이트, 이데테이트(EDTA), 에디실레이트, 엠보네이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 플루오라이드, 포메이트, 젠티세이트, 글루셉테이트, 글루쿠로네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히퓨레이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 락토바이오네이트, 말로네이트, 메실레이트, 나파다이실레이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 올리에이트, 오로테이트, 옥살레이트, 옥소글루타레이트, 팔미테이트, 펙티네이트, 펙티네이트 중합체, 페닐에틸바비튜레이트, 피크레이트, 피돌레이트, 프로피오네이트, 로다나이드, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 탄네이트, 테オ클레이트, 토실레이트 등을 포함한다. 상기 콰트(quat)의 합성에서 어떠한 대이온이 수득되든지 이온 교환에 의해 목적하는 염을 수득할 수 있다. 이러한 방법은 숙련가들에게 널리 공지되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 대이온이 약학 제형의 제조에 바람직할 것이나, 다른 음이온들도 합성 중간체로서 사실상 허용 가능하다. 상기 화합물이 산성 측쇄를 함유하는 경우, 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염 또는 리신, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다.

[0057]

본 발명에 사용된 라세미, 양쪽 스칼레믹 및 스칼레믹 또는 거울상이성체형으로 순수한 화합물의 그래프 표현은 문헌[Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120(1985)]으로부터 취하며; v자형 실선 및 파선을 사용하여 키랄 원소의 절대 배열을 나타내고; 가는 물결선 및 단선은 상기가 나타내는 결합이 생성될 수 있는 임의의 입체화학적 암시의 부인을 가리키며; 굵은 실선 및 파선은 도시된 상대 배열을 가리키나 라세미 특성을 나타내는 기하학적 서술자이고; v자형 윤곽 및 점선 또는 파선은 불확실한 절대 배열의 거울상 이성체형으로 순수한 화합물을 나타낸다.

[0058]

"보호하는", "탈보호하는" 및 "보호된" 작용기들과 관련된 용어가 본 출원 전체를 통해 존재한다. 상기와 같은 용어는 당해 분야의 숙련가들에게 널리 이해되며 일련의 시약에 의한 연속적인 처리를 수반하는 과정들과 관련하여 사용된다. 이와 관련하여, 보호 그룹은, 달리 반응하지만 상기 반응이 바람직하지 않은 공정 단계 동안 작용기를 가리는데 사용되는 그룹을 지칭한다. 상기 보호 그룹은 상기 단계에서 반응을 방지하지만, 후속적으로 제거되어 원래의 작용기를 노출시킬 수 있다. 상기 제거 또는 "탈보호"는 상기 작용기가 방해할 수 있는 반응 또는 반응들의 완료 후에 발생한다. 따라서, 일련의 시약들을 열거할 때, 본 발명의 공정들에서와 같이, 통상적인 숙련가는 "보호 그룹"으로서 적합할 수 있는 그룹들을 쉽게 구상할 수 있다. 상기 목적에 적합한 그룹들은 화학 분야의 표준 교과서, 예를 들어 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991](본 발명에 참고로 인용된다)에 논의되어 있다.

[0059]

유기 화학자들에 의해 사용되는 약어들의 포괄적인 목록은 유기 화학 저널의 각 권의 제 1 판에 실린다. 상기 목록은, "표준 약어 목록"이란 표제의 표에 전형적으로 제공되며, 본 발명에 참고로 인용된다.

[0060]

일반적으로, 본 발명의 화합물을 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 일반적인 반응식에 예시된 방법에 의해, 또는 그의 변형에 의해, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 반응들에서, 기본적으로 공지되어 있지만 여기에서 언급되지 않은 변체들을 사용하는 것도 또한 가능하다. 상기 출발 물질은 상업적으로 입수할 수 있거나, 실시예에 개시된 바와 같이 합성되거나, 또는 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0061]

PDE4 억제제는 임상 연구에서 유효한 치료제로인 것으로 입증되었다. 예를 들어, 천식 및 COPD를 앓고 있는 환자에게 실로밀라스트 및 로플루밀라스트(PDE4 억제제)를 투여한 것은, 실로밀라스트의 효과가 장기간 시험 시 사라졌지만, 초기에 탁월한 결과를 나타내었다[Lipworth, Lancet 365, 167-175(2005)]. 유전자 연구는 PDE4D 와 허혈성 뇌졸중 간의 관련성을 명확하게 입증하였다(Gretarsdottir et al. 2003. Nature Genetics. 35, 1-8). 선택적인 PDE4 억제제(예를 들어 룰리프람)는 또한 골 손실의 치료에도 유용하다[Yao et al., J. Musculoskeletal Neuronal Interact. 7, 119-130(2007)].

[0062]

또한, PDE4 억제제인 YM976은 래트에서 실험적으로 유발시킨 간질성 방광염의 효과를 개선시켜, 배뇨 회수를 감

소시키고 매 배뇨 시 소변 부피를 증가시키는 것으로 나타났다[Kitta et al., BJU Int. 102, 1472-1476(2008)]. 또 다른 PDE4 억제제인 IC485는 폐쇄성 방광의 설치류 모델에서, 시판되는 과민성 방광 치료 약물인 톨테라딘 타르트레이트와 동등하게 효능이 있는 것으로 나타났다[Kaiho et al., BJU Int. 101, 615-20(2008)]. 이러한 발견은 PDE4 억제제가 방광 과민성의 증상, 염증 및 통증을 치료하는데 유용할 것임을 암시한다.

[0063] 더욱 또한, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 암 치료에 유용할 수 있다. 포스포다이에스테라제 활성이 혈액 암과 관련이 있는 것으로 나타났다[Lerner et al., Biochem.J. 393, 21-41(2006); Ogawa et al., Blood 99, 3390-3397(2002)].

[0064] 더욱 또한, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을, 특히 상술한 바와 같이 방사성 표지하거나 또는 형광 및 스펀 표지로 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 표지하는 경우 조영제로서 및 진단 및/또는 치료를 위한 다른 방식으로 사용할 수 있다. 더욱이, 고체 지지체 상의 본 발명 화합물의 고정화를 본 발명 화합물의 친화성 정제 및 개질에 사용할 수 있으며 이때 화학적으로 활성인 그룹을 단백질 표지에 사용할 수도 있다.

[0065] 상기 개략된 다수의 유용성을 위해서, 화학식 I의 화합물을 쿨린에스테라제 억제제(예를 들어 타크린, 허페르진, 도네페질); NMDA 길항물질(예를 들어 라니세민, 레마세미드, 네라멕산, 메만틴); 칼페인 억제제(예를 들어 CEP-3122); 산화방지제(예를 들어 비타민 E, 조효소 Q10), 및 임상적 효능은 입증되었지만 그 기전은 불명확한 작용제(예를 들어 디메본)와 함께 투여하는 것이 유리할 수 있다. 화학식 I의 화합물을 또한 인지를 개선시키기 위한 하기의 작용제들 중 하나 이상과 함께 투여할 수도 있다: 아미설프라이드, 아토목세틴, 브로모크립틴, 부스피론, 카페인, 클로프로마진, 클로니딘, 클로자핀, 다이아제팜, 플루마제닐, 플루옥세틴, 갈란타민, 구안파신, 메틸페니데이트, 이다족산, 모다피닐, 올란자핀, 파록세틴, 퍼글리드, 펜세린, 퀘티아핀, 리스페리돈, 리바스티그민, SGS742 및 설피라이드.

[0066] "치료 또는 예방 방법"이란 용어는 질환과 관련된 증상 및/또는 효과들로부터의 개선, 예방 또는 완화를 의미한다. 본 발명에 사용된 바와 같은 "예방하는"이란 용어는 사전에 약물을 투여하여 급성 삽화를 기선 제압하거나 완화시키는 것을 지칭한다. 약물 분야(본 발명의 방법 청구항이 지향하는)의 통상적인 숙련가는 "예방하다"라는 용어가 절대적인 용어가 아님을 인식한다. 상기 약물 분야에서 약물의 예방학적 투여는 병의 가능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키는 것을 지칭하는 것으로 이해되며, 이는 출원인의 청구의 범위에서 의도하는 의미이다. 본 발명에 사용되는 바와 같이, 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함함을 의미한다.

[0067] "포유동물"이란 용어는 그의 사전적 의미로 사용된다. 인간은 포유동물의 그룹에 포함되며, 인간은 상기 방법의 바람직한 실험 대상자일 수 있다.

[0068] 화학식 I의 화합물을 원료 화학물질로서 투여할 수도 있지만, 종종 상기 화합물을 약학 조성물의 일부로서 제공하는 것이 바람직할 것이다. 본 발명의 실시태양에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 그의 하나 이상의 약학 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 상기 제형의 다른 성분과의 상용성이라는 의미에서 "허용가능해야" 하며, 그의 수용자에게 유독해서는 안 된다. 더욱 또한, 독립항에서 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 언급하는 경우, 상기와 같은 화합물을 언급하는 독립항에 따른 항들도 또한, 상기 종속항에서 염을 명백히 언급하지 않는다 하더라도, 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 또한 포함함을 알 이해할 것이다.

[0069] 상기 제형은 경구, 비 경구(피하, 피 내, 근육 내, 정맥 내 및 관절 내 포함), 직장 및 국소(피부, 구강, 설하 및 안내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 질환에 따라 변할 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기와 같은 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물("활성 성분")을 담체(하나 이상의 보조 성분을 구성한다)와 함께 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형을, 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이를 모두와 균일하고 긴밀히 회합시키고, 이어서 경우에 따라 생성물을 목적하는 제형으로 성형시킴으로써 제조한다.

[0070] 경구 투여에 적합한 제형을, 각각이 소정 양의 활성 성분을 함유하는 별도의 단위, 예를 들어 캡슐, 까세 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 활성 성분을 또한 환피, 연약 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.

[0071] 정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착된 정제는, 적합한

기계에서 활성 성분을 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 임의로 혼합된 자유 유동 형태, 예를 들어 분말 또는 과립으로 압착시킴으로써 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물을 혼합물을 성형시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 정제를 임의로 코팅하거나 새김 눈을 그을 수 있으며, 상기 정제 중의 활성 성분의 지속되거나, 지연되거나 또는 조절된 방출을 제공하도록 제형화할 수도 있다. 상기 약학 조성물은 "약학적으로 허용 가능한 불활성 담체"를 포함할 수 있으며 상기 표현은 하나 이상의 불활성 부형제를 포함하고자 하고, 상기 부형제는 전분, 폴리올, 과립화제, 미정질셀룰로스, 희석제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 경우에 따라, 상기 개시된 조성물의 정제 투여형을 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅할 수도 있다. "약학적으로 허용 가능한 담체"는 또한 조절된 방출 수단을 포함한다.

[0072] 약학 조성물은 또한 다른 치료 성분들, 고결방지제, 보존제, 감미제, 착색제, 향료, 건조제, 가소제, 염료 등을 임의로 포함할 수도 있다. 임의의 상기와 같은 선택 성분은 상기 제형의 안정성을 지키기 위해 화학식 I의 화합물과 상용성이어야 한다. 상기 조성물은 경우에 따라 다른 첨가제, 예를 들어 락토오스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 슈크로스, 말토오스, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 전분, 자일리톨, 만니톨, 미오이노시톨 등, 및 그의 수화물, 및 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신 및 베타인, 및 웨타이드 및 단백질, 예를 들어 알부멘을 함유할 수도 있다.

[0073] 약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체 및 상기 언급한 추가적인 성분들로서 사용하기 위한 부형제의 예로는 비 제한적으로 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 항균제, 및 코팅제가 있다.

[0074] 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 경구로 0.005 mg 내지 10 g/일이다. 정제 또는 별도의 단위로 제공되는 다른 제공 형태들은 편의상 상기와 같은 투여량 또는 상기 량, 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 대개는 대략 10 mg 내지 200 mg을 함유하는 단위의 수회 투여량으로서 유효한 화학식 I 화합물의 양을 함유할 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 주치의의 책임일 것이다. 그러나, 사용되는 용량은 다수의 인자들, 예를 들어 상기 환자의 연령 및 성별, 치료되는 정확한 질환, 및 그의 중증도에 따라 변할 것이다.

[0075] 투여량 단위(예를 들어 경구 투여량 단위)는 예를 들어 1 내지 30 mg, 1 내지 40 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 300 mg, 1 내지 500 mg, 2 내지 500 mg, 3 내지 100 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 100 mg(예를 들어, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg)의 본 발명에 개시된 화합물을 포함할 수 있다.

[0076] 약학 조성물 및 그의 제형에 대한 추가의 정보에 대해서, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000]을 참조하시오. 상기 작용제를 예를 들어 정맥 내 주사, 근육 내 주사, 피하 주사, 복강 내 주사, 국소, 설하, 관절 내(관절 중의), 피 내, 구강, 안(안 내 포함), 비 내(캐뉼라 사용 포함)에 의해, 또는 다른 경로에 의해 투여할 수 있다. 상기 작용제를 경구로, 예를 들어 소정 량의 상기 활성 성분을 함유하는 정제 또는 까세, 젤, 펠릿, 페이스트, 시럽, 환파, 연약, 슬러리, 캡슐, 분말, 과립으로서, 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서, 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서, 미셀 제형을 통해(예를 들어 WO 97/11682 참조), 리포솜 제형을 통해(예를 들어 EP 736299, WO 99/59550 및 WO 97/13500 참조), WO 03/094886에 개시된 제형을 통해 또는 일부 다른 형태로 투여할 수 있다. 상기 작용제를 또한 경피로(즉 수용조 유형 또는 매트릭스 유형 패치, 미세바늘, 열 천공, 피하주사 바늘, 이온영동법, 일렉트로포레이션, 초음파 또는 다른 형태의 소노포레시스, 제트 주사, 또는 선행 방법들 중 임의의 방법의 조합을 통해(Prausnitz et al. 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115)) 투여할 수 있다. 상기 작용제를 국소로, 예를 들어 손상 부위에서 손상된 혈관에 투여할 수 있다. 상기 작용제를 스텐트 상에서 코팅할 수 있다. 상기 작용제를 U.S. 20020061336에 개시된 하이드로겔 입자 제형을 사용하는 고속 경피 입자 주사 기법을 사용하여 투여할 수 있다. 추가적인 입자 제형들이 WO 00/45792, WO 00/53160, 및 WO 02/19989에 개시되어 있다. 고약 및 흡수 촉진제 다이메틸아이소솔바이드를 함유하는 경피 제형의 예를 WO 89/04179에서 찾을 수 있다. WO 96/11705는 경피 투여에 적합한 제형을 제공한다. 상기 작용제를 좌약의 형태로 또는 다른 질 또는 직장 수단에 의해 투여할 수 있다. 상기 작용제를 WO 90/07923에 개시된 바와 같이 막통과 제형으로 투여할 수 있다. 상기 작용제를 U.S. 6,485,706에 개시된 탈수된 입자를 통해 비 침습적으로 투여할 수 있다. 상기 작용제를 WO 02/49621에 개시된 바와 같이 장-코팅된 약물 제형으로 투여할 수 있다. 상기 작용제를 U.S. 5,179,079에 개시된 제형을 사용하여 비 내 투여할 수 있다. 비 경구 주사에 적합한 제형은 WO 00/62759에 개시되어 있다. 상기 작용제를 U.S. 20030206939 및 WO 00/06108에 개시된 카제인 제형을 사용하여 투여할 수 있

다. 상기 작용제를 U.S. 20020034536에 개시된 미립자 제형을 사용하여 투여할 수 있다.

[0077] 상기 작용제를 단독으로 또는 다른 적합한 성분들과 함께 여러 가지 기법, 예를 들어 비 제한적으로 기관 내 적하(주사기에 의한 용액의 폐로의 전달), 리포솜의 기관 내 전달, 흡취(주사기 또는 임의의 다른 유사 장치에 의한 분말 제형의 폐로의 전달) 및 에어로졸 흡입을 사용하여 폐 경로에 의해 투여할 수 있다. 에어로졸(예를 들어 제트 또는 초음파 분무기, 계량식 용량 흡입기(MDI) 및 건조-분말 흡입기(DPI))을 또한 비 내 용도에 사용할 수 있다. 에어로졸 제형은 수성 매질 중의 고체 물질 및 액체 소적의 안정한 분산액 또는 혼탁액이며 이를 가압된 허용 가능한 추진제, 예를 들어 하이드로플루오로알칸(HFA, 즉 HFA-134a 및 HFA-227, 또는 이들의 혼합물), 다이클로로다이플루오로메탄(또는 다른 클로로플루오로카본 추진제, 예를 들어 프로펠란트 11, 12 및/또는 114의 혼합물), 프로판, 질소 등에 넣을 수 있다. 폐 제형은 침투 촉진제, 예를 들어 지방산, 및 사카라이드, 킬레이트제, 효소 억제제(예를 들어 프로테아제 억제제), 항원보강제(예를 들어 글리코콜레이트, 설팩틴, 스판 85, 및 나파모스타트), 보존제(예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드 또는 클로로부탄올), 및 에탄올(통상적으로 5 중량% 이하, 가능하게는 20 중량% 이하)을 포함할 수 있다. 에탄올은 계량 벨브의 기능을 개선시킬 수 있고 일부의 경우 또한 분산액의 안정성을 개선시킬 수 있으므로 상기를 에어로졸 조성물에 흔히 포함시킨다. 폐 제형은 또한 계면활성제를 포함할 수 있으며, 이는 비 제한적으로 담즙산염 및 U.S. 6,524,557 및 상기 중의 참고문현들에 개시된 것들을 포함한다. U.S. 6,524,557에 개시된 계면활성제, 예를 들어 C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> 지방산 염, 담즙산염, 인지질, 또는 알킬 사카라이드가, 이들 중 일부가 또한 상기 제형 중의 상기 화합물의 흡수를 향상시킨다고 한다는 점에서 유리하다. 또한 적합한 담체와 혼합되고 건조-분말 흡입기와 관련하여 사용하기에 적합한 치료 유효량의 활성 화합물을 포함하는 건조 분말 제형이 또한 본 발명에 적합하다. 본 발명의 건조 분말 제형에 첨가될 수 있는 흡수 촉진제는 U.S. 6,632,456에 개시된 것들을 포함한다. WO 02/080884는 분말의 표면 개질을 위한 신규의 방법을 개시한다. 에어로졸 제형은 U.S. 5,230,884, U.S. 5,292,499, WO 017/8694, WO 01/78696, U.S. 2003019437, U.S. 20030165436, 및 WO 96/40089(식물성 오일을 포함한다)를 포함할 수 있다. 흡입에 적합한 서방성 제형이 U.S. 20010036481A1, 20030232019A1, 및 U.S. 20040018243A1뿐만 아니라 WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080, 및 WO 03/079885에 개시되어 있다. 미세입자를 함유하는 폐 제형이 WO 03/015750, U.S. 20030008013, 및 WO 00/00176에 개시되어 있다. 안정한 유리질 상태 분말을 함유하는 폐 제형이 U.S. 20020141945 및 U.S. 6,309,671에 개시되어 있다. 다른 에어로졸 제형이 EP 1338272A1 WO 90/09781, U.S. 5,348,730, U.S. 6,436,367, WO 91/04011, 및 U.S. 6,294,153에 개시되어 있으며, U.S. 6,290,987은 에어로졸 또는 다른 수단을 통해 투여될 수 있는 리포솜 기재 제형을 개시한다. 흡입용 분말 제형이 U.S. 20030053960 및 WO 01/60341에 개시되어 있다. 상기 작용제를 U.S. 20010038824에 개시된 바와 같이 비 내 투여할 수 있다.

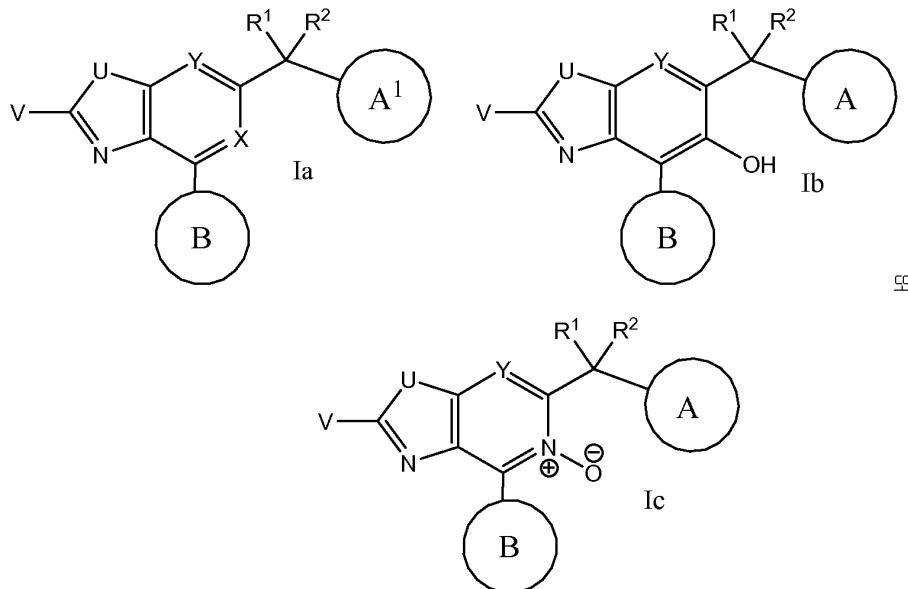
[0078] 완충 염수 및 유사한 비히클 중의 약물의 용액은 분무기 중의 에어로졸을 생성시키는데 흔히 사용된다. 간단한 분무기는 베르누이 원리로 작동하며 분무 입자를 생성시키기 위해 공기 또는 산소의 스트림을 사용한다. 보다 복잡한 분무기는 초음파를 사용하여 분무 입자를 생성시킨다. 상기 두 유형 모두 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 표준 제약 교과서, 예를 들어 문헌[Sprowl's American Pharmacy and Remington's The Science and Practice of Pharmacy]에 개시되어 있다. 에어로졸 발생을 위한 다른 장치는 압축 가스, 대개는 하이드로플루오로카본 및 클로로플루오로카본을 사용하며, 이들을 약제 및 임의의 필요한 부형제와 가압된 용기에서 혼합하고, 이러한 장치는 마찬가지로 상기 스프라울 및 레밍تون과 같은 표준 교과서에 개시되어 있다.

[0079] 상기 작용제를 리포솜에 통합시켜 반감기를 개선시킬 수 있다. 상기 작용제를 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 쇄에 접합시킬 수도 있다. peg화 방법 및 PEG-접합체를 함유하는 추가의 제형(즉 PEG-기재 하이드로겔, PEG 개질된 리포솜)을 문헌[Harris and Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221] 및 상기 문헌 중의 참고문현들에서 찾을 수 있다. 상기 작용제를 나노코클리에이트 또는 코클리에이트 전달 비히클(BioDelivery Sciences International)을 통해 투여할 수 있다. 상기 작용제를 U.S. 5,204,108에 개시된 바와 같은 제형을 사용하여 점막 통과에 의해(즉 질, 눈 또는 코와 같은 점막 표면을 가로질러) 전달할 수 있다. 상기 작용제를 WO 88/01165에 개시된 바와 같은 미세캡슐로 제형화할 수 있다. 상기 작용제를 U.S. 20020055496, WO 00/47203, 및 U.S. 6,495,120에 개시된 제형을 사용하여 구강 내 투여할 수 있다. 상기 작용제를 WO 01/91728A2에 개시된 나노유화액 제형을 사용하여 전달할 수 있다.

[0080] 일반적으로, 화학식 I의 화합물을 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 일반적인 반응식들에 예시된 방법에 의해 또는 그의 변형에 의해, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 반응들에서, 기본적으로 공지되어 있지만 여기에서 언급하지 않은 변체들을 사용하여 제조하는 것도 또한 가능하다.

[008]

본 발명은 상술한 바와 같은 하기 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물에 관한 것이다:



[0082]

[0083]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, Y는 CH이다. 다른 실시태양에 따라, Y는 N이다.

[0084]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, U는 S이다. 다른 실시태양에 따라, U는 0이다.

[0085]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, V는 H,  $\text{CH}_3$  및  $\text{NH}_2$  중에서 선택된다. 일부 실시태양에 따라, V는 H이다. 일부 실시태양에 따라, V는  $\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시태양에 따라, V는  $\text{NH}_2$ 이다.

[0086]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, B는 3 번 위치, 4 번 위치 및 3 번과 4 번 위치 모두에서 치환체를 갖는 페닐이다. 일부 실시태양에서, B는 3-클로로페닐, 3-나이트로페닐, 3-시아노페닐, 3-브로모페닐, 3-아세틸페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 및 3-메틸티오페닐 중에서 선택된다. 일부 실시태양에서, B는 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-5-일 및 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일이다.

[0087]

본 발명의 일부 실시태양에 따라  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 H이다. 일부 실시태양에 따라  $R^1$ 은 H이고  $R^2$ 는 OH이다.

[0088]

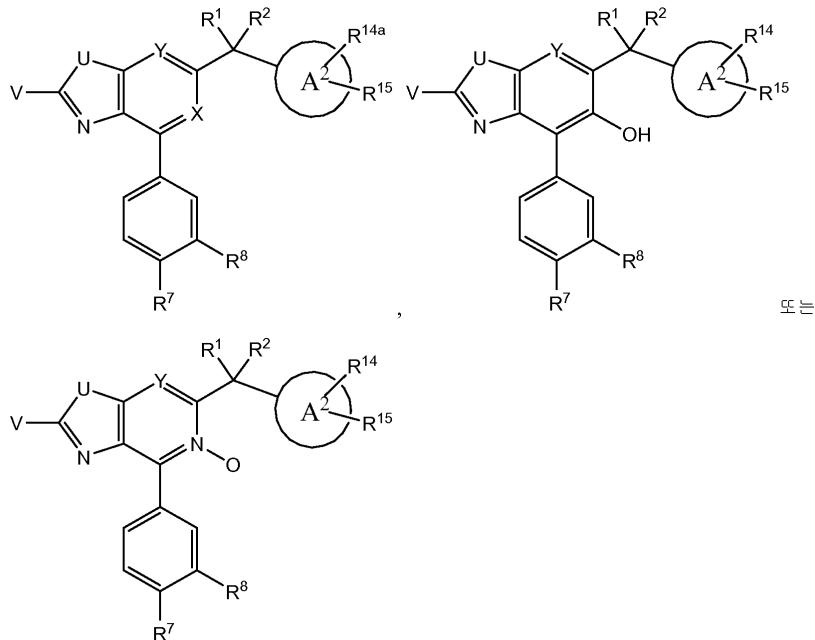
본 발명의 일부 실시태양에 따라, A는 임의로 치환된 페닐이고; 다른 실시태양에서 A는 임의로 치환된 5- 및 6-원 고리 질소 헤테로사이클로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 일부 실시태양에 따라, A는 임의로 치환된 피리디닐, 페닐, 모폴린-4-일, 피페라진-1-일, 피페리디닐-1-일, 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 및 피라졸-5-일로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0089]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, X는 CH, C-F, C-OH 및 N으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0090]

본 발명의 일부 실시태양에 따라, 상기 화합물들은 하기의 화학식을 갖는다:



[0091]

[0092] 상기 식에서,

$A^2$ 는 페닐, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 4 내지 7-원 비-아릴 헤테로사이클 또는 축합된 바이사이클이고;

[0094]  $R^7$ 은 H 또는 F이고;

$R^8$ 은 할로겐, 나이트로, 아세틸, 하이드록시에틸, 아미노, 메틸티오, 트라이플루오로메틸, 메톡시메틸, 메톡시카보닐, 트라이플루오로메톡시, 시아노 및 1,3,4-티아다이아졸-2-일 중에서 선택되거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이 함께 메틸렌다이옥시, =N-O-N=, -NH-CH=N- 또는 다이플루오로메틸렌다이옥시이며;

[0096]

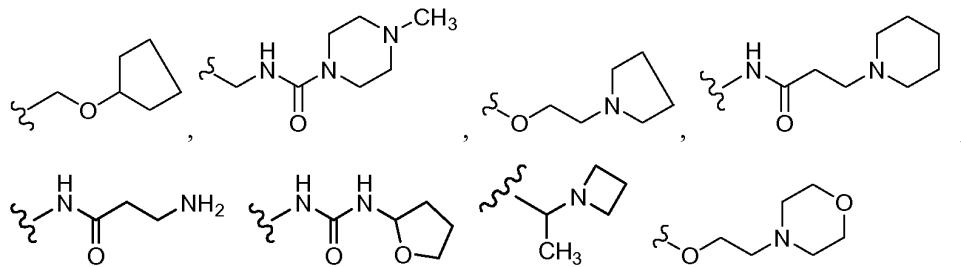
$R^{14}$ 는 H, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 아실, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 카보닐, 페닐, 헤테로아릴, 벤젠설포닐, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 옥사알킬, 카복시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐아미노, 카복시알킬, 카복시알콕시, 카복시알킬티오, 알콕시카보닐아미노알킬, 카복시알킬카보닐아미노, 카복스아미도, 아미노카보닐옥시, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 아미노카보닐알킬, 시아노, 아세톡시, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬, (알킬)(아릴)아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알콕시, 알킬(하이드록시알킬)아미노, 헤테로사이클릴알콕시, 머캅토, 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아릴티오, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아실아미노알킬, 아실아미노알콕시, 아실아미노, 아미디노, 아릴, 벤질, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 폐녹시, 벤질옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클릴아미노, 하이드록시이미노, 알콕시이미노, 옥사알킬, 아미노설포닐, 트리틸, 아미디노, 구아니디노, 유레이도, -NHC(=O)NH알킬, -NHC(=O)NH-헤테로사이클릴, -알킬-NHC(=O)N(알킬)<sub>2</sub>, 헤�테로사이클릴알킬카보닐아미노, 벤질옥시페닐, 벤질옥시, 아미노산의 잔기, 아미노산 아미드, 아미노산의 보호된 잔기, 아미노산 아미드의 보호된 잔기, N-메틸화된 아미노산 및 N-메틸화된 아미노산 아미드 중에서 선택되거나; 한편으로

[0097]

 $R^{14}$ 는

H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHO, -COOH, -CN,  
 할로겐, -OH, , -OEt, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHEt, -C(=O)NM<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>, -COOEt,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)H, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)OEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(=O)C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NHEt, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(=O)NHEt, -OCH<sub>3</sub>, -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHEt, -NHCH<sub>3</sub>, -NHEt, -NH(tBoc),  
 -NHCH<sub>2</sub>COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHEt,  
 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, , -NH(CH<sub>3</sub>)C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OCH<sub>3</sub>,  
 -NHC(=O)OtBu, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,  
 -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>NHCHO, -OCH(CH<sub>3</sub>)COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH,  
 -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt,  
 -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(=O)OEt, -N(Et)C(=O)OEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH,  
 -NHC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>NH(tBoc),

[0098]



[0099]

및 상기 중 어느 하나에 의해 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클 중에서 선택될 수 있고;

[0100]

$R^{14a}$ 는 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬카보닐아미노, 카복시알킬아미노카보닐아미노, 구아니디노, 아미노산의 잔기 및 N-메틸화된 아미노산의 잔기, 5-테트라졸릴 및 상기 중 임의의 것으로 치환된 모노사이클릭 헤�테로사이클 중에서 선택되거나; 한편으로

[0102]

 $R^{14a}$ 는

-COOH, -OH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOEt, -CH<sub>2</sub>COOH,  
 -CH<sub>2</sub>COOEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)OEt, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>COOH,  
 -OCH(CH<sub>3</sub>)COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOH, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>COOEt,  
 -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH,  
 -NHC(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH,

[0103]

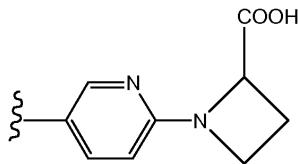
5-테트라졸릴 및 상기 중 임의의 것으로 치환된 모노사이클릭 헤�테로사이클 중에서 선택될 수 있고;

[0104]

 $R^{15}$ 는 H, NO<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub> 및 -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 중에서 선택되거나; 또는

[0106]  $R^{15}$ 는  $R^{14}$ 와 함께 메틸렌 디이옥시를 형성한다.

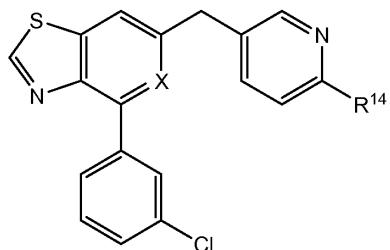
[0107]  $A^2$ 가 카복실산으로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클에 결합된 모노사이클릭 헤�테로사이클인 실시태양의 예는 하기 실시예 BB-01에서 발견된다:



[0108]

[0109] 예시적인 카복시알콕시 및 카복시알킬티오는 각각 락트산 및 티오글리콜산이다. 예시적인 아미노산은 글리신, 알라닌 및 프롤린이다.

[0110] 본 발명의 일부 실시태양에서, 상기 화합물을 하기 중에서 선택된다:



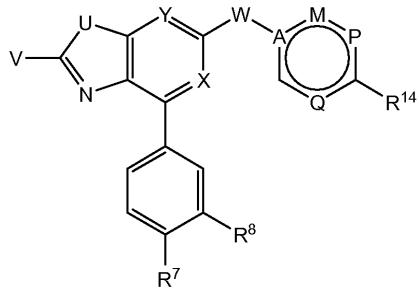
[0111]

[0112] [표 1]

화합물번호	X	R1
BB-01	CF	N- 아제티딘 (R/S)-2- 카르복실산
BB-03	CF	N-(R) 프롤린
BB-04	CF	N- 아제티딘 (R)-2- 카르복실산
BB-05	CF	N- 아제티딘 (S)-2- 카르복실산
BB-06	CF	N-CO-CH <sub>2</sub> -N(O)Me <sub>2</sub>
BB-07	CF	N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -COOH
BB-08	CH	N- 아제티딘 (R)-2- 카르복실산
BB-09	CH	N- 아제티딘 (S)-2- 카르복실산

[0113]

[0114] 청구된 화학식들에 속하지 않지만 합성의 일반론을 예시하는 다른 예시적인 화합물들을 표 2 및 3에 나타낸다.



[0115]

[표 2]

화합물번호	V	U	X	Y	W	A	M	P	Q	R¹⁴	R³	R⁴
BA-01	NH2	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	F		NO2	H
BA-02	NH2	S	CH	CH	CH2	N	CH	N	-	H	NO2	H
BA-03	NH2	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	F		N-O-N	
BA-04	NH2	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	F		O-CH2-O	
BA-05	NH2	S	CH	CH	CH(OH)	C	CH	CH	F		O-CH2-O	
BA-06	NH2	S	CH	CH	CH(OH)	C	NMe	N	-	H	O-CH2-O	
BA-07	NH2	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	F		CF3	H
BA-08	NH2	S	CH	CH	CH2	C	NMe	N	-	H	O-CH2-O	
BA-09	NH2	S	CH	CH	CH2	N	N	CH	-	H	O-CH2-O	
BA-11	NH2	S	N	N	CH2	C	CH	CH	F		O-CH2-O	
BA-10	NH2	S	CH	CH	CH2	N	N	CH	-	H	NO2	H
BA-12	NH2	S	CH	CH	CH2	N	N	CH	-	H	COCH3	H
BA-13	NH2	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	F		Br	H
BA-14	NH2	S	CH	CH	CH2	N	N	CH	-	H	SCH3	H

[0117]

Docket No. 2391.027BWO

[0118]

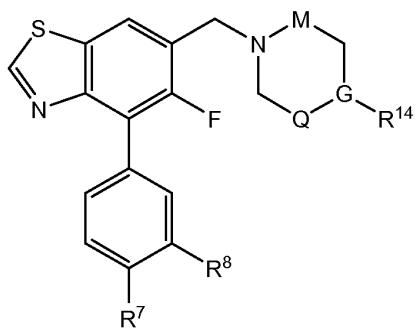
Docket No. 2391.027BWO

BA-57	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	N-[[풀리딘]	Cl	H
BA-58	H	S	CH	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	NMe2	Cl	H
BA-59	H	S	CH	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	N-[[풀리딘]	Cl	H
BA-60	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	CN	Cl	H
BA-61	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	N-아제티딘	Cl	H
BA-63	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	NH2	Cl	H
BA-64	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	NHCO-CH <sub>2</sub> -NM <sub>2</sub>	Cl	H
BA-66	CH <sub>3</sub>	S	CH	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	NH2	Cl	H
BA-67	CH <sub>3</sub>	S	CH	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	NHCO-CH <sub>2</sub> -NM <sub>2</sub>	Cl	H
BA-74	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	N-아제티딘-(R)-2-카르복사미드	Cl	H
BA-75	H	S	CF	CH	CH <sub>2</sub>	C	CH	CH	N-아제티딘-(S)-2-카르복사미드	Cl	H

[0119]

[0120]

[표 3]



화합물번호	M	Q	L	G	R <sup>14</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
BA-31	CH2	CH2	CH2	N	CONH2	Cl	H
BA-43	CH2	CH2	CH2	O	-	Cl	H
BA-44	CH2	CH2	CH2	N	COCH3	Cl	H
BA-45	CH2	CH2	CH2	CH	NH-CO2-Et	Cl	H
BA-46	CH2	CH2	CH2	CH	NCONH2	Cl	H
BA-47	CH2	CH2	CH2	CH	NH2	Cl	H
BA-48	CH2	CH2	CH2	N	H	Cl	H
BA-49	CH2	CH2	CH2	N	CO2Et	Cl	H
BA-50	CH2	CH2	CH2	N	CH3	Cl	H
BA-52	CH2	CH2	CH2	N	CO-NHEt	Cl	H
BA-54	CH2	-	CH2	CH	H	Cl	H
BA-71	CH2	CO	CH2	N	H	Cl	H
BA-72	CO	CH2	CH2	N	CONH-Et	Cl	H
BA-73	CO	CH2	CH2	N	H	Cl	H

[0121]

[0122]

상기 화학식 Ia, Ib 및 Ic 내에 있는 화합물들은 모두 PDE4 억제제로서 유용하다. 조사해 보니, 본 발명에서 제외되지 않은 종 및 부류들은 종래 기술로 인해 본 출원에서 발명자들에게 특허받을 수 없음을 알 수 있다. 이 경우, 출원인의 청구의 범위에서 종 및 부류의 제외는 특히 실행의 유물로 간주되어야 하며 본 발명자들의 개념 또는 그들의 발명의 설명을 반영하지 않는다. 본 발명은 조성물 태양에서 공공의 소유물인 것들을 제외하고 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 모든 활성 화합물이다.

[0123]

일반적으로, 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 일반적인 반응식에 예시된 방법에 의해, 또는 그의 변형에 의해, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 반응들에서, 기본적으로 공지되어 있지만 여기에서 언급되지 않은 변체들을 사용하는 것도 또한 가능하다.

[0124]

상기 표 1은 본 발명의 실시태양들을 나타내는 화합물들을 열거한다. 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 방법들을 하기에 제공한다. 화학식 I의 다른 화합물들을 합성이 본 발명에 예시된 것들과 유사한 방식으로 제조 할 수 있다. 하기의 과정들은 상기와 같은 방법을 예시한다. 더욱 또한, 본 발명에 묘사된 합성들이 특정한 입체 화학을 갖는 거울상 이성체들을 생성시킬 수도 있지만, 본 발명의 범위 내에는 임의의 입체이성체 형태의 화학식 I의 화합물이 포함되며, 본 발명에 묘사된 것들 이외의 입체이성체 형태의 화학식 I 화합물의 제조는 본 발명에 제공된 과정들을 근거로 화학 분야의 통상적인 숙련가에게 명백할 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0125]

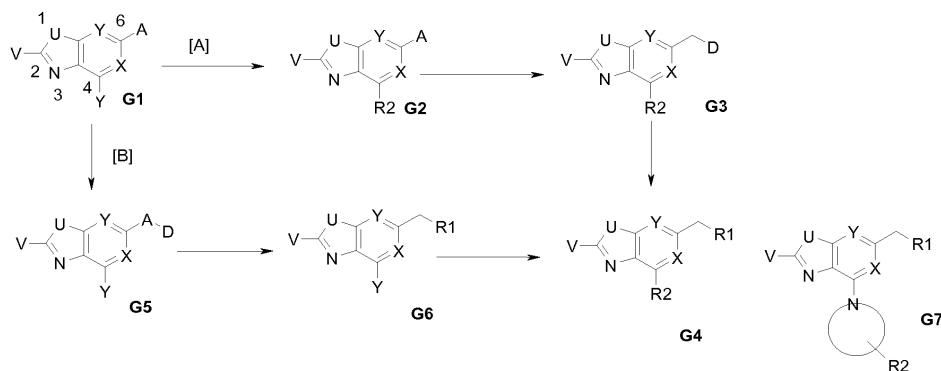
**합성 방법**

[0126]

일반적으로 화학식 I의 화합물들은 벤조아졸의 4 및 6 위치에서 치환의 순차적 도입에 의해 제조될 수 있다. C4 위치에 C-C 결합을 형성하기 위한 치환체의 도입은 유기금속 커플링 프로토콜(예를 들면, 스즈키(Suzuki), 스틸(Stille) 반응)에 의해, 또는 벤조아졸의 C4 위치에서 C-N 결합을 형성하는 고리형 또는 헤테로고리형 NH 화합물과 함께 금속 보조 치환(displacement)을 이용하는 할로겐의 치환에 의해 이루어질 수 있다. 본 명세서 내에 인용된 원자의 번호매김은 G1(반응식 1)에 나타내어진다. 상기 반응들은 C-2 위치에 다양한 관능기들을 가지는 벤조아졸 유도체로 수행될 수 있는데, 이들은 V=H, CH<sub>3</sub>, 보호된 또는 유도된 아민 또는 에테르를 포함할 수 있다. 벤조아졸의 2-아미노 그룹(V=NH<sub>2</sub>)은 디아조(-N<sup>+</sup>=N)기를 중간체로 하여 전환되어 V=H(예를 들면)를 형성할 수 있다. C-6 위치의 치환체는 매우 다양한 접근법에 의해 도입될 수 있다. 상기 채용된 화학반응들은 C-6에 존재하는 1-탄소 관능기(CH<sub>3</sub>, CHO, COOR', CN 등)에 의존한다. 예를 들면 알킬, 에스테르, 알코올을 제공할 수 있는 니트릴, 알킬할라이드 등의 표준 작용기 상호전환에 순응하는 다양한 작용기들을 가지는 벤조아졸들은 표준에 의해 조절되고, 이들은 알데하이드, 니트릴 및 에스테르를 포함할 수 있는데, 이는 카르보네이트 또는 알킬 할라이드로 전환될 수 있는 알코올의 생성을 허용한다. 상기 관능기들은 C-C를 형성하는 화학반응들을 통해 아릴, 헤테로아릴 치환체들의 도입을 허용한다. 선택적으로는, 알킬할라이드, OTs, OTf 등의 친핵성 치환(C-N 결합을 형성하는 접근을 통해 치환기들의 도입을 허용하여 고리형, 아실, 아민 유래 작용기들을 도입한다(G7). 상기 방법은 벤조아졸 핵의 C6 위치에서 비고리형, 헤테로고리형 또는 헤테로아릴 유래 치환기들의 도입을 허용한다.

[0127]

## [반응식 A1]



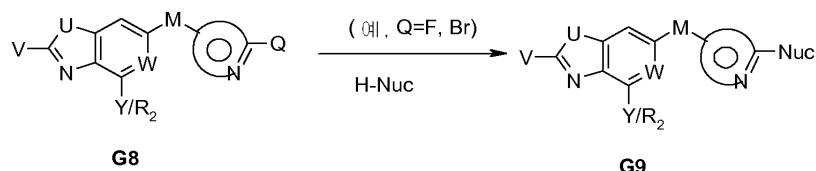
[0128]

[0129]

더욱이, C6 또는 C4 위치에서의 치환체들의 도입은 다음의 각각의 순서에 의해 수행될 수 있다; 즉, C4 이후 C6 치환체의 형성(경로 A, G1->G2), 또는 그 역순(경로 B, G1->G5). 상기 치환체들 각각은 본 기술분야에서 잘 알려진 표준 작용기 변환 화학반응들을 통해 추가로 유도될 수 있는 추가의 작용기들을 포함할 수 있다. 이를 일부는 적절한 아민, 카르복실산, 알코올 또는 페닐기들로부터 아마이드, 살포아마이드, 우레아, 이미다졸론, 옥사졸론, 및 카바메이트의 형성을 포함한다. 또한, R1기가 오르소-할로 N-헤테로고리들(예를 들면, 2-할로 피리딘 또는 2-할로 피리미딘)을 포함하는 경우(G8), 할로(또는 피리딘-2-온으로부터 유래된 -OTf, ONf)기들의 친핵성 치환. 이러한 친핵체의 예로서, 아민(1차, 2차, 3차; 비고리형 또는 고리형 포함) 또는 NH-포함 헤테로아릴(예를 들면, 치환된 이미다졸 또는 피라졸); 또는 추가의 -O, -S 또는 -N 연결된 치환체의 도입을 허용하여 G9를 제공하는 알코올/티올이 포함된다. 선택적으로는, 적절히 관능화된 피리딘이 이후 유사한 화학반응에 참여할 수 있는 상응하는 2-OTf 또는 2-ONf로 전환될 수 있다.

[0130]

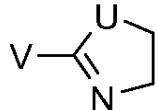
## [반응식 A2]



[0131]

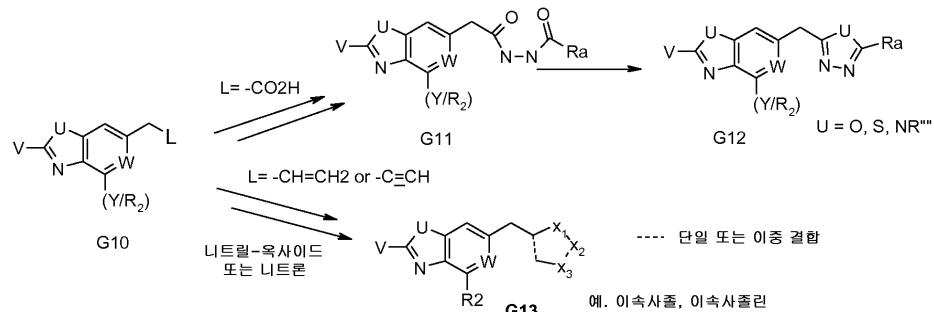
[0132]

R1기는 또한 혼다로고리형 또는 혼다로방향족 고리를 형성하기 위해 비고리형 중간체로부터 형성될 수 있다(반응식 A3). 상기 화학반응들의 예로서, 아실 하이드라자이드(G11)로부터의 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸과 같은 5-원 혼다로아릴(G12)의 형성; 2-할로-케톤으로부터의 티아졸, 또는 C4 또는 C6 치환체가 올레핀 또는 아세틸성 기인 경우 이극성 고리첨가 반응(G10->G13)이 포함된다. 선택적으로는, 6-원 혼다로아릴 또는 혼다로고리형 고리들은 C4 또는 C6 위치에 친디엔체 또는 디엔 중 하나를 가지는 적절히 치환된 알킬아릴에테르를 이용하는 디엘스-알더 또는 혼다로-디엘스-알더 화학반응을 이용하여 형성될 수 있다.



[0133]

[반응식 A3]

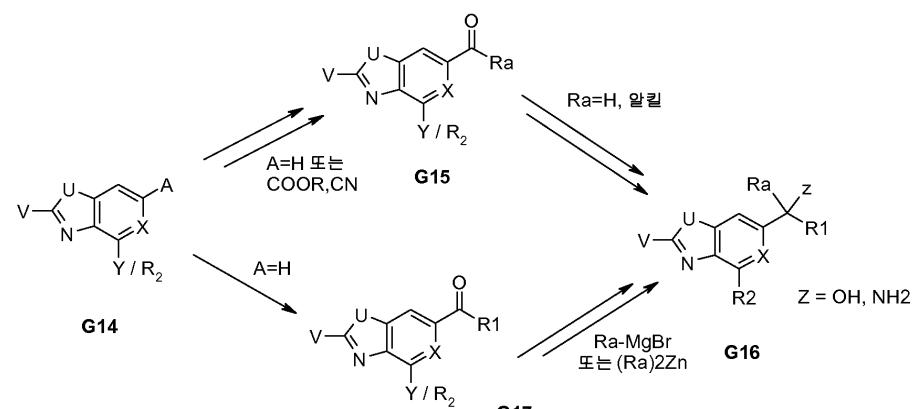


[0135]

C6에서 알데하이드, 케톤, 니트릴 또는 에스테르와 함께, 유기금속(그리그나드 또는 유기아연 시약)의 첨가는 Ra 또는 Rb가 혼다로원자를 가지는 혼다로원자 함유 치환체의 형성을 허용한다. 선택적으로는, C6이 C-H일 때, 프리들-크래프트(Friedel-Crafts) 아실화가 케톤(G17)을 제공하며, 이는 이어서 2차 알코올(환원을 통해), 3차 알코올(RMgX 또는 R2Zn을 이용하는 알킬/아릴의 첨가를 통해) 또는 이민/옥심의 매개를 통해 2차 또는 3차 아민으로 전환되거나; 또는 링커 위치에 변화를 가하며 -CH2-로 전환된다(G16).

[0137]

[반응식 A4]

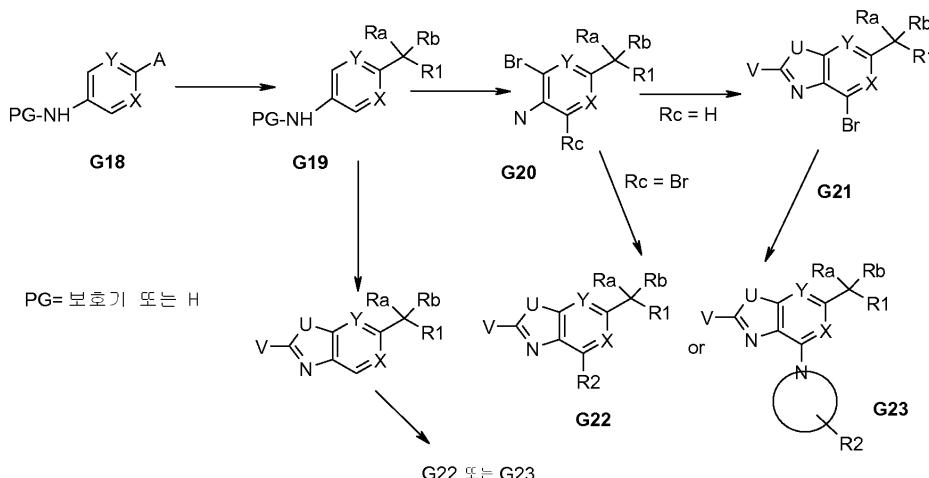


[0138]

상기 접근법은 벤조아졸 핵을 장식하는 방법들을 묘사한다. 한편, 1,3 관능화된 페닐 또는 혼다로아릴(G20 또는 G22)에서 시작할 수도 있는데, 이는 이후 I 군에 상응하는 유사체의 합성에서의 후기 단계들에서 벤조아졸 핵을 결합하기 위하여, 혼성된 5원 고리의 형성을 통해 다듬어진다. 상기 접근법은 반응식 A5에 제시되어 있다. 본 방법의 예는 또한 이후에 일부 비-제한적 특이적 실시예에서도 제공된다.

[0140]

[반응식 A5]



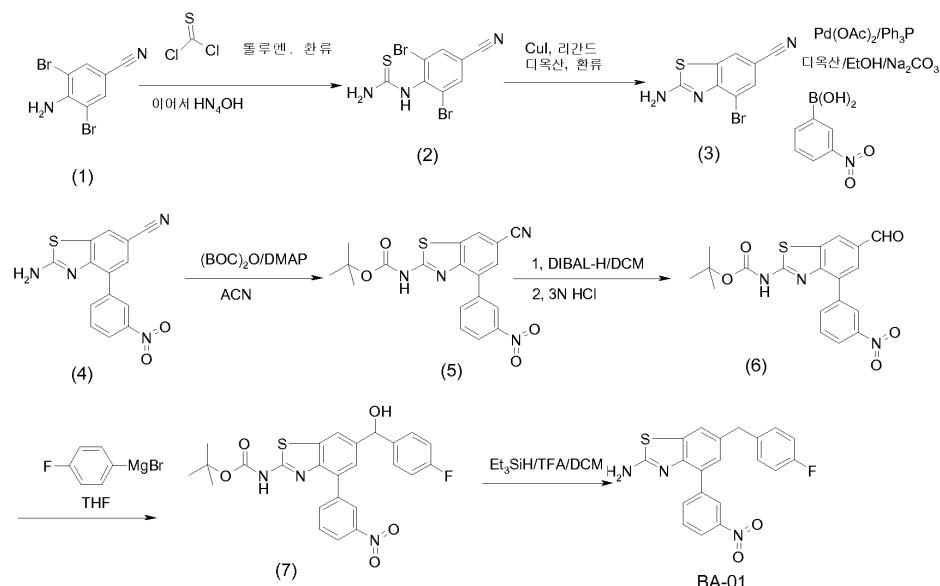
[0141]

[0142]

R1에 존재하는 치환체들의 다양한 선택은 본 기술분야에서 잘 알려진 표준 작용기 변환들에 의해 이루어질 수 있다. 이들 중 일부는 이를 포함하는 알콕시-바이아릴 분절 또는 적절한 아민, 카르복실산, 알코올 및 폐놀기들로부터 아마이드, 셀酹아마이드, 우레아, 이미다졸론, 옥사졸론, 카바메이트의 형성을 포함한다. 예를 들어, R1기가 오르소-할로 피리딘 또는 피리미딘을 포함하는 경우, 할로(또는 피리돈으로부터 유래된 -OTf, ONf)기들의 친핵성 치환. 친핵체들의 예에는 아민(1차, 2차, 3차; 비고리형 또는 고리형 포함), 알코올 또는 HN-함유 헤테로고리형 기들(예를 들면, 치환된 이미다졸 또는 피라졸)이 포함된다. 상기 치환(displacement) 반응은 알칼리 또는 3차 아민 염기를 이용해 수행될 수 있거나; 또는 Pd, 또는 Al 시약과 같은 유기금속 시약의 이용을 통해 매개될 수 있다.

[0143]

반응식 1은 실시예 1의 합성의 개요를 제공한다.



[0144]

BA-01

[0146]

(2,6-디브로모-4-시아노-페닐)-티오우레아 (2).

[0147]

톨루엔(80mL) 내의 4-아미노-3,5-디브로모벤조니트릴 혼탁액(11 g, 40 mmol)에 티오포스젠(5.06 g, 44 mmol, 1.1 eq.)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 환류 하에 16시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 휘발성 물질들은 진공하에 제거되었고, 잔사(residue)는 실온에서 교반되면서 디옥산(80mL)에 혼탁되고 암모늄(27 w/w%, 9.85 g)으로 처리되었다. 30분 후, 디옥산은 진공하에 제거되었다. 얻어진 고체는 에테르(50 mL), 물(50 mL) 및 에테르(50 mL)로 세척되었고, 진공하에 건조되어 9.6g(수율 70%)의 표제 화합물(2)을 획득하였다.

[0148]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0149] 2-아미노-4-브로모-벤조티아졸-6-카르보니트릴 (3).

[0150] 디옥산(20 mL) 내의 화합물 (2)(1.3 g, 3.66 mmol), CuI(70 mg, 0.366 mmol, 0.1 eq.), 1,10-페난트롤린(70 mg, 0.366 mmol), 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.8 g, 5.5 mmol, 1.5 eq.)의 반응혼합물이 아르곤 분위기 하에 2시간 동안 환류 하에 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 물(100mL)을 첨가하였다; 고체는 여과, 물(100 mL x 3)에 이어 에테르(50 mL x 3)로 세척하였다. 고체는 실온에서 진공 하에 밤새 건조되었고, 1g(정량적 수율)의 목적 화합물(3)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0151] 2-아미노-4-(3-나트로-페닐)-벤조티아졸-6-카르보니트릴 (4)

[0152] 디옥산(30 mL), 에탄올(9 mL) 및 (수성) 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (9 mL, 3 eq.) 내의 화합물 (3)(750 mg, 3 mmol), 3-나트로 페닐-보론산(752 mg, 4.5 mmol), 트리페닐포스핀(470 mg, 1.8 mmol, 0.6 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (130 mg, 0.6 mmol, 0.2 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물은 물(100 mL)로 희석되었고 에틸 아세테이트로 추출(3 x 100 mL)되었다. 합쳐진 유기상은 여과 깔대기를 통과시켰다. 용매 증발 결과 잔사를 얻었고, 디클로로메탄으로 처리(3 x 20 mL)하여 목적 결과물(4) 530 mg (수율 45%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz, DMSO-d6). MS(ESI+): 301.7 (M+1). LC-MS: 90 %.

[0154] [6-시아노-4-(3-나트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (5).

[0155] MeCN(10 mL) 내의 화합물 (4)(230 mg, 0.77 mmol),  $(\text{Boc})_2\text{O}$ (220 mg, 1 mmol, 1.3 eq.) 및 DMAP(15 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.)의 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질들은 감압하에 제거되어 노란색 고체의 목적 결과물 (5) 300 mg(수율 98% )을 얻었다.

[0156] [6-포르밀-4-(3-나트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (6).

[0157] 디클로로메탄(8mL) 내의 화합물 (5)의 용액(150 mg, 0.38 mmol)에 DIBAL-H (헥산 중 1N, 1 mL)을 -60°C에서 주입기(syringe)로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 2시간에 걸쳐 실온으로 가온되었다. 이후, 수성 3N HCl 1mL를 첨가하고 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 추가로 수성 3N HCl 1mL를 첨가하였다. 결과물을 30분 동안 교반한 후, 디클로로메탄(20 mL)에 이어 물(20 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수층은 디클로로메탄으로 추출(3 x 15 mL)하였다. 합쳐진 유기물은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 이용하여 건조되었다. 감압하에 용매를 증발 시켜, 결과물 (6)의 조 생성물 120 mg(수율 79%)을 얻었다. 이렇게 얻어진 결과물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계가 수행되었다.

[0158] [6-[(4-플루오로페닐)-하이드록시메틸]-4-(3-나트로페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (7).

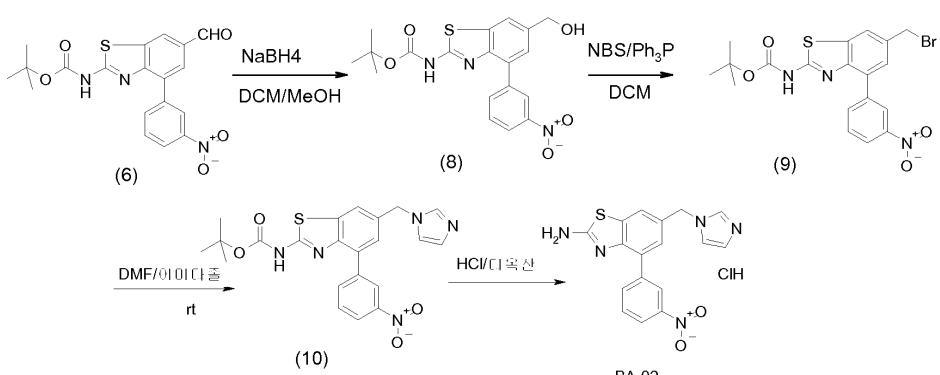
[0159] THF(4mL) 내의 알데하이드 (6) 용액(120 mg, 0.3 mmol)에 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드(THF 중 1N, 1mL)가 -78°C에서 주입기(syringe)를 이용해 적가되었다. 혼합물은 실온까지 가온되었고, 반응은 TLC 분석법에 의해 모니터되었다. 출발물질 알데하이드가 소모된 후, 반응은 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (aq)에 이어 혼합물의 pH가 3이 되도록 수성 3N HCl의 첨가에 의해 중지(quench)되었다. 혼합물은 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기물들은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 이용하여 건조되었고, 용매의 증발 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 헥산/디클로로메탄(1:2) 이후 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제되어, 65 mg의 결과물 (7)(수율 44%)을 얻었다.

[0160] 6-(4-플루오로벤질)-4-(3-나트로페닐)-벤조티아졸-2-일 아민. BA-01.

[0161] 화합물 (7)의 용액(32.5 mg, 0.066 mmol)을 Et<sub>3</sub>SiH(500 uL, 3 mmol, 47 eq.)로 처리하였다. 혼합물은 실온에서 출발물질 XM-17이 소모될 때까지 130분 동안 교반하였다. 휘발성 물질은 감압하에 제거되었다. 잔사는 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척되었고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었으며, 건조되었다. 증발결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄/헥산(각 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 20 mL) 이후 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제되어, 21mg의 결과물을 얻었는데, 여기에는 불순물이 포함되어 있었다. 이렇게 얻어진 결과물을 헥사과 함께 분쇄되어 목적 결과물 7.6mg을 얻었다. RA-01 1H NMR, LCMS: 99%.

[0162] 유사한 방식으로, 아래 방정식을 실시예에 적용된 합성의 개요를 제공한다.

[0163] BA-02



[0164]

[6-하이드록시메틸-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밥산 tert-부틸 에스테르. (8)

[0166] DCM(20mL) 및 MeOH(10mL) 혼합물을 내의 알데하이드 (6) 용액(2g, 4.3 mmol, 1 eq)에 0°C에서 NaBH<sub>4</sub>(760 mg, 20 mmol, 5 eq.)를 분비(分批: portion-wise)첨가 하였다. 혼합물을 0~실온에서 출발물질이 소모될 때까지 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(200 mL)을 첨가하고 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 MgSO<sub>4</sub>로 건조되었다. 감압하에서 용매를 제거한 결과 잔사를 얻었으며, 이는 용리액으로서 DCM 이후 100:1의 비율의 DCM/MeOH을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어, 500mg의 알코올 (8)을 29%의 수율로 얻었다.

[0167] [6-부로모메틸-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르박산 tert-부틸 에스테르. (9)

[0168] DCM(12 mL) 내의 (8)(500 mg, 1.25 mmol, 1 eq.)의 용액에 Ph<sub>3</sub>P(340 mg, 1.25 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반 후 NBS(230 mg, 1.25 mmol, 1 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물은 (8)이 소모될 때까지 교반되었다. 휘발성 물질이 감압하에 제거되어 잔사를 얻었고, 이는 용리액으로 헥산/DCM(1:1 이후 1:1.5)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어, 126mg의 목적 브로마이드(9)를 22%의 수율로 얻었다.

[0169] [6-이미다졸-1-일메틸-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르박산 tert-부틸 에스테르. (10)

[0170] DMF(5 mL) 내에 (9)(46 mg, 0.13 mmol)를 포함하고 있는 20mL의 바이알에 이미다졸(200 mg, 과량)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온까지 가온되고 16시간 동안 실온에서 교반되었다. 혼합물은 30mL의 냉수에 부어 져서 에틸 아세테이트로 추출(3 x 20 mL)되었고, 물(2 x 20 mL), 염수(20 mL)로 세척된 후 Na2SO4로 건조되었다. 용매 제거 이후, 잔사는 아세테이트/헥산을 용리액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 28mg의 결과물(10)을 60%의 수율로 얻었다.

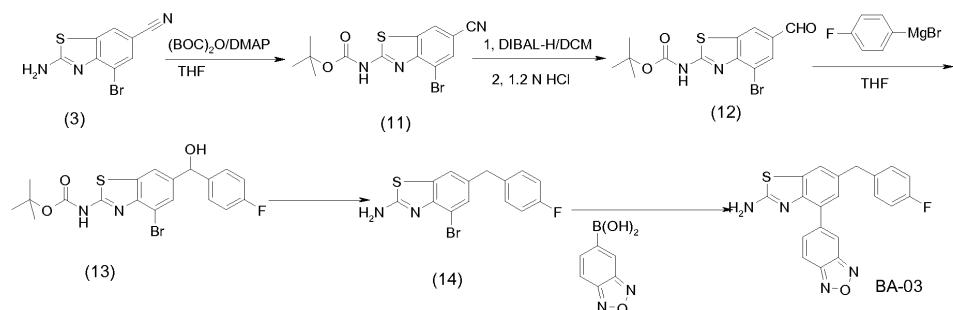
[0171]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0172] [6-이미다졸-1-일메틸-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일아민 HCl염. BA-02.]

[0173] (10)(28 mg, 0.07 mmol)을 포함하고 있는 20mL의 바이알에 HCl(디옥산 중 4N, 1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반되었다. 디에틸에테르(20 mL)를 첨가하고, 형성된 고체를 여과하여 디에틸에테르(20 mL)로 세척하고 건조하여 23mg(70%)의 표제 결과물 BA-02를 얻었다.

[0174]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

BA-03



[0176]

[0177] (4-브로모-6-시아노-벤조티아졸-2-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (11)

[0178]

THF(260mL) 내의 화합물(3)(25 g, 100 mmol),  $(\text{Boc})_2\text{O}$ (26.8 g, 123 mmol, 1.23 eq.) 및 DMAP(352 mg, 2.9 mmol, 0.03 eq.)의 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 5g의 추가의  $(\text{Boc})_2\text{O}$  및 350mg의 DMAP를 첨가하고 결과 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질은 감압하에 제거하고 잔사를 용리액으로서 Hex/DCM(2:1 이 후 1:1)을 사용하는 실리카겔(300 g, 일반) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물(24 g)을 얻었고, 추가로 헥산과 함께 분쇄하여 밝은 노란색 고체의 목적 결과물(11)(20 g, 56% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0179]

(4-브로모-6-포르밀-벤조티아졸-2-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (12).

[0180]

디클로로메탄(200mL) 내의 화합물 (11)(10 g, 28 mmol)의 용액에 첨가 깔대기(addition funnel)를 이용하여 온도를 0°C 근처로 유지하며 DIBAL-H (84 mL, 헥산 중 1N, 3 eq.)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물을 교반하면서 1.2 N HCl(200 mL)에 부어졌다. 노란색 침전물이 여과에 의해 수집되었고, 물로 세척되었다(Boc가 제거된 결과물(de-Boc product) 3.65g이 얻어졌다). 모액이 분리되고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조되었다. 용매 제거 결과 목적 결과물 (12)의 조 생성물이 얻어졌다(4.5 g, 수율 45%). 이렇게 얻어진 화합물은 더이상의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0181]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) MS(ESI+): 301.7 (M+1)

[0182]

{4-브로모-6-[ (4-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸]-벤조티아졸-2-일}-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (13)

[0183]

무수 THF(200 mL) 내의 알데하이드(12)( 4.5 g, 10 mmol) 용액에 THF(30 mL, 1N) 내의 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 용액을 -50°C에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 밤새 실온으로 가온되었다. 이후, 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq.을 첨가하였다. 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (3 X 20 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조되었다. 용매의 제거 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(1:2 내지 3:1) 이후 DCM을 사용하는 실리카겔(100 g, 일반) 상의 크로마토그래피로 정제된 결과, 회수된 출발물질 알데하이드(12)(1.7g) 및 목적 결과물(13)을 얻었다( 0.82 g, 25% 수율).

[0184] 4-브로모-6-(4-플루오로벤질)-벤조티아졸-2-일 아민. (14)

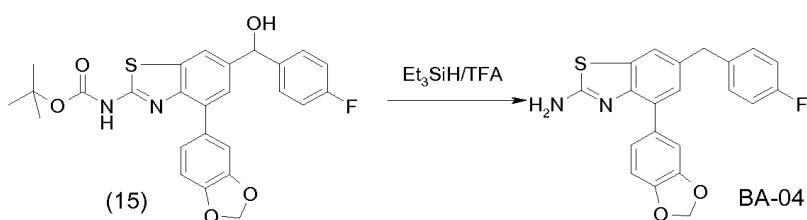
TFA(3mL) 내의 화합물 (13) (205 mg, 0.45 mmol)에 Et<sub>3</sub>SiH (1 mL, 6.25 mmol, 14 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔사는 DCM/헥산(1:5)과 함께 분쇄되었다. 건조 후, 목적 결과물(14)이 밝은 노란색 고체로 얻어졌다(145 mg, 96% 수율).

4-벤졸[1,2,5]옥사디아졸-5-일-6-(4-플루오로 벤질)-벤조티아졸-2-일 아민. BA-03

디옥산(4 mL) 및 (수성) 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1 mL, 3 eq.)내의 화합물 (14)(118 mg, 0.35 mmol), 보론산(86 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq.), 트리페닐포스핀(70 mg, 0.26 mmol, 0.6 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (20 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류 하에 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거한 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1) 이후 DCM을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 결과물(20mg)을 얻었고, 이는 추가로 DCM/헥산 (1:1)과 함께 분쇄되어 목적 결과물 BA-03 (13.5 mg, 10% 수율)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI+): 301.7 (M+1) LC-MS: 96.8 %.

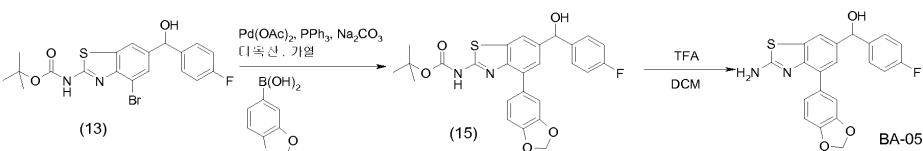
BA-04



4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-(4-플로오로-벤질)-벤조티아졸-2-일 아민. BA-04.

TFA(2mL) 내의 화합물 (15)(100 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 한 번에 Et<sub>3</sub>SiH (0.5 mL, 15 eq.)를 주입기(syringe)를 이용하여 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 휘발성 물질은 감압하에 제거되었다. 잔사는 헥산으로 세척되었고, 이후 용리액으로서 디클로로메탄 이후 디클로로메탄/메탄올(200:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 목적 결과물을 얻은 후 헥산/디클로로메탄 (10:1)로 분쇄하여 목적 결과물 BA-04(31 mg, 41% 수율)를 얻었다.

BA-05



4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-[(4-플로오로-페닐)-하이드록시-에틸]-벤조티아졸-2-일]-카르bam산  
tert-부틸에스테르. (15).

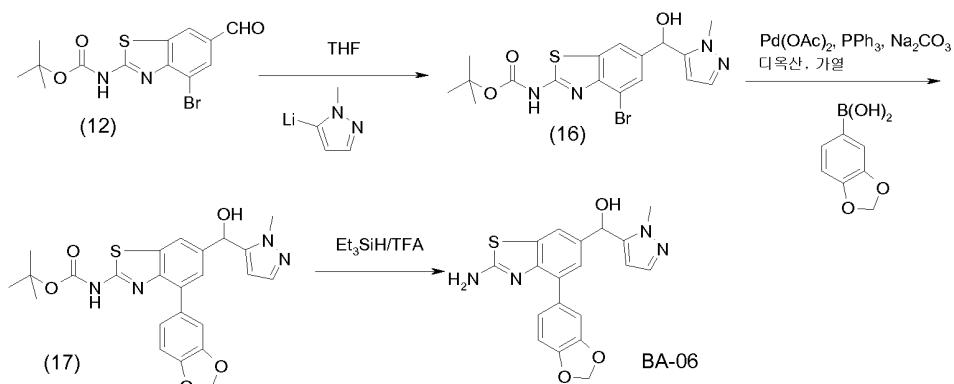
디옥산(9 mL) 및 (수성) 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3 mL, 3 eq.) 내의 화합물 (13)(316 mg, 0.7 mmol), 보론산(175 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq.), 트리페닐포스핀(120 mg, 0.42 mmol, 0.6 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0.14 mmol, 0.2 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류하에 교반하였다. 실온으로 냉각 후 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 얻어진 잔사는 용리액으로서 헥산/디클로로메탄(2:1 내지 1:5) 이후 DCM을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 결과물 (15)를 얻었다(236 mg, 68% 수율).

(2-아미노-4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-벤조티아졸-6-일)-(4-플루오로-페닐)-메탄올. BA-05.

[0198] 디클로로메탄(1ml) 내의 화합물 (15)(70 mg, 0.14 mmol)에 TFA(0.6mL)를 첨가하였다. 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 휘발성 물질은 감압하에 제거되었다. 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄 이후 디클로로메탄/메탄올(100:1)을 사용하는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 회색 고체인 목적 결과물 BA-05를 얻었다(18.5 mg, 34% 수율).

[0199]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) MS(ESI+): (M+1) LC-MS: 95 %.

[0200] BA-06



[0201]

[0202] {4-브로모-6-[하이드록시-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-벤조티아졸-2-일}-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (16).

[0203] THF(20mL) 내의 1-메틸피라졸(1.13g, 13.8 mmol) 용액에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 n-BuLi (헥산 내의 2.5 N, 4 ml)를 주입기로 이용하여 적가하였다. 결과 혼합물은  $-78^\circ\text{C}$ ~실온에서 1.5시간 동안 교반되었다. 상기 용액은 나중의 사용을 위해 냉장고에 보관되었다. THF(10mL) 내의 알데하이드(12)(357 mg, 1 mmol) 용액에 상기 제조된 리튬시약(8 ml, 3.2 mmol, 1.6 eq.)을  $-58^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물은 2시간 동안 실온으로 가온되었다. 상기 혼합물에 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 용매 제거 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/MeOH (100:1)를 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 목적 결과물(16)을 얻었다(416 mg, 95% 수율).

[0204] {4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-[하이드록시-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-벤조티아졸-2-일}-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (17).

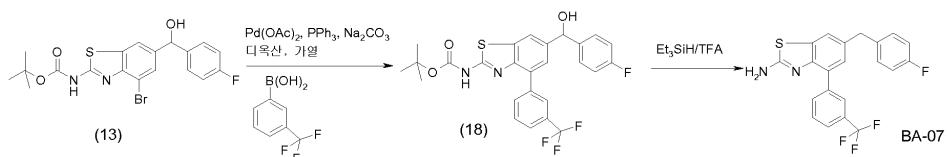
[0205] 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 ml) 및 디옥산(6mL) 내의 (16)(206 mg, 0.47 mmol), 보론산(120 mg, 0.705 mmol, 1.5 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (21 mg, 0.098 mmol, 0.2 eq.),  $\text{PPh}_3$  (75 mg, 0.282 mmol, 0.6 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새  $100^\circ\text{C}$ (오일 배쓰)에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 휘발성 물질이 제거되었고, 잔사는 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분획되었다. EA층을 분리하고  $\text{MgSO}_4$ 의 플러그를 통과시켰다. 용매 제거 결과 조생성물(17)(260 mg, 115% 수율)을 얻었다. 추가의 정제는 행해지지 않았다.

[0206] (2-아미노-4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-벤조티아졸-6-일)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메탄올. BA-06.

[0207] TFA(1 ml) 내의 화합물 (17)(260 mg, 0.47 mmol) 용액에 한 번에 주입기를 이용하여  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (1 ml, 6 mmol, 30 eq.)를 첨가하였다. 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 휘발성 물질은 감압하에 제거되었다. 잔사는 헥산으로 세척된 후 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올(100:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 목적 결과물 BA-06(43 mg, 25% 수율)을 얻었다.

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6); MS(ESI+): (M+1), LC-MS: 97 %.

[0209] BA-07



[0210]

[0211] [6-[4-(4-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸]-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (18)

[0212]

디이산(6mL) 및 (수성)1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 mL, 3 eq.) 내의 화합물 (13)(170 mg, 0.375 mmol), 보론산(110 mg, 0.563 mmol, 1.5 eq.), 트리페닐포스핀(60 mg, 0.225 mmol, 0.6 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.075 mmol, 0.2 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류하여 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압하여 제거하여 얻어진 잔사는 용리액으로서 100:1의 비율의 디클로로메탄/메탄올을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 결과물(18)(136 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0213]

6-(4-플루오로-벤질)-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤조티아졸-2-일아민. BA-07.

[0214]

TFA(0.5mL) 내의 화합물 (18)(91 mg, 0.17 mmol) 용액에  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 휘발성 물질은 감압하여 제거되었다. 잔사는 헥산과 함께 분쇄되었다. 고체를 여과 후 헥산으로 세척하였다. 건조 후, 60mg의 목적 결과물이 얻어졌다. 이렇게 얻어진 결과물은 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올(100:1)을 사용하는 실리카겔의 플러그를 통과시켰고, 목적 결과물 BA-07 (50 mg, 73% 수율)이 얻어졌다.

[0215]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6); MS(ESI+): (M+1), LC-MS: 100 %.

[0216]

BA-08



[0217]

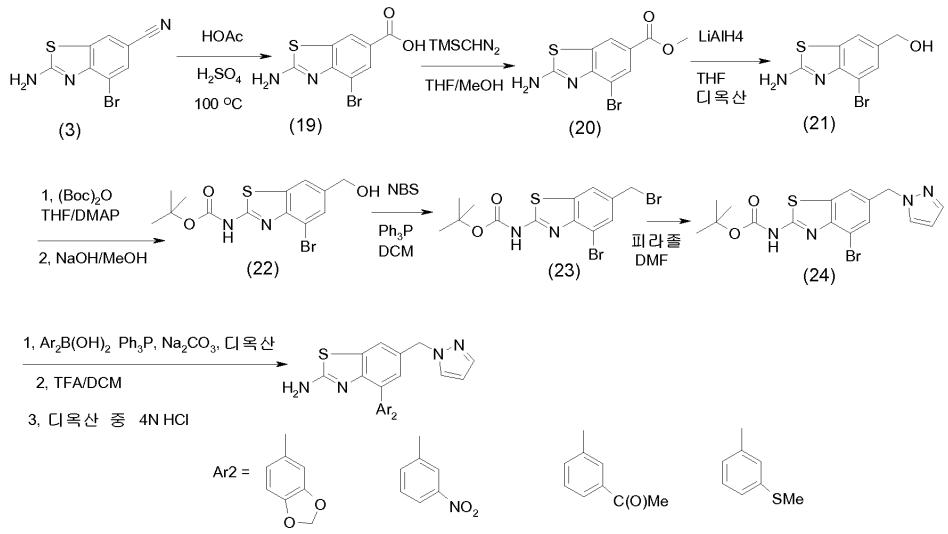
[0218] 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-(2-메틸-2H-페라졸-3-일메틸)-벤조티아졸-2-일아민. BA-08.

[0219]

화합물 BA-06(20 mg, 0.05 mmol)을 70°C에서 밤새 교반하면서 TFA(mL) 및  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1mL)로 처리하였다. 실온으로 냉각 후 휘발 물질을 감압 하에 제거한 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 100:1의 비율의 디클로로메탄/메탄올을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 목적 결과물 BA-08(15 mg, 76% 수율)이 얻어졌다.

[0220]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6) MS(ESI+): (M+1) LC-MS: 93 %.



[0221]

BA-09

BA-10

BA-12

BA-14

[0226]

2-아미노-4-브로모-벤조티아졸-6-카르복실산(19)의 합성

[0227]

아세트산(5mL) 내의 화합물(3)(2.54g, 10 mmol)의 혼탁액에 황산(5 mL) 및 물(5 mL)이 첨가되었다. 결과 혼합물은 100°C에서 밤새 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물에 500mL가 되도록 물을 가하였다. 침전물은 여과에 의해 수집되었고 세척액이 중성(pH = 7)이 될 때까지 물로 세척되었다. 공기중에서 건조 후 회색을 띤 백색의 고체 목적 결과물(19) 1.93 g(71% 수율)이 얻어졌다.

[0228]

2-아미노-4-브로모-벤조티아졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (24)

[0229]

화합물 (19)(1.48 g, 5.4 mmol)를 테트라하이드로퓨란(THF, 160 mL) 및 메탄올(MeOH, 40 mL)의 혼합물에 혼탁시켰다. 혼합물에 TMSCHN<sub>2</sub>(에테르 중 2M)을 주입기를 이용하여 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 휘발성 물질을 감압하에 제거시킨 결과 조 생성물 (24)를 얻었다(1.6 g, 100% 수율). 이렇게 얻어진 결과물은 추가의 정제 없이 다음 단계로 이동되었다.

[0230]

(2-아미노-4-브로모-벤조티아졸-6-일)-메탄올. (21)

[0231]

THF(120mL) 내의 (20)(1.6 g, 5.4 mmol)의 혼탁액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.93g, 24.5 mmole, 4.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반되었고, H<sub>2</sub>O(0.93 mL), NaOH(0.93 mL, 12.5%) 및 H<sub>2</sub>O(0.93 mL X 3)가 순차적으로 첨가되었다. 혼합물을 10분간 교반 후, 불용성 물질을 여과하고 테트라헥드로퓨란(20 mL X 3)으로 세척하였다. 유기층을 중발시켜 조 생성물(21)(2.24 g, 100% 수율)을 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계로 이동되었다.

[0232]

(4-브로모-6-하이드록시메틸-벤조티아졸-2-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (22).

[0233]

THF(50 mL) 내의 (21)(2.2 g, 8.5 mmole) 용액에 (Boc)<sub>2</sub>O(5.7 g, 25.5 mmole, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물은

실온에서 밤새 교반되었다. 이후, 1N NaOH 용액(50 ml) 및 메탄올(20 ml)을 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 휘발성 물질을 제거하고 수중은 pH=7이 될 때 까지 1N HCl의 첨가에 의해 중화되었다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 공기중에서 건조하여 0.394g의 목적 결과물 (22)를 얻었다(13% 수율). 상기 화합물은 또한 이의 상응하는 알데하이드를 DCM/MeOH 내의 NaBH<sub>4</sub>로 환원시켜 제조되었다(1.2g 스케일 반응 상에서 1.2g의 (22)를 얻었다.).).

[0234] (4-브로모-6-브로모메틸-벤조티아졸-2-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (23).

[0235] 디클로로메탄(DCM, 10 ml) 내의 (22)(394 mg, 1.1 mmole, 1 eq.)의 혼탁액에 트리페닐포스핀(390 mg, 1.1 mmole, 1 eq.)을 첨가하고 NBS(200 mg, 1.1 mmole, 1.0 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물은 0°C에서 2시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사는 용리액으로서 DCM/메탄올(200:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 200mg의 목적 결과물 (23)을 얻었고(43% 수율), 100mg의 출발물질(22)을 회수하였다(25%). 상기와 동일한 조건 하에서의 1.2 스케일 반응에서 목적 결과물 (23) 936 mg은 67%의 수율로 분리되었다.

[0236] (4-브로모-6-피라졸-1-일메틸-벤조티아졸-2-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (24)

[0237] DMF (8 ml) 내의 (23)(1.5 g, 3.6 mmole, 1 eq.)의 용액에 피라졸(1.5 g, 21 mmole, 6 eq.)이 첨가되었다. 결과 혼합물은 SM이 소모될 때까지 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물을 물에 끓고 침전물을 여과하여 물로 세척하였다. 생성물은 N<sub>2</sub> 플로우 하에 밤새 건조되었고, 고체는 용리액으로서 DCM을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 925mg의 목적 결과물 (24)를 63%의 수율로 얻었다.

[0238] 일반적인 방법 A: 보론산을 이용한 (24)의 스스키 커플링: 실시예 BA-09, BA-10, BA-12 및 BA-14.

[0239] 디옥산(6X mL) 및 (수성)1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (X mL, 3 eq.) 내의 화합물 (24)(1 eq.), 보론산(1.5 eq.), 트리페닐포스핀(0.6 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.2 eq.)의 혼합물을 아르곤 하에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층은 여과 깔대기를 통과시켰다. 용매의 증발 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/MeOH(100:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제되어 목적하는 커플링 결과물을 얻었다. Boc기의 제거는 스스키 커플링의 결과물과 TFA/DCM(1:1)으로 처리하는 것이 효과적이었다. 휘발성 물질이 제거되었고, 잔사는 에테르 내에서 2N HCl로 처리되어 목적 화합물, 실시예 003, 011, 012 및 014를 염산염으로서 얻었다.

[0240] BA-09. 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-피라졸-1-일 메틸-벤조티아졸-2-일 아민

[0241] 70 mg의 (24)로 시작, 34.7 mg의 BA-09가 얻어짐. LC-MS: 97.6 %.

[0242] BA-10. 4-(3-니트로-페닐)-6-피라졸-1-일 메틸-벤조티아졸-2-일 아민.

[0243] 90 mg의 (24)로 시작, 35 mg의 BA-10이 얻어짐. LC-MS: 93 %.

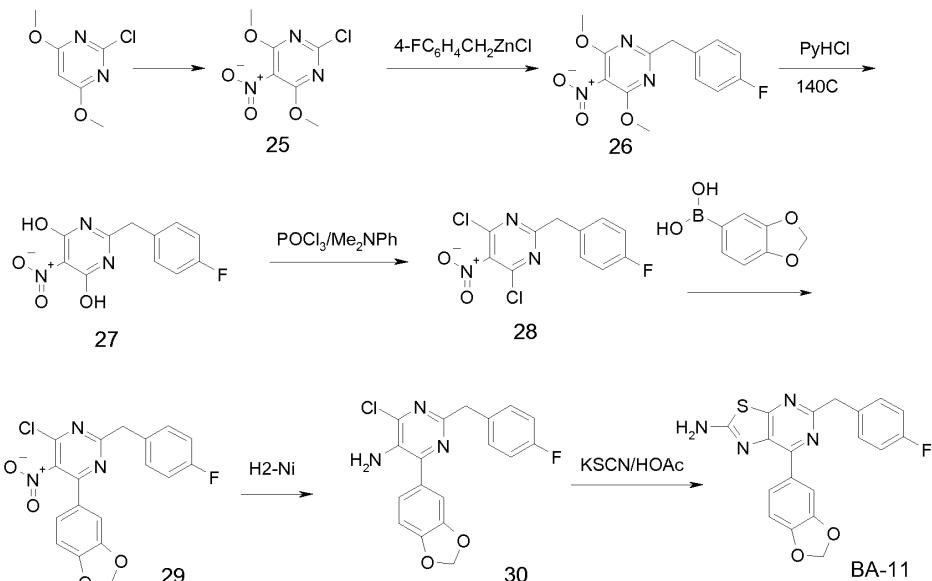
[0244] BA-12. 1-[3-(2-아미노-6-피라졸-1-일 메틸-벤조티아졸-4-일)-페닐]-에탄온.

[0245] 120mg의 (24)로 시작, 93.7 mg의 BA-12가 얻어짐. LC-MS: 94 %.

[0246] BA-14. 4-(3-메틸설파닐-페닐)-6-피라졸-1-일 메틸-벤조티아졸-2-일 아민

[0247] 120 mg의 (24)로 시작, 60 mg의 BA-14가 얻어짐. LC-MS: 99 %.

[0248] BA-11



[0249]

[0250] 2-클로로-4,6-디메톡시-5-니트로-피리미딘. (25)

[0251]

메틸렌 클로라이드(100 mL) 내에 혼탁된 테트라메틸-암모늄 나이트레이트(11.2 g, 39.5 mmol)에 트리플릭 무수물(triflic anhydride)(5.4 g, 39.5 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 결과물을  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨 후, 메틸렌 클로라이드(50 mL) 내의 2-클로로-4,6-디메톡시피리미딘 용액(5.0 g, 36.0 mmol)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반을 유지하였다. 반응은 염수로 희석되었고, 에틸 아세테이트로 추출하여 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 후 농축하여 2-클로로-4,6-디메톡시-5-니트로-피리미딘(25)을 얻었다(6.0 g, 76%).

$^1\text{HNMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)

[0252] 2-(4-플루오로-벤질)-4,6-디메톡시-5-니트로-피리미딘.(26)

[0253]

THF(50 mL) 내의 화합물 (25)(1.2 g, 5.5 mmol), 4-플루오로벤질징크 클로라이드(13.1 mL, 0.5 M in THF, 6.6 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.13 g, 0.1 mmol)의 용액을 질소 하에서 3시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각 후, THF를 진공 하에서 제거하였다. 잔사는 에틸 아세테이트로 희석되었고, 물 및 염수로 세척하였으며,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 농축 후, 잔사는 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 2-(4-플루오로-벤질)-4,6-디메톡시-5-니트로-피리미딘(26)을 얻었다(1.1 g, 63%).

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

[0255] 2-(4-플루오로-벤질)-5-니트로-피리미딘-4,6-디올. (27)

[0256]

화합물 (26)(1.0 g, 3.4 mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(3.9 g, 34 mmol)의 혼합물을  $140^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 결과물을 물로 희석되었다. 반응 결과물은 여과장치 상에서 수집되어 진공 하에서 건조되었다. 2-(4-플루오로-벤질)-5-니트로-피리미딘-4,6-디올 (27)이 62%의 수율(1.1 g)로 얻어졌다.

$^1\text{HNMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)

[0257] 4,6-디클로로-2-(4-플루오로-벤질)-5-니트로-피리미딘. (28).

[0258] 포스포러스 옥시클로라이드(3 mL) 내의 화합물 (27)(0.7 g, 2.6 mmol)의 혼합물에 N,N-디메틸아닐린(0.42 g, 3.4 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 결과물을 빙수에 붓고 5분 동안 교반하였다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 염수로 세척하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 농축하여

(28)(0.5 g, 62%)을 얻었다.  $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

[0259] 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-클로로-2-(4-플루오로벤질)-5-니트로-피리미딘. (29).

[0260] 툴루엔/물(1:1, 4 mL) 내의 화합물 (28)(0.1 g, 3.3 mmol), 3,4-메틸렌디옥시페닐-보론산(49 mg, 0.29 mmol), 소듐 카르보네이트(0.11 g, 0.1 mmol) 및 테트라카이스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0.13 g, 0.1 mmol)의 용액을 질소 하에서 3시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각 후, THF를 진공 하에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척한 후,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다. 농축 후, 잔사는 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (29)(0.12 g, 90%)를 얻었다.

$^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

[0261] 4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-6-클로로-2-(4-플루오로벤질)-피리미딘-5-일 아민. (30)

[0262] 에탄올(5 mL) 내의 화합물 (29)(0.12 g, 0.31 mmol)의 혼합물에 라니 니켈(Raney nickel)(0.05 g)을 첨가하고, 50Psi 하에서 2시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과 제거 후, 용액을 농축시켜 (30)(0.1 g, 90%)를 얻었다.

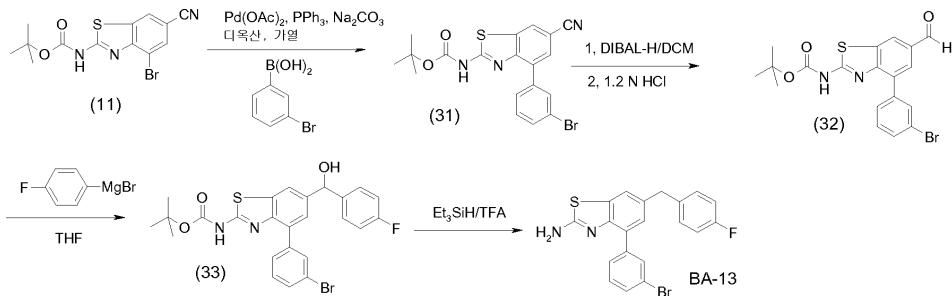
[0263]  $^1\text{H}\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

[0264] 7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-5-(4-플루오로벤질)-티아졸로[5,4-d]피리미딘-2-일 아민. BA-11.

[0265] 아세트산(1 mL) 내의 화합물(30)(0.1 g, 0.28 mmol)의 용액에 포타슘 티오시아네이트(27 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 물과 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 농축 후, 잔사는 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 BA-11(33 mg, 30%)을 얻었다.

$^1\text{H}\text{NMR} (\text{DMSO-d}_6)$ . LC/MS: 99%

[0266] BA-13



[0267]

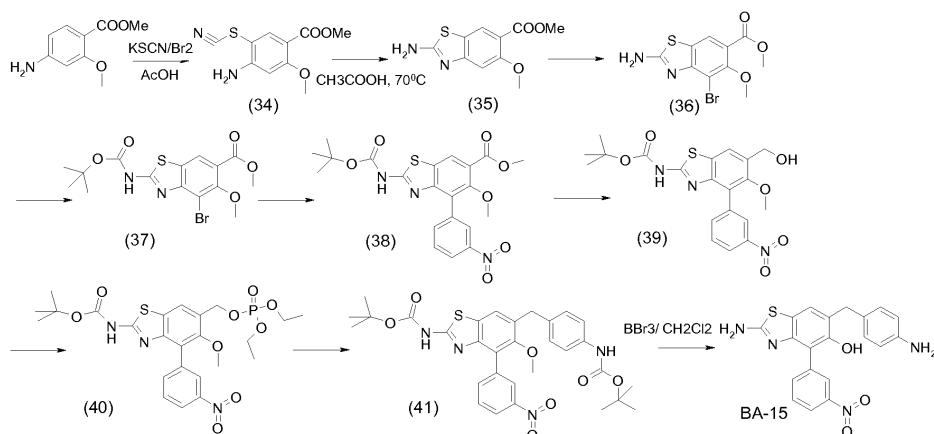
[0268] (4-브로모-6-시아노-벤조티아졸-2-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (11)

[0269] BA-03 참조.

- [0270] [4-(3-브로모-페닐)-6-시아노-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (31)
- [0271] 디옥산(20 mL) 및 (수성)1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mL, 6 eq.) 내의 화합물 (11)(1.23 g, 3 mmole, 3 eq.), 보론산(200 mg, 1 mmol, 1 eq.), 트리페닐포스핀(80 mg, 0.3 mmol, 0.3 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub>(22 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.)의 반응 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류 하에 교반하였다. 매우 소량의 덜 극성인 결과물이 형성되었다. 추가로 0.2 eq의 Pd(OAc)<sub>2</sub>(44 mg) 및 0.6 eq의 Ph<sub>3</sub>P(160 mg)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 85°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거한 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(3:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 결과물 (31)(262 mg, 61% 수율)을 (11)(560 mg)과 함께 얻었다.
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- [0272] [4-(3-브로모-페닐)-6-포르밀-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (32)
- [0273] 디클로로메탄(10 mL) 내의 화합물 (31)(242 mg, 0.56 mmol, 1 eq.)의 용액에 DIBAL-H(2 mL, 1N in hexane, 3 eq.)를 주입기를 이용하여 -78°C에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 0°C에서 교반하면서 1N HCl(5 mL)에 부어졌다. 혼합물은 DCM으로 추출되었다. DCM층을 분리하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 용매 제거 결과 얻어진 잔사는, 용리액으로서 DCM/hex를 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 목적 결과물 (32)(54.8 mg, 23% 수율)을 얻었다.
- [0274] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d6). MS(ESI+): 301.7 (M+1)
- [0275] [4-(3-브로모-페닐)-6-[(4-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸]-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (33)
- [0276] 무수 THF(4 mL) 내의 알데하이드 (32)(55 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) 용액에 THF (0.8 mL, 1N, 3 eq.) 내의 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 용액을 -78°C에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 결과 혼합물은 밤새 실온으로 가온되었다. 이후, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl aq.를 첨가하였다. 혼합물은 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었다. 용매 제거 결과 얻어진 잔사는 DCM/MeOH(200:1)를 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 목적 결과물(33)(24 mg, 35% 수율)을 얻었다.
- [0277] 4-(3-브로모페닐)-6-(4-플루오로벤질)-1,3-벤조티아졸-2-아민. BA-13.
- [0278] 화합물 (33)(24 mg, 0.045 mmol)을 TFA(0.8 mL) 내의 Et<sub>3</sub>SiH(0.8 mL, 3 mmol, 100 eq.)로 처리하였다. 혼합물은 출발물질 XM-45가 소모될 때까지 실온에서 130분 동안 교반되었다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔사는 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척하고, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였으며, 건조되었다. 증발 결과 얻은 잔사는 전개 시스템으로서 디클로로메탄/헥산(1:1)을 사용하는 분취 TLC(preparative TLC) 플레이트 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 20 mg의 XM-46을 얻었고, 이는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1) 이후 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔의 플러그를 통과시켜, BA-13(12 mg, 65% 수율)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR. LCMS: 99%.

[0279]

BA-15



[0280]

2-아미노-5-메톡시-벤조티아졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (35).

[0282]

30 ml의 아세트산 내의 메틸-4-아미노-2-메톡시벤조에이트(3 g, 16.55 mmole), 포타슘 티오시아네이트(6.45 g, 66.23 mmole)의 혼탁액에, 실온에서 브롬이 첨가되었다(2.65 g, 16.55 mmole). 브롬의 첨가 도중 혼탁액은 용액이 되었고, 이후 침전물이 생성되었다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 샘플(1 ml)을 취하여 농축하고, H NMR에 제공하였다. 이는 중간물질 (34)를 나타내었다. 혼탁액은 이후 밤새 60°C로 가열되었다. 상기 혼탁액을 농축하고, 고체를 취하여 50%의 포화 NaHCO3 용액/물(50 ml)의 혼합물에 넣고 30분 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척한 후 건조하여 3.2g의 (35)를 얻었다(82% 수율).

[0283]

<sup>1</sup>H-NMR-(400 MHz, DMSO)

[0284]

2-아미노-4-브로모-5-메톡시-벤조티아졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (36)

[0285]

15 ml의 아세트산 내의 (35)(1.1 g, 4.62 mmole)의 혼탁액을 70°C로 가열하고, 이 때 5ml의 아세트산 내의 브롬(1.3 g, 8.08 mmole) 용액을 첨가하였다. 혼탁액은 브롬의 첨가 도중 용액이 되었고, 이후 고체가 석출되었다. 상기 반응 혼합물은 4시간 동안 70°C로 가열되었다. 혼합물을 건조체로 농축하고, 잔사를 취하여 포화 NaHCO3/물의 1:1 혼합물 50mL에 넣고, 1시간 동안 교반한 후, 혼탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척하고 건조하여 1.4g의 결과물 (36)을 얻었다.

[0286]

<sup>1</sup>H-NMR-(400 MHz, DMSO)

[0287]

4-브로모-2-tert-부톡시카르보닐아미노-5-메톡시-벤조티아졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (37).

[0288]

40ml의 메틸렌 클로라이드 내의 DMAP(500 mg, 4.1 mmole)와 (36)(1.3 g, 4.1 mmole)의 혼탁액에 (Boc)<sub>2</sub>O(1.075 g, 4.92 mmole)를 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 혼합물은 농축되어 100mL의 에틸 아세테이트로 희석되었고, 물, 10% HCl, 물 및 염수로 세척되었으며 횡산나트륨으로 건조 후, 여과, 농축되어 1.5g의 갈색 고체를 얻었다. 5% 메탄올/에테르 혼합물과 함께 분쇄되어 1.3g의 (37)을 얻었다.

[0289]

<sup>1</sup>H-NMR-(400 MHz, DMSO)

[0290]

2-tert-부톡시카르보닐아미노-5-메톡시-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (38)

[0291]

50mL의 무수(dry) 디옥산 내의 (37)(1.3 g, 3.11 mmole), 소듐 카르보네이트(990 mg, 9.33 mmole), 3-니트로페닐 보론산(778 mg, 4.665 mmole)의 혼탁액을 아르곤 가스를 이용하여 10분 동안 기체제거(degass)하였고, 이후 팔라듐 아세테이트(140 mg, 0.622 mmole) 및 트리페닐 포스핀(490 mg, 1.86 mmole)을 첨가하고, 혼합물을

95°C에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 50mL의 물로 희석시키고 에틸 아세테이트(3X 60 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층은 물, 염수로 세척되었고, 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축되었다. 잔사는 헥산 중 10% 내지 15%의 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 330mg의 (38) 및 452mg의 미반응의 (37)을 얻었다.

[0292]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0293] [6-하이드록시메틸-5-메톡시]-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (39).

[0294] 8mL의 무수 THF 내의 (38)(326 mg, 0.71 mmole) 용액에 0°C에서 1.1mL의 리튬 보로하이드라이드(THF 내의 2M 용액)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 0.5% HCl 용액으로 pH=6이 되도록 중지(quench)하였고, 이후 에틸 아세테이트(3 X 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 얻어진 조체(crude)를 20% 내지 30%의 에틸아세테이트/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 180mg의 (39)가 얻어졌다.

[0295]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0296] [6-(디에톡시-포스포릴옥시메틸)-5-메톡시]-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (40).

[0297] 2mL의 무수 THF 내의 (39)(140 mg, 0.325 mmole) 용액에 트리에틸 아민(50 mg, 0.48 mmole), DMAP(4 mg, 0.01 eq.) 및 디에틸클로로포스페이트(58 mg, 0.325 mmole)를 첨가하였다. 결과 혼탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 5mL의 물로 희석한 후, 5% HCl 용액을 pH=6까지 첨가하고 에틸 아세테이트 3X 5mL로 추출하였다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척되고 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축되었다. 조생성물은 분취 TLC(preparative TLC) 및 10% 아세톤/메틸렌 클로라이드를 이용하여 정제되어 110mg의 결과물, (40)을 얻었다.

[0298]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0299] [6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-벤질)-5-메톡시]-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (41).

[0300] 1.5 mL의 무수(dry) 톨루엔 내의 (40)(110 mg, 0.194 mmole), 포타슘 포스페이트(46 mg, 0.194 mmole), 보론산(51 mg, 0.213 mmole)의 혼탁액을 아르곤을 이용하여 10분 동안 기체제거한 후, 팔라듐 아세테이트(4.5 mg, 0.1 eq.) 및 트리페닐 포스핀(20 mg, 0.2 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 7시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후, 2mL의 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다(3X 5 mL). 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척 후, 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사는 4% MeOH/메틸렌 클로라이드를 이용하여 분취 TLC에 의해 정제되어 55mg의 결과물(41)을 얻었다.

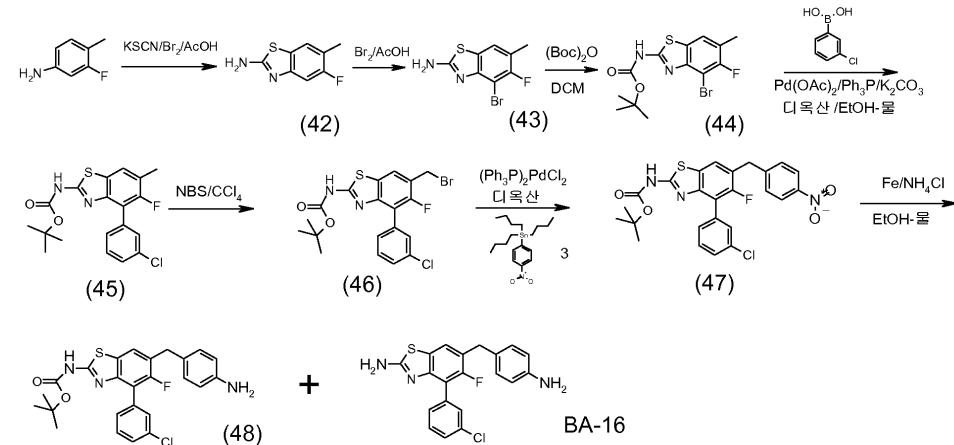
[0301]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0302] 2-아미노-6-(4-아미노-벤질)-4-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-5-올. BA-015 .

[0303] 1mL의 무수 메틸렌 클로라이드 내의 (41)(50 mg, 0.082 mmole)의 용액에 메틸렌 클로라이드(0.2 mL, 2 eq.) 내의  $\text{BBr}_3$ , 1M 용액을 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었다. 혼합물을 농축하고, 5mL의 MeOH로 희석시킨 후, 농축하고, 2mL의 물을 잔사에 첨가하고, 30%의 암모늄 하이드록사이드로 중화시켜 에틸 아세테이트로 추출(3 X 5 mL)하였다. 합쳐진 유기층들은 물로 세척, 황산 나트륨으로 건조, 농축되어 40mg의 조생성물을 얻었다. 분취 TLC에 의한 정제 결과 13mg의 목적 결과물, BA-15를 얻었다.

[0304]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). LCMS (APCI+): 393 ( $M+1$ ), 85%.

[0305] BA-16



[0306]

[0307] 5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일아민. (42).

[0308] 아세트산(130 mL) 내의 3-플루오로-4-메틸-페닐아민(10.0 g, 79.9 mmol) 및 포타슘 티오시아나이드(31.06 g, 319.62 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(20 mL) 내의 브롬(12.77 g, 79.9 mmol) 용액을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 20시간 동안 교반되었으며, 분쇄 빙수(800 mL)에 부어졌다. 암모늄 하이드록사이드 용액(28%)을 pH 8까지 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 여과, 물로 세척, 건조하여 밝은 노란색 고체(42) 14.27 g(98%)을 얻었다.

[0309]

4-브로모-5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일아민. (43)

[0310]

아세트산(210mL) 내의 (42) (10.0 g, 54.88 mmol)의 가열( $80^\circ\text{C}$ ) 및 교반된 용액에 아세트산(40 mL) 내의 브롬(17.54 g, 109.76 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은  $80^\circ\text{C}$ 에서 20시간 동안 교반되었으며, 실온으로 냉각 후 분쇄 빙수(400 mL)에 부어졌다. 암모늄 하이드록사이드 용액(28%)을 pH 8까지 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 여과, 물로 세척, 건조하여 밝은 오렌지색-갈색 고체 (43) 12.08 g(84%)을 얻었다.]

[0311]

(4-브로모-5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (44)

[0312]

디클로로메탄(350 mL) 내의 (43)(3.0 g, 11.49 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(2.5 g, 11.49 mmol)의 교반된 용액에 DMAP (0.2 g, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응은 실온에서 20시간 동안 교반되었으며, 이후 농축되었다. 잔사는 헥산 중 디클로로메탄 1:1을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 회색을 띤 백색 고체로서 (44) 3.45 g (73%)을 얻었다.

[0313]

[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (45)

[0314]

(44)(3.3 g, 9.14 mmol), 3-클로로페닐보론산 (2)(2.14 g, 13.7 mmol),  $\text{PPh}_3$  (1.17 g, 4.48 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.49 g, 3.56 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.25 g, 1.1 mmol)의 혼합물에 디옥сан(90 mL), 및  $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 45 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 상기 반응물은 아르곤 하에서 20시간  $80^\circ\text{C}$ 에서 교반되었다. 상기 반응물은 실온으로 냉각 후 농축되었고,  $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL) 및 디클로로메탄(80 mL)을 첨가하였다. 총들을 분리하고 수총은 디클로로메탄으로 추출(2 x 40 mL)하였다. 합쳐진 유기 추출물들은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조, 여과 및 농축되었다. 잔사는 1:1의 디클로로메탄-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제

되어 회색을 띤 백색 고체 (45) 2.8 g(78%)을 얻었다.

[0315] [6-브로모메틸-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (46)

[0316]  $\text{CCl}_4$ (50 mL) 내의 (45)(1.0 g, 2.54 mmol) 및 NBS(0.5 g, 2.8 mmol)의 혼합물에 벤조일파옥사이드(0.1 g, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물은  $\text{N}_2$  하에 18시간 동안 80°C에서 교반되었다. 상기 반응물은 실온으로 냉각 후 농축되었다. 잔사는 디클로로메탄 및 헥산의 혼합물(1:1, 8 mL)에 용해되었고, 1:1 디클로로메탄-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어. 밝은 갈색 고체 (46) 0.63 g(53%)이 얻어졌다.

[0317] [4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(4-나트로-벤질)-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (47)

[0318] 디옥산(10mL) 내의 (46)(0.3 g, 0.64 mmol) 및 트리부틸-(4-나트로-페닐)-스tan난 (3)(0.39 g, 0.95 mmol)의 혼합물에 비스-트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드(0.02 g, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 2 분간 교반하였다. 상기 반응물은 아르곤 하에서 10시간 동안 80°C에서 교반되었다. 상기 반응물은 실온으로 냉각 후 농축되었다. 잔사는 1:1 디클로로메탄-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어. 밝은 노란색 고체 (47) 0.21 g(64%)이 얻어졌다.

[0319] 6-(4-아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-2-일아민 하이드로클로라이드.

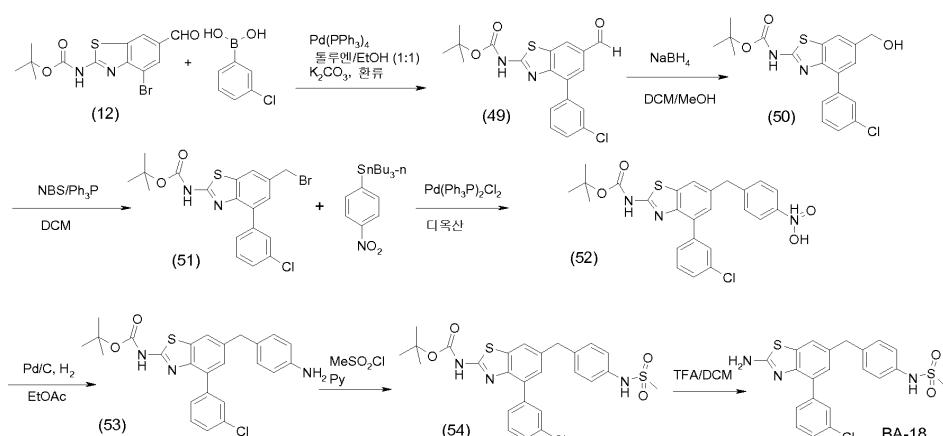
[0320] BA-16.

[0321] 에탄올(10 mL) 내의 (47)(0.19 g, 0.36 mmol), Fe(0.08 g, 1.44 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.12 g, 2.16 mmol)의 혼합물에 물(3.3 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물은 80°C에서 16시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 실온으로 냉각 후 셀라이트(Celite)로 여과, 및 농축되었다. 잔사는 헥산 중 40%의 에틸 아세테이트를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제되어 회색을 띤 백색 고체(낮은 극성 화합물  $R_f$  0.45)로 0.48 g(28%)의 (48), 및 회색을 띤 백색 고체(극성 화합물  $R_f$  0.21)로 0.085 g(62%)의 BA-16이 얻어졌다.  $^1\text{H}$  NMR-(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); Yes MS(APCI+): 384.0 ( $M+1$ ), LC-MS: >99%.

[0322] 에테르(1.0 mL) 내의 BA-16(0.02 g, 0.05 mmol)에 에테르(0.5 mL) 내의 2M HCl을 첨가하였다. 상기 반응물은 1시간 동안 교반되었다. 에테르층을 따라내고, 에테르( $2 \times 2$  mL)와 함께 분쇄한 후 건조하여 밝은 노란색 고체로 0.017 g(78%) BA-16, HCl 염을 얻었다.

[0323]  $^1\text{H}$  NMR-(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); Yes, MS(APCI+): 384.0 ( $M+1$ ), LC-MS: 79%.

[0324] BA-18



[0325]

[0326] [4-(3-클로로-페닐)-6-포르밀-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (49).

[0327] 보론산(800 mg, 5 mmol, 1.1 eq.), 팔라듐 촉매(500 mg, 0.43 mmol, 0.1 eq.),  $K_2CO_3$ (4.7 g, 35 mmol, 8 eq.) 및 (12)(1.54 g, 4.3 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 톨루엔(30 ml) 및 EtOH(30 ml)을 첨가하였다. 혼합물은 아르곤 하에서 밤새 95°C에서 교반되었다. 실온으로 냉각 후, 물을 첨가하였다. 혼합물은 EtOAc(25 ml X 3)로 추출되었다. 유기층들은  $MgSO_4$ 로 건조되었다. 감압하에 용매를 제거한 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/DCM(1.5:1 내지 1:2)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 960 mg의 (49)가 57%의 수율로 얻어졌다.

[0328]  $^1H$ - NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

[0329] [4-(3-클로로-페닐)-6-하이드록시메틸-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (50).

[0330] 디클로로메탄(8 mL) 및 MeOH(6 mL) 내의 화합물(49)(540 mg, 1.38 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(80 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.)를 0°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물은 1시간 동안 0°C~실온에서 교반되었다. 이후, 물을 첨가하고 1N HCl aq.을 첨가하여 혼합물이 pH=3이 되도록 하였다. 고체를 여과하여 물로 세척하였다. 공기 중에서 건조 후, 475mg의 결과물 (50)을 88%의 수율로 얻었다.

[0331]  $^1H$ -NMR (400 MHz).

[0332] [6-브로모메틸-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (51)

[0333] DCM(12 mL) 내의 알코올(50)(360 mg, 0.92 mmol, 1 eq.)의 혼탁액에  $Ph_3P$  (340 mg, 1.3 mmol, 1.4 eq.)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 5분 동안 교반되었고, 이후 0°C로 냉각되었다. NBS(230 mg, 1.3 mmol, 1.4 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 결과 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였고, 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(1:2)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 305 mg의 결과물 (51)이 73%의 수율로 얻어졌다.

[0334] [4-(3-클로로-페닐)-6-(4-나트로-벤질)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (52).

[0335] 화합물 (51)(200 mg, 0.44 mmol), 트리부틸-(4-나트로-페닐)-스tan난(363 mg, 0.88 mmol, 2 eq.), 및 팔라듐 촉매( $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ , 70 mg, 0.1 mmol, 0.2 eq.)의 혼합물에 디옥산(8mL)이 첨가되었다. 결과 혼합물은 아르곤 하에서 4시간 동안 환류되었다. 실온으로 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거한 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1.5)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 82 mg의 화합물(52)가 38%의 수율로 얻어졌다.

[0336] [6-(4-아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (53).

[0337] EtOAc(5 mL) 내의 화합물 (52)(82 mg, 0.165 mmol), Pd/C(105 mg)의 혼합물을  $H_2$  분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 셀라이트의 플러그를 통과시키고, EtOAc로 세척하였다. 유기물은 감압하에 제거되어 76 mg의 화합물(53)이 정량적인 수율로 얻어졌다.

[0338] [4-(3-클로로-페닐)-6-(4-메탄설포닐아미노-벤질)-벤조티아졸-2-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르. (54).

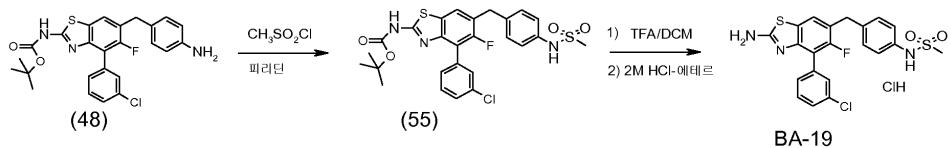
[0339] 피리딘(1 mL) 내의 화합물 (53)(76 mg, 0.163 mmol, 1 eq.) 용액에 주입기를 이용하여 0°C에서  $MeSO_2Cl$ (0.014 mL, 0.17 mmol, 1.05 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 0°C~실온에서 1시간 동안 교반되었다. 이후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. EtOAc층을 1N HCl aq.로 세척하고  $MgSO_4$ 로 건조하였다. 용매의 증발 결과 얻어진 잔사는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 83 mg의

(54)를 94%의 수율로 얻었다.

[0340] N-{4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-6-일 메틸]-페닐}-메탄설폰아마이드. BA-18.

[0341] DCM(1 mL) 내의 (54)(84 mg, 0.153 mmol) 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 얻어진 잔사는 용리액으로서 1:1.5 이후 1:1의 비율의 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 62mg의 목적 결과물이 얻어졌으며, 추가로 DCM(1 mL) 및 헥산(7 mL)의 혼합물과 함께 분쇄되어 59 mg의 결과물 BA-18가 87%의 수율로 얻어졌다.  
LCMS: 100 %. 1H NMR.

[0342] BA-19



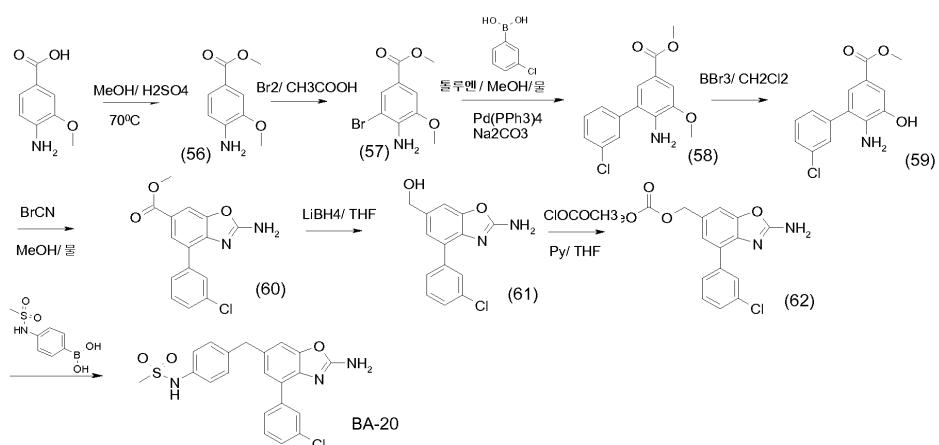
[0343]

[0344] N-{4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페닐}-메탄설폰아마이드 하이드로클로라이드. BA-19.

[0345] 피리딘(1.5 mL) 내의 (48)(0.044 g, 0.09 mmol)에 메탄설포닐 클로라이드(0.31 g, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 교반 후 농축되었다. 물(20 mL) 및 에테르(20 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수증을 에테르로 추출(2 x 20 mL)하였다. 합쳐진 유기 추출물들은 Na2SO4로 건조, 여과, 및 농축되어 회색을 띤 백색 고체로 0.05g(98%)의 (55)가 얻어졌다. 디클로로메탄(1 mL) 내의 (55)(0.05 g, 0.09 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)이 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 1.5시간 동안 교반된 후 농축되었다. 물(2 mL) 및 포화 Na2HCO3(3 mL)이 첨가되고, 에테르(2 x 20 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기 추출물들은 Na2SO4로 건조, 여과, 및 농축되었다. 잔사는 에테르(1 mL) 및 디옥산(1 mL) 내에 현탁되었고, 에테르(0.5 mL) 내의 2M HCl이 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 에테르층을 따라내고, 에테르(2 x 2 mL)와 함께 분쇄 후, 건조하여 회색을 띤 백색 고체로 0.03 g(70%)의 BA-19를 얻었다.

[0346]  $^1\text{H}$  NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): (M+1) LC-MS: >98%.

[0347] BA-20



[0348]

[0349] 4-아미노-3-메톡시-벤조산 메틸 에스테르. (56).

[0350] 15mL 메탄을 내의 4-아미노-3-메톡시-벤조산(1.5g, 8.97 mmole) 및 95~98%의 황산 4.8mL의 용액을 24시간 동안 70°C에서 가열하였다. 완료 후, 혼합물을 농축하고 pH= 8까지 2N NaOH로 염기화하였다. 고체가 석출되었다. 혼탁액을 여과하여 고체를 물로 세척하고, 건조하여 1.62g의 황갈색 고체(56)를, 100%의 수율로 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0351] 4-아미노-3-브로모-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르. (57)

[0352] 15mL 메탄을 내의 (56)(1.6 g, 8.83 mmole) 용액에 4mL 아세트산 내의 브롬(0.45 mL, 8.83 mmole) 용액을 실온에서 천천히 가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 잔사로 농축시켰다. 잔사를 취하여 50mL의 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액에 넣고 3 X 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 여과 및 농축하여 2.1 g의 갈색 고체(57)를 95.1%의 수율로 얻었다.

[0353] 6-아미노-3'-클로로-5-메톡시-바이페닐-3-카르복실산 메틸 에스테르. (58).

[0354] (57)(2.14g, 8.26 mmole), 3-클로로페닐 보론산(1.95g, 12.39 mmole), 소듐 카르보네이트(2.63g, 24.78 mmole)의 용매(70 mL 툴루엔, 12 mL의 에탄올 및 30 mL의 물) 내 혼합물의 혼탁액을 10분 동안 기체제거한 후에 촉매를 첨가하였다.

[0355] 촉매 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(960 mg, 0.826 mmole)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 7시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 농축, 물로 희석 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 여과 및 농축하여 3.8g의 조제를 얻었다. 메틸렌 클로라이드/헥산=1:1의 혼합물을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로, 2.12g의 결과물 (58)을 88.3%의 수율로 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0356]

[0357] 6-아미노-3'-클로로-5-하이드록시-바이페닐-3-카르복실산 메틸 에스테르. (59).

[0358] 75mL의 무수 메틸렌 클로라이드 내의 (58) (2.12g, 7.27 mmole) 용액에 순수한 BBr<sub>3</sub> (2.22 mL, 21.81 mmole)가 -70°C에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 천천히 실온까지 가온되었고, 5시간 동안 교반되었다. 혼합물은 0°C로 냉각 후 100mL의 메탄올을 천천히 첨가함으로써 희석되었다. 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었고, 이후 농축되었으며, 50mL의 물로 희석되고 30% 암모늄 하이드록사이드의 첨가에 의해 pH=6으로 중화되었다. 상기 혼합물은 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 후, 여과 및 농축되어 2.1g의 조 생성물 (59)가 정량적인 수율로 얻어졌다. 이는 다음 단계에 사용하기에 충분히 순수하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0359] 2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-6-카르복실산 메틸 에스테르. (60).

[0360] 메탄올/물=7:3의 혼합물(12mL) 내의 시아노겐 브로마이드(920 mg, 8.7 mmole) 용액에 12mL 메탄을 내의 (59) (2.1 g, 7.56 mmole)의 용액이 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었다. 추가의 시아노겐 브로마이드(100 mg)를 첨가하고 혼합물을 하루 더 교반하였다. 상기 혼합물은 농축되었고, 15 mL 2N NaOH 용액으로 희석되었으며, 20분 동안 교반 후 여과되었다. 고체는 물로 세척하여 5% MeOH/에테르와 함께 분쇄되어

밝은 분홍색의 고체(60) 1.45g이 57%의 수율로 얻어졌다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0361] [2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-6-일]-메탄올. (61).

[0362] 10mL 무수THF 내의 (60) (260 mg, 0.86 mmole)의 용액에 LiBH<sub>4</sub> (2M in THF, 1.75 mL, 4 eq.)가 0°C에서 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반되었다. 반응은 NH<sub>4</sub>Cl의 포화용액 5mL로 중단되었으며, 5mL의 물로 희석되었고 2 X 20 mL의 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고, 여과 및 농축되어 200mg의 조생성물이 얻어졌다. 에테르/헥산=1:1과 함께 분쇄되어 백색 고체(61) 140mg이 59%의 수율로 얻어졌다.

[0363] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0364] 탄산 2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-6-일메틸 에스테르 메틸 에스테르 (62)

[0365] 2mL의 무수 THF 내의 (61)(140 mg, 0.51 mmole), 피리딘(0.103 mL, 2.5 eq.) 용액에 메틸클로로포름산염(102 mg, 1.071 mmole)을 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었다. 반응물은 1.5mL의 물로 희석되었고 메틸렌 클로라이드로 3회 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조된 후 여과 및 농축되어 조 생성물(62) 196mg이 얻어졌다. 이는 다음단계를 위해 충분히 순수하였다.

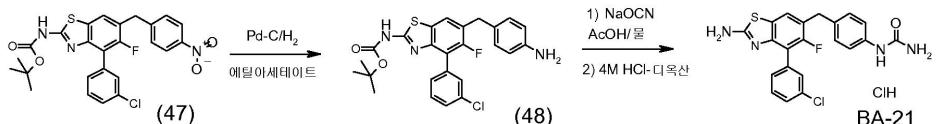
[0366] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) 다.

[0367] N-{4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-6-일메틸]-페닐}-메탄설폰아마이드. BA-20.

[0368] 1.5mL 무수 DMF 내의 (62)(190 mg, 0.48 mmole), 3-클로로페닐 보론산(157 mg, 0.73 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(153 mg, 1.1 mmole), [Pd(n<sup>3</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>(9 mg, 0.024 mmole), 1,5-비스(디페닐포스피노)펜tan(22mg, 0.048 mmole) 용액을 80°C로 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응물은 5mL의 물로 희석되고, 에틸 아세테이트로 3회 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조된 후, 여과 및 농축되어 200mg의 조 생성물을 얻었다. 실리카겔 분취 플레이트(prep plate)에 의한 정제로 10mg의 백색 고체 BA-20이 얻어졌다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO)

[0369] BA-21



[0370]

[6-(4-아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (47).

[0371]

에틸 아세테이트(3.0 mL) 내의 (47) (0.11 g, 0.21 mmol)에 Pd-C (0.16 g, 10%, 50% wet)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 5시간 동안 교반되었고, 셀라이트로 여과한 후, 농축하여 밝은 갈색 고체의 (48)을 0.09 g (95%) 얻었다.

[0372]

{4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페닐}-우레아 하이드로클로라이드. BA-21.

[0373]

아세트산-물(1:2, 1 mL) 내의 (48) (0.1 g, 0.19 mmol)에 소듐 시아네이트(0.05 g, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 물(4mL)을 첨가하고, 28% NH<sub>4</sub>OH 용액으로 pH 8까지 염기

화한 후 에틸 아세테이트로 추출(3 x 6 mL)하였다. 합쳐진 유기 추출물들은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조되었고, 여과, 및 농축되었다. 잔사는 1:1 디클로로메탄-헥산(2 x 2 mL)과 함께 분쇄되었고, 이후 80°C에서 디옥산 내의 4M 염산으로 40분 동안 처리되었다. 상기 반응물은 농축되었고, 에테르(2 x 2 mL)와 함께 분쇄되었으며, 건조되어 밝은 회-갈색 고체로서 BA-21 0.03g(33%)이 얻어졌다.

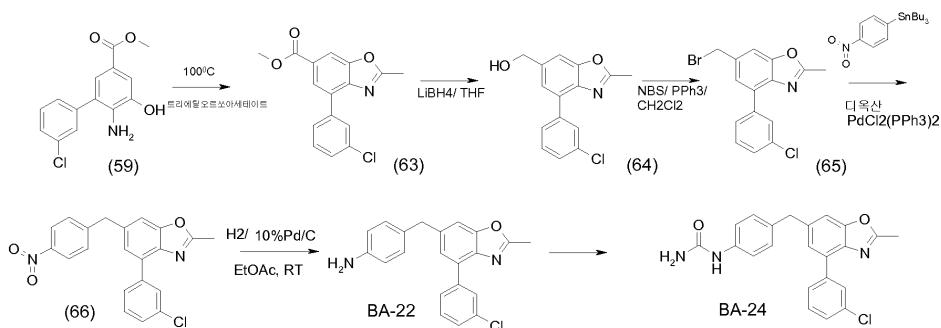
$^1\text{H}$  NMR-(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). MS(APCI+): 427.0 ( $M+1$ ), LC-

MS: 84%.

[0374]

BA-22 및

BA-24



[0377]

메틸 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복실레이트. (63).

[0379]

1mL 트리에틸오르소포름산염 내의 (59) (150 mg, 0.54 mmole) 용액을 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각 후, 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척되었고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조된 후 농축되어 160mg의 조 생성물을 얻었다. 헥산 중 50% 에테르와 함께 분쇄되어 130mg의 (63)이 얻어졌다.

[0380]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

[0381]

[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-1,3-벤조옥사졸-6-일]메탄올. (64).

[0382]

5mL의 무수 THF 내의 (63) (125 mg, 0.414 mmole) 용액에  $\text{LiBH}_4$  (2M in THF, 0.62 mL, 3 eq.)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반되었다. 상기 반응은 5N  $\text{HCl}$ 로 중지되었고, 물로 희석된 후 3 X 10 mL 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조된 후, 여과 및 농축되어 130mg의 조 생성물을 얻었다. 실리카겔 분류 TLC에 의한 정제로 98mg의 (64)가 얻어졌다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

[0383]

6-(브로모메틸)-4-(3-클로로페닐)-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸. (65).

[0384]

(64)(90 mg, 0.33 mmole), 트리페닐포스핀(87 mg, 0.33 mmole)의 용액에 0°C에서 NBS(59 mg, 0.33 mmole)가 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 상기 혼합물은 농축되었고, 헥산 중 50% 메틸렌 클로라이드를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 55 mg의 (65)를 얻었다.

[0385]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

- [0386] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-6-(4-니트로벤질)-1,3-벤즈옥사졸. (66).

[0387] 2mL 무수 디옥산 내의 (65)(50 mg, 0.148 mmole), 3-니트로페닐 트리부틸 스탠난(91 mg, 0.22 mmole), 비스(트리페닐 포스핀)디클로라이드(11mg, 10%) 용액을 90°C로 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각 시킨 후, 2mL의 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 실리카겔 분취 플레이트로 정제하여 노란색 고체 (66)을 40 mg 얻었다.

- [0388] 4-[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일]메틸}아민. BA-22.

[0389] 3mL 에틸아세테이트 내의 (66) (40 mg, 0.102 mmole), 10% Pd/C (12 mg, 10%) 혼탁액을 H<sub>2</sub> (1atm)분위기 하에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물은 에틸아세테이트로 희석 및 여과되었다. 용매를 증발시킨 후 40mg의 조생성 물이 얻어졌다. 실리카겔 분취 TLC에 의한 정제로 30mg의 결과물 BA-22가 얻어졌다.

[0390] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO). HPLC 97%

- [0391] N-(4-{[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일]메틸}페닐)우레아. BA-24.

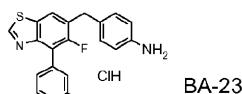
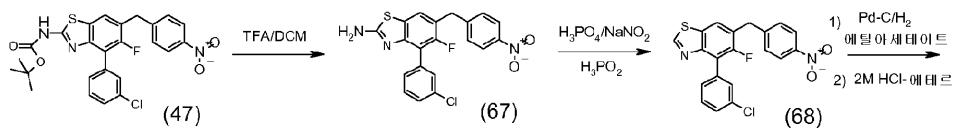
[0392] 아세트산/물=1:2 혼합물(2mL) 내의 BA-22 (20 mg, 0.057 mmole), 소듐 시아네이트(15 mg, 0.23 mmole) 혼탁액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물로 회석시킨 후, 에틸아세테이트로 수차례 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 분취 TLC로 정제하여 11mg의 BA-24를 얻었다.

### <sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, DMSO). 2.63 (s, 3H), 4.028 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.155 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$ = 8.8Hz, 2H), 7.44- 7.47 (m, 1H), 7.51- 7.55 (m, 3H), 7.93 (d,  $J$ = 8 Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J$ = 4 Hz, 2Hz, 8.41 (s, 1H).

- [0393]

BA-23



- [0305]

- [0396] 4-(3-클로로-페닐)-5-프로필-6-(4-이트로-페진)-페ნ조티아졸-2-인아민 (67)

- [0397] 디클로로메탄(1mL) 내의 (47) (0.05 g, 0.09 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고 농축하였다. 물(2mL)을 첨가하고, 28% NH<sub>4</sub>OH 용액으로 pH 8까지 염기화한 후 디클로로메탄(2 x 3 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물들은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었고, 여과, 및 농축되어 노란색 고체의 화합물(67) 0.035 g (97%)을 얻었다.

- [0398] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(4-니트로-베질)-베조티아졸. (68).

- [0399] 이상(0.8 mL, 85% wt 용액) 내의 (67) ( $0.035\text{ g}$ ,  $0.08\text{ mmol}$ )의 냉각( $-8^\circ\text{C}$ ) 용액에 수(0.1mL) 췈 아질산 나트륨

(sodium nitrite)(0.035 g, 0.51 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -4°C에서 5분 동안 교반하였고, 이후 차아인산(hypophosphorous acid)(0.6mL)을 첨가하고, 실온으로 가온시켰다. 물(5mL)을 첨가하고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 pH 8까지 염기화한 후, 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물들은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었고, 여과, 및 농축되었다. 잔사는 디클로로메탄을 사용하는 분취 TLC에 의해 정제되어 밝은 황-갈색 고체의 (68)이 0.018 g(53%) 얻어졌다.

[0400] 4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페닐아민 하이드로클로라이드. BA-23.

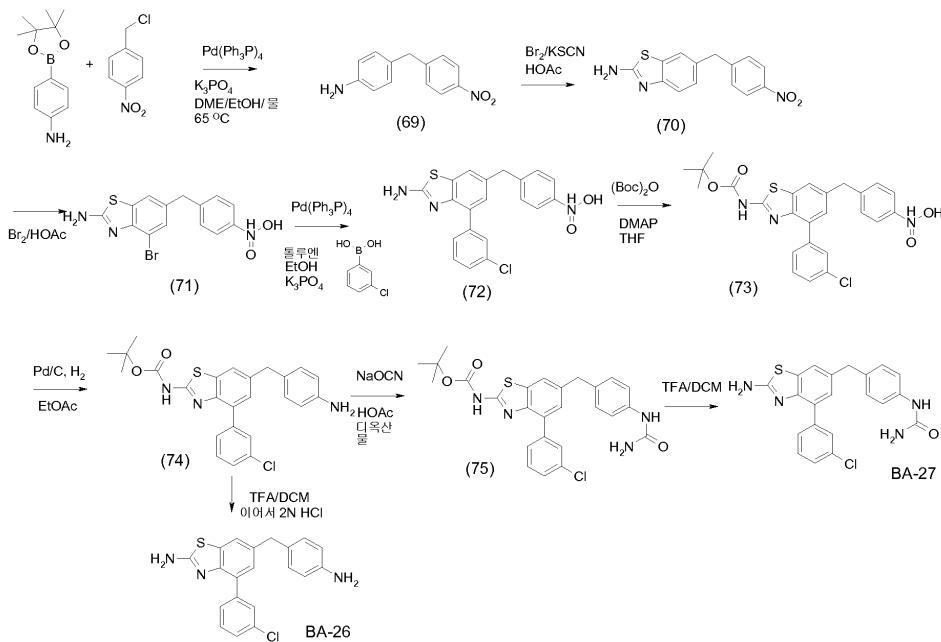
[0401] 에틸 아세테이트(2.5 mL) 내의 (68)(0.018 g, 0.045 mmol)에 Pd-C (0.08 g, 10%, 50% wet)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 5시간 동안 교반되었고, 셀라이트로 여과되었으며, 농축되었다. 잔사를 에테르(0.5 mL) 내에 용해시킨 후, 에테르 중 2M HCl(0.5mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 1시간 동안 교반되었다. 에테르 층을 따라내고, 에테르(2 x 1 mL)와 함께 분쇄한 후, 건조하여 회색을 띤 백색 고체로 0.007 g(38%)의 BA-23을 얻었다.

#### <sup>1</sup>H NMR-

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 369.0 (M+1), LC-MS: 92%.

[0403] BA-26

[0404] BA-27



[0405] 4-(4-니트로-벤질)-페닐아민. (69).

[0406] DME (100 mL), EtOH (30 mL) 및 물(30 mL) 내의 4-니트로벤질 클로라이드(2.44 g, 20 mmole, 1 eq.), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-페닐아민(5 g, 22.8 mmol, 1.14 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.31 g, 2.2 mmol, 0.1 eq.) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8.5 g, 45 mmol, 2 eq.)의 반응 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압하여 제거시켜 잔사를 얻었으며, 이는 EtOAc와 물 사이에서 분획되었다. 유기층을 분리하고 건조시켰다. 용매를 제거하고 용리액으로서 DCM/헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 조생성물을 정제하여 결과물 (69)를 얻었다(1.4 g, 30 % yield).

[0408] 6-(4-니트로-벤질)-벤조티아졸-2-일아민. (70).

[0409] 아세트산(10mL) 내의 화합물 (69) (0.7 g, 3.1 mmole), KSCN (600 mg, 6.2 mmol, 2 eq.)의 반응 혼합물에 브롬을 0°C에서 교반하면서 주입기로 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 결과 혼합물을 실온에서 출발물질이 소모될 때 까지(TLC로 모니터함) 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시켰다. 여과에 의해 고체를 수집하여 물로 세척하고 N2 플로우하에서 건조시켜 목적 결과물(70) (526 mg, 60% yield)을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0410] 4-브로모-6-(4-니트로-벤질)-벤조티아졸-2-일아민. (71).

[0411] 화합물 (70) (906 mg, 3 mmol)을 아세트산(10mL)에 혼탁시키고 실온에서 주입기로 브롬을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 붓고 여과하여 고체를 수집한 후, 건조시켰다. 870mg의 (71)이 79%의 수율로 얻어졌다.

[0412] 4-(3-클로로-페닐)-6-(4-니트로-벤질)-벤조티아졸-2-일아민. (72).

[0413] 디옥산(4mL) 및 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수성용액(2.5 mL, 6 eq.) 내의 화합물 (71) (435 mg, 1.2 mmole), 보론산(230 mg, 1.44 mmol, 1.2 eq.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (140 mg, 0.71 mmol, 0.1 eq.)의 반응 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류하에 교반하였다. 실온으로 냉각 시킨 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 잔사를 얻었으며, 이는 물(15 mL) 및 에틸 아세테이트(15 mL) 사이에서 분획되었다. 유기층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출(10 mL X 3) 하였다. 합쳐진 유기층들을 건조시키고, 용매를 증발시켜 잔사를 얻었으며, 이는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 결과물 (72)를 얻었다(488 mg, 73 % 수율).

[0414] [4-(3-클로로-페닐)-6-(4-니트로-벤질)-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (73).

[0415] 화합물 (72) (379 mg, 0.95 mmol)를 THF(5mL)에 용해시켰다.  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (230 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.)에 이어서 DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였다. 이후 추가로 0.5eq 의  $(\text{Boc})_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 결과 혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄/헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제되어, 281mg의 (73)을 얻었는데, 이는 비스-Boc 생성물을 함유하는 것이다.

[0416] [6-(4-아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (74).

[0417] 비스-Boc 보호부위를 포함하는 화합물 (73)(211 mg, 0.95 mmol)을 에틸 아세테이트(10mL)에 용해시켰다. Pd/C (300 mg, 10%, wet)를 가하고, 혼합물을  $\text{H}_2$ (1 atm)분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고 에틸 아세테이트(10 mL X 3)로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여 목적하는 (74) 200mg를 정량적인 수율로 얻었다.

[0418] 6-(4-아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-2-일아민. BA-26.

[0419] 화합물 (74) (30 mg, 0.06 mmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사는 에틸 아세테이트(EA) 및 중탄산나트륨(sodium bicarbonate) 사이에서 분획되었다. EA층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 잔사를 얻었으며, 이는 에테르 중 2N HCl로 처리되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 20mg의 목적 결과물 BA-26이 백색 고체의 염산염으로 얻어졌다(83% 수율). LCMS: 97.8%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

[0420] [4-(3-클로로-페닐)-6-(4-우레이도-벤질)-벤조티아졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (75).

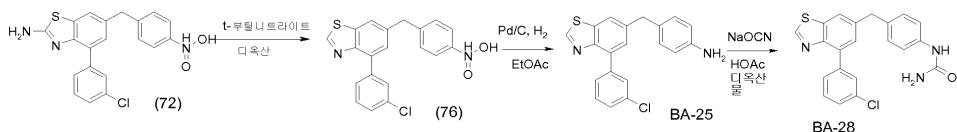
[0421] HOAc(0.2 mL) 및 물(0.2 mL) 내의 (74)(33 mg, 0.06 mmol), NaOCN(36 mg, 0.13 mmol, 2 eq.)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 상기 혼합물에 물을 첨가하여 희석시켰다. 여과에 의해 고체를 수집하고, 전개 시스템으로서 DCM/MeOH(30:1)를 사용하는 분취 TLC(Prep TLC)에 의해 정제되어 18mg의 결과물 (75)를 59%의 수율로 얻었다.

[0422] {4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-6-일메틸]-페닐}-우레아. BA-27.

[0423] 화합물 (75) (18 mg, 0.036 mmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사는 에틸 아세테이트(EA) 및 중탄산나트륨 사이에서 분획되었다. EA층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 잔사를 얻었으며, 이는 에테르 중 2N HCl로 처리되었다. 여과에 의해 침전물을 수집하였다. 20mg의 목적 결과물 BA-27을 백색 고체의 염산염으로 얻었다(100% 수율). LCMS: 97.6%. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

[0424] BA-25

[0425] BA-28



[0426]

[0427] 4-(3-클로로-페닐)-6-(4-니트로-벤질)-벤조티아졸. (76).

[0428] 화합물 (72) (109 mg, 0.27 mmol)를 디옥산(1mL)에 용해시켰다. t-부틸 나이트라이트(60 mg, 0.55 mmol, 2 eq.)가 첨가되었다. 혼합물은 60°C에서 30분 동안 교반되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사는 용리액으로서 디클로로메탄/헥산(1:1 이후 1.5:1)을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 40mg의 (76)을 39%의 수율로 얻었다.

[0429] 4-[4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-6-일메틸]-페닐아민. BA-25.

[0430] 화합물 (76) (40 mg, 0.1 mmol)을 에틸 아세테이트(5mL)에 용해시켰다. Pd/C (100 mg, 10%, wet)를 가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>(1 atm)하에서 2시간 동안 교반하였다(반응 미완결). 촉매를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다(5 mL X 3). 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 얻었으며, 이는 용리액으로서 DCM/헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제되어 목적하는 BA-25을 10mg 얻었다(31% 수율). 결과물은 에테르 중 2N HCl로 처리함으로써 이의 염산염으로 전환되었다.

[0431] LCMS: 98%. <sup>1</sup>H NMR

[0432] {4-[4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-6-일메틸]-페닐}-우레아. BA-28.

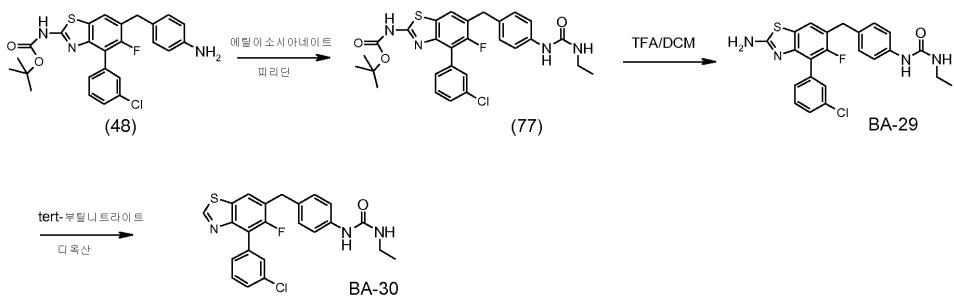
[0433] HOAc(0.1 mL) 및 물(0.1 mL) 내의 화합물 BA-25(8 mg, 0.02 mmol, HCl salt), NaOCN (10 mg, 0.15 mmol, 7 eq.)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 상기 혼합물에 물을 첨가하여 희석시켰다. 여과에 의해 고체를 수집하였고, 전개 시스템으로서 DCM/MeOH(30:1)를 사용하는 분취 TLC 플레이트로 정제하여 결과물 BA-28 3.6mg을 40%의 수율로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

[0434]

BA-29

[0435]

BA-30



[0436]

4-(3-클로로-페닐)-6-[4-(3-에틸-우레이도)-벤질]-5-플루오로-벤조티아졸-2-일}-카르bam산 tert-부틸 에스테르..  
(77).

[0438]

페리딘(1.5mL) 내의 (48)(0.06 g, 0.13 mmol)에 에틸이소시아네이트(0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이후 농축하였다. 물(20mL)을 첨가하고 0.5시간 동안 교반하고, 여과한 후, 물로 세척하고 건조시켰다. 백색 고체인 조생성물을, 헥산 중 에틸 아세테이트 1:1을 사용하는 분취 TLC로 정제하여 회색을 띤 백색 고체의 (77)을 0.057g 얻었다(80%).

[0439]

1-{4-[2-아미노-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페닐}-3-에틸-우레아. BA-29.

[0440]

디클로로메탄(0.5mL) 내의 (77)(0.055 g, 0.1 mmol)에 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 농축하였다. 물(2mL)을 첨가하고, 28% NH<sub>4</sub>OH 용액으로 pH 8이 되도록 염기화한 후, 1시간 동안 교반하고, 여과한 후, 물로 세척하고 건조시켜 회색을 띤 백색 고체의 BA-29를 0.038g(85%) 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);

[0441]

YesMS(APCI+): 455.1 (M+1), LC-MS: >99%

[0442]

1-{4-[4-(3-클로로-페닐)-5-프로필-오-로-페존트]아졸-6-일-페티}-3-에틸-1-페닐-3-에트-1-옥-레오 RA-30

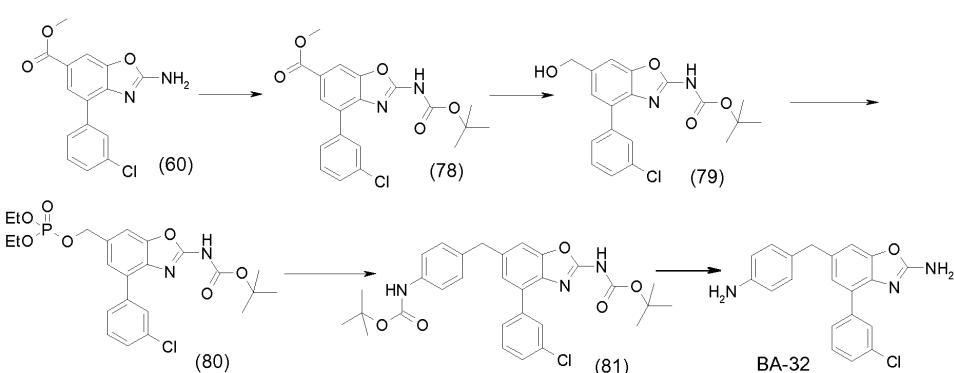
[0443]

디옥산(1.5 mL) 내의 BA-29(0.016 g, 0.035 mmol)에 tert-부틸 아질산염(tert-butyl nitrite)(0.007 g, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고, 60°C에서 1.0시간 동안 가열한 후 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄으 시용하는 분획 TLC로 정제하여 밖으 노란색 고체로 0.0082 g (52%)의 BA-29으 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): MS(ESI+): 441.1 (M+1) LC-MS: >90%

[0444]

BA-32



[0445]

[0446] 메틸 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-(3-클로로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복실레이트. (78)

[0447] 35mL 메틸렌 클로라이드 내의 (60) (1.43g, 4.72 mmole) 혼탁액에 DMAP (60 mg, 10%) 및 BOC 무수물(1.08 g, 4.956 mmole)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. TLC는 40%의 전환을 나타내었다. 추가의 DMAP (500 mg) 및 BOC 무수물(250 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하루 더 교반하였다. 혼탁액을 여과하고, 고체를 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 695mg의 출발물질이 회수되었다. 여과물을 농축하고, 20 내지 50% 에틸아세테이트/헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 755mg의 결과물(78)을 얻었다.

[0448]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

[0449] tert-부틸 4-(3-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)-1,3-벤즈옥사졸-2-일카르바메이트. (79).

[0450] 15mL 무수 THF 내의 (78) (560 mg, 1.39 mmole)의 용액에  $\text{LiBH}_4$  (2M in THF, 2 mL, 3 eq.)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반되었다. TLC는 40%의 전환을 나타내었다. 추가의  $\text{LiBH}_4$  (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하루 더 교반하였다. 상기 반응은 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 중지되었고, 5mL의 물로 희석된 후 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되었고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조후, 여과 및 농축되어 790mg의 조생성물을 얻었다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로, 결과물 (79) 400mg 및 출발물질 (78) 110mg을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

[0451] [4-(3-클로로-페닐)-6-(디에톡시-포스포릴옥시메틸)-벤조옥사졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (80)

[0452] 1mL 무수 THF 내의 (79) (100 mg, 0.266 mmole), TEA (0.055 mL, 1.5 eq.) 및 DMAP (4 mg, 10%)의 용액에 디에틸클로로포스페이트(46 mg, 0.266 mmole)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반되었다. 상기 반응물은 5% HCl로 희석되고, 에틸 아세테이트로 3회 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물, 염수로 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조된 후, 여과 및 농축되어 200mg의 조생성물 (80)을 얻었다. 이는 다음단계에 사용되었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)

[0453] [6-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-벤질)-4-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (81).

[0454] 4mL 무수 톨루엔 내의 (80) (200 mg, 0.39 mmole), 포타슘 포스페이트(91 mg, 0.429 mmole), 보론산(102 mg, 0.429 mmole)의 혼탁액을, 아르곤을 이용하여 10분 동안 기체제거하였고, 이후, 팔라듐 아세테이트(5 mg, 5% eq.) 및 트리페닐 포스핀(21 mg, 20% eq.)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 90°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시킨 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조 후 여과 및 농축하였다. 잔사는 5% MeOH/메틸렌 클로라이드를 사용하는 분취 TLC에 의해 정제되어 결과물 (81) 120mg을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0455] 6-(4-아미노벤질)-4-(3-클로로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-2-아민. BA-32.

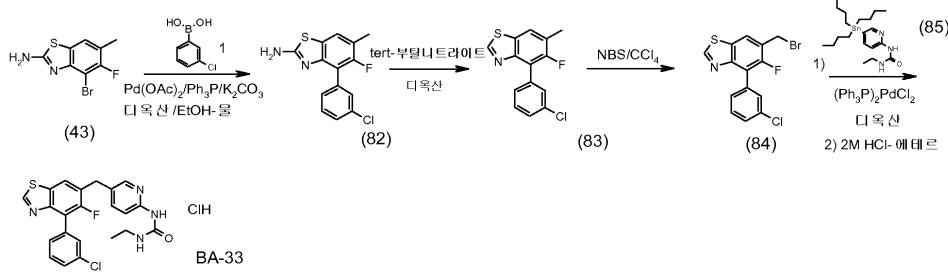
[0456] 1.5mL 메틸렌 클로라이드 내의 (81) (100 mg, 0.22 mmole)의 용액에 디옥산 내의 4N HCl 0.55mL를 첨가하였다. 용액은 혼탁액이 되었고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디에틸에테르로 희석시키고 여과하였다. 고체는 에테르와 함께 분쇄되었고, 여과 후 35mg의 BA-32를 염산염으로 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO). LCMS

(APCI+): 350 (M+1), 87%.

[9157]

BA-33



4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일아민. (82)

[0461]

(43)(0.4 g, 1.53 mmol), 3-클로로페닐보론산(1) (0.29 g, 1.84 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.2 g, 0.79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.08 g, 0.6 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.04 g, 0.181 mmol)에 디옥сан(8mL) 및 EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1, 4 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 생성시키면서 15분 동안 교반 하였다. 반응물은 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 이용하여 180°C에서 15분 동안 교반되었다. 유사한 조건 하에서 추가로 3회가 실시(0.5 g 스케일 MR-49, 총 1.9 g)되었다. 상기 4회 모두로부터의 반응 혼합물들을 농축하였다. 물(80 mL) 및 디클로로메탄(80 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다(2 x 40 mL). 합쳐진 유기 추출물들은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 잔사는 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 점성 액체의 (82)을 1.18 g(55%) 얻었다.

[0462]

4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸 (83)

[0463]

디옥산(40mL) 내의 (82)(0.986 g, 3.35 mmol)에 tert-부틸 나이트라이트(0.52 g, 5.02 mmol)를 첨가하였다. 1.0시간 동안 60°C로 반응 혼합물을 교반 및 가열하고, 농축하였다. 잔사는 1:1 디클로로메탄-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 밝은 오렌지색 고체 (83)을 0.57 g(61%) 얻었다.

[0464] 6-브로모메틸-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸. (84) .

[0465]

$\text{CCl}_4$  (30 mL) 내의 (83) (0.57 g, 2.05 mmol) 및 NBS (0.37 g, 2.05 mmol)에 벤조일페옥사이드(0.01 g, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응은  $\text{N}_2$  하에서 80°C로 18시간 동안 교반되었다. 반응물을 실온으로 냉각시켜 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 및 헥산의 혼합물(1:1, 8 mL)에 용해시키고, 10% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 노란색 고체 (84) 0.44 g(49%)을 얻었다.

[0466]

1-[5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일]-3-에틸-우레아 하이드로클로라이드..  
BA-33.

[0467]

## 단계 1.

[0468]

5-트리부틸스탄난일-피리딘-2-일)-우레아. (85)

[0469]

페리딘(2.5mL) 내의 5-요오도-페리딘-2-일아민(0.5 g, 2.27 mmol)에 에틸이소시아네이트(0.24 g, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고 농축하였다. 물(40 mL)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반 후, 여과하고, 물로 세척한 후 건조하여 0.61g(92%)의 1-에틸-3-(5-요오도-페리딘-2-일)-우레아, MR-66을

백색 고체로 얻었다. 디옥산(25mL) 내의 MR-66(0.5 g, 1.72 mmol) 및 비스-트리부틸틴(5.6 g, 9.64 mmol)에 비스-트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드(0.28 g, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 아르곤으로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 아르곤 하에 90°C에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔사는 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 점성 액체의 (85)를 0.41 g(53%) 얻었다.

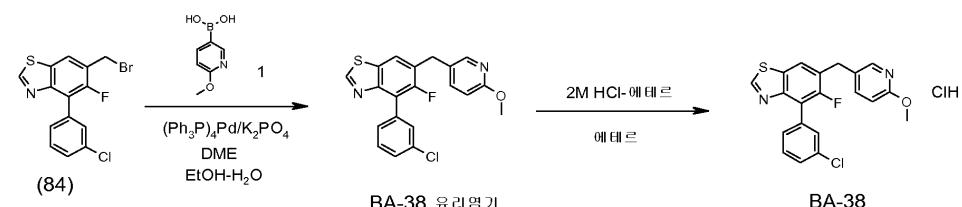
## [0470] 단계 2. BA-33

[0471] 디메톡시에탄(2mL) 내의 (84) (0.065 g, 0.18 mmol) 및 (85) (0.08 g, 0.22 mmol)에 비스-트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드(0.006 g, 0.009 mmol)을 첨가하였다. 아르곤으로 기포를 형성시키면서 2분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 사용하여 120°C에서 15분 동안 교반되었다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔사는 헥산 디클로로메탄-헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 밝은 오렌지색 고체 0.042g을 얻었다. 고체는 에테르(1.5mL) 내에 혼탁되었고, 이후 에테르 중 2M HCl(0.7mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에테르층을 따라내고, 에테르와 함께 분쇄(2 x 1 mL) 후, 건조하여 노란색 고체의 BA-33을 0.022 g(25%) 얻었다.

<sup>1</sup>H

[0472] NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 441.00 (M+1), LC-MS: 97%.

## [0473] BA-38



## [0474]

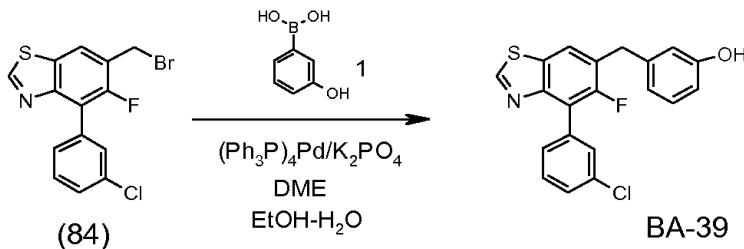
[0475] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(6-메톡시-파리딘-3-일메틸)-벤조티아졸 하이드로클로라이드.(BA-38). (84)(0.06g, 0.17 mmol), 2-메톡시-5-파리딘보론산(I)(0.04g, 0.25 mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd(0.02g, 0.017 mmol) 및 K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(0.07 g, 0.034 mmol)에 DME(1.5 mL) 및 EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1, 0.5 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 150°C에서 15분 동안 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 사용하여 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄을 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 점성 액체로서 0.036 g(56%)의 목적 화합물(BA-38, 유리-염기)을 얻었다. 에테르(2.0 mL) 내의 상기 유리-염기(0.034 g, 0.088 mmol)에 에테르 내의 2M HCl(0.5 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 에테르 층을 따라내고, 에테르(2 x 2 mL)와 함께 분쇄하고, 건조시켜 회색을 띤 흰색 고체로서 0.035 g(94%)의 BA-38, HCl염을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR-(400 MHz,

[0476] CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 385.0 (M+1), LC-MS: 96%.

[0477]

BA-39



[0478]

[0479] 3-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페놀. BA-39.

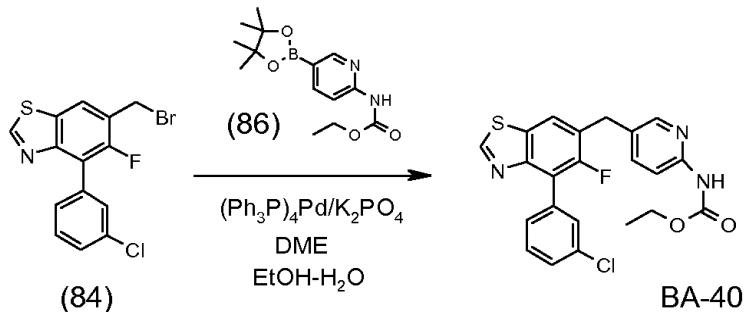
[0480] (84)(0.08 g, 0.22 mmol), 3-하이드록시페닐 보론산(I)(0.046 g, 0.34 mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd(0.026 g, 0.02 mmol) 및 K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(0.095 g, 0.045 mmol)에 DME(3 mL) 및 EtOH-H<sub>2</sub>O(1:1, 1.0 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 160°C에서 20분 동안 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 사용하여 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄을 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 액체로서 0.056 g(68%)의 BA-39를 얻었다.

[0481]

<sup>1</sup>H NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 371.1 (M+1), LC-MS: >99%..

[0482]

BA-40



[0483]

[0484] {5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페리딘-2-일}-카르bam산 에틸 에스테르, BA-40.

[0485] 단계-1 (86).

[0486] 피리딘(2.5 mL) 내의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페리딘-2-일아민(0.2 g, 0.91 mmol)에 에틸 클로로포름산염(0.15 g, 1.36 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 물(1.0 mL) 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액(1.0 mL)을 가하고, 1.0시간 동안 교반하고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 백색 고체로서 0.16 g(60%)의 (86)을 얻었다.

[0487]

BA-40: (84)(0.08 g, 0.22 mmol), MR-75(0.1 g, 0.34 mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd (0.026 g, 0.02 mmol) 및 K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(0.095 g, 0.45 mmol)에 DME(3.0 mL) 및 EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1, 1.0 mL)를 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 160°C에서 20분 동안 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 사용하여 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄을 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 메탄올과 함께 분쇄하여, 회색을 띤 백색 고체로서 0.03 g(30%)의 BA-40을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 442.0

[0488] (M+1), LC-MS: 86%.

[0489] (84)를 사용하여 BA-40과 동일한 과정을 따랐다.

[0490] 반응식. 피페라진 유사체들

[0491] BA-31

[0492] BA-43

[0493] BA-44

[0494] BA-45

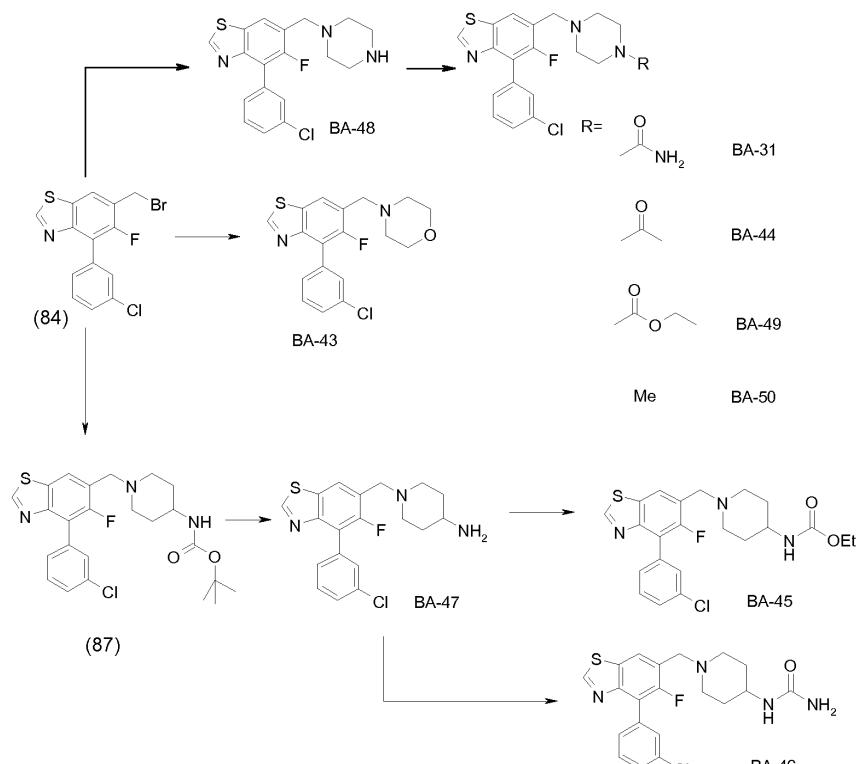
[0495] BA-46

[0496] BA-47

[0497] BA-48

[0498] BA-49

[0499] BA-50



[0500]

[0501] BA-48

[0502] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-피페라진-1-일 메틸-벤조티아졸. BA-48.

[0503] 실온에서 15 mL의 무수 THF 내의 피페라진(821 mg, 9.53 mmol, 10 eq.) 용액에 5 mL의 무수 THF 내의 (84)(340 mg, 0.953 mmol) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 여과시켜 고체 조생성물을 얻었다. 이것을 5 mL 에테르와 함께 분쇄하고, 여과 후 건조하여 흰색 고체로서 280 mg(81.4%)의 BA-48을 얻었다.

<sup>1</sup>H-

[0504] NMR-(400 MHz, DMSO). LCMS (APCI+): 362 (M+1), 99%.

[0505] BA-49

[0506] 4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르. BA-49.

[0507] 1.5 mL의 무수 THF 내의 BA-48 (980 mg, 0.22 mmol) 용액에 실온에서 피리딘(35 mg, 36 μL, 2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 에틸클로로포름산염(48 mg, 0.44 mmole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척되었고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조된 후, 여과되고, 농축되어 약 100 mg 조생성물을 얻었다. 실리카겔 분취(prep) 플레이트에 의한 정제는 백색 포말(foam)로서 80 mg(84.21%)의 BA-49를 제공하였다.

<sup>1</sup>H-NMR-(400 MHz, DMSO).

[0508] LCMS (APCI+): 434 (M+1), 100%.

[0509] BA-31

[0510] 4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 아마이드. BA-31.

[0511] 1.5 mL의 메틸렌 클로라이드 내의 BA-48(70 mg, 0.2 mmol) 용액에 0°C에서 트리메틸 실릴 이소시아네이트(46 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물에 천천히 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액을 첨가하여 중지시켰고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 여과, 및 농축시켜 약 100 mg 조생성물을 얻었다. 실리카겔 분취 플레이트에 의한 정제는 백색 고체로서 20 mg(25.6%)의 BA-31을 제공하였다.

<sup>1</sup>H-

[0512] NMR-(400 MHz, DMSO). LCMS (APCI+): 405 (M+1), 92%.

[0513] BA-43

[0514] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸. BA-43.

[0515] 1.5mL 메틸렌 클로라이드 내의 BA-48 (45 mg, 0.126 mmol)의 용액에 디이소프로필 에틸아민(25 mg, 0.19 mmol) 및 모폴린(12 mg, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 여과 및 농축시켜 50mg의 고체 BA-43을 얻었다.

<sup>1</sup>H-

[0516] NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). LCMS (APCI+): 363 (M+1), 97%.

[0517] BA-44

[0518] 1-{4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피페라진-1-일}-에탄온. BA-44.

[0519] 1.5 mL의 메틸렌 클로라이드 내의 BA-48 (80 mg, 0.22 mmole) 용액에 0°C에서 피리딘(26 mg, 0.33 mmole)을 첨가하고 이어서 아세틸 클로라이드(26 mg, 0.33 mmole)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고, 농축시켜 약 80 mg 조생성물을 얻었다. 5% 메탄올/메틸렌 클로라이드를 사용한 실리카겔 분취 플레이트에 의한 정제는 40 mg(45%)의 BA-44를 제공하였다.

[0520]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz, DMSO). LCMS (APCI+): 405 (M+1), 100%.

[0521] BA-50

[0522] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(4-메틸-피페라진-1-일 메틸)-벤조티아졸. BA-50.

[0523] BA-48(60 mg, 0.165 mmole), 0.1 mL 포름산 및 0.1 mL 포름알데하이드를 포함하는 작은 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 Biotage Initiator를 사용하여 160°C에서 40분 가열하였다. 상기 반응 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  포화용액을 사용하여 pH=8까지 염기화하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고, 농축시켜 약 60 mg의 조생성물을 얻었다. 5% 메탄올/메틸렌 클로라이드를 사용한 실리카겔 분취 플레이트에 의한 정제는 50 mg(79%)의 BA-50을 제공하였다.

$^1\text{H-}$

[0524]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). LCMS (APCI+): 376 (M+1), 92.5%.

[0525] BA-47

[0526] 단계-1: [1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-피페리딘-4-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. (87).

[0527] 3 mL의 메틸렌 클로라이드 내의 (84)(114 mg, 0.32 mmole) 용액에 디이소프로필 에틸아민(62 mg, 0.48 mmole) 및 4(N-BOC아미노)피페리딘(68 mg, 0.32 mmole)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 200 mg의 발포성(foamy) 조생성물, (87)을 얻었다.

[0528]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

[0529] 단계-2: [1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-피페리딘-4-일]-카르bam산 tert-부틸 에스테르. BA-47.

[0530] 2 mL의 메틸렌 클로라이드 내의 (87)(195 mg, 0.41 mmole) 용액에 0°C에서 디옥산 내의 4N HCl 1.1 mL를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 고체 잔사를 5 mL 에테르와 함께 분쇄하여 190 mg의 원하는 생성물, BA-47을 HCl 염으로서 얻었다. 소량을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 를 사용하여 유리 염기로 전환시켰다.

[0531]  $^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). LCMS (APCI+): 376 (M+1), 100%.

[0532] BA-45

[0533] {1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-피페리딘-4-일}-카르bam산 에틸 에스테르. BA-45.

[0534] 1.5 mL 무수 THF 내의 BA-47(100 mg, 0.25 mmol) 용액에 피리딘(60 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고 0°C에서 에틸클로로포름산염(60 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 여과하고, 농축시켰다. 상기 조생성물을 에테르와 함께 분쇄하여 30 mg의 고체 BA-45를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ -(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). LCMS

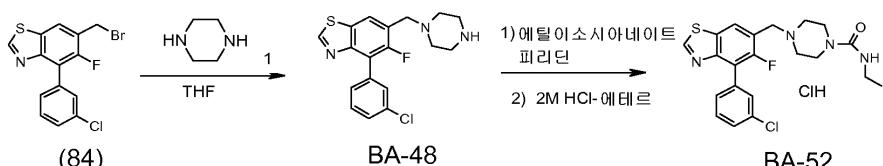
[0535] (APCI+): 448 (M+1), 100%.

[0536] BA-46

- [0537] [1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피페리딘-4-일]-우레아. BA-46.
- [0538] 1.5 mL 메틸렌 클로라이드 내의 BA-47(60 mg, 0.145 mmol) 용액에 트리에틸아민(30 mg, 0.29 mmole)을 첨가하고 0°C에서 트리메틸 실릴 이소시아네이트(50 mg, 0.435 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 천천히 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액을 첨가하여 중지(quench)시키고 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고, 농축시켰다. 실리카겔 분취 플레이트에 의한 정제는 백색 고체로서 15 mg의 결과물 BA-46을 제공하였다.

[0539] <sup>1</sup>H-NMR-(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). LCMS (APCI+): 419 (M+1), 100%.

[0540] BA-52



[0541]

[0542] 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-피페라진-1-일메틸-벤조티아졸: BA-48

[0543] 테트라하이드로퓨란(7.0 mL) 내의 (84)(0.1 g, 0.28 mmol)에 테트라 하이드로퓨란(1.0 mL) 내의 피페라진(1)(0.24 g, 2.8 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (2 mL), 물(2 x 2 mL), 이어서 에테르(2 x 2 mL)로 세척하였다. 상기 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고, 건조시킨 후(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켜 밝은 노란색 고체로서 0.086 g(85%)의 BA-48을 얻었다.

[0544] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

[0545] 4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 에틸아마이드 하이드로클로라이드. BA-52.

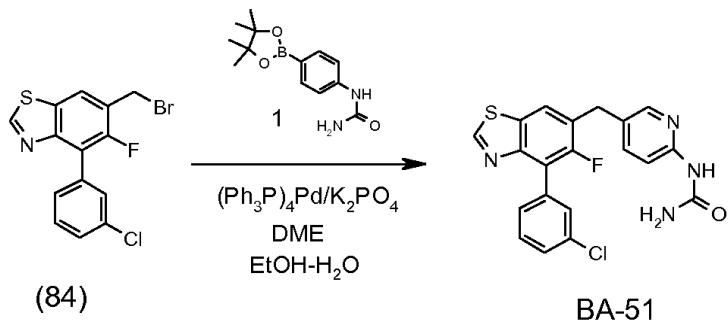
[0546] 피리дин(1.5 mL) 내의 BA-48(0.08 g, 0.22 mmol)에 에틸이소시아네이트(0.05 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 농축하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반한 후, 여과하고, 물(5 mL)로 세척하였다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하였다. 노란색 고체의 조생성물은 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 분취 TLC로 정제되어 밝은 노란색 고체 0.06g을 얻었다. 상기 밝은 노란색 고체를 에테르(2.0 mL)에 용해시키고 에테르 중 2M HCl(1.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, N<sub>2</sub> 풀로우 하에서 농축시킨 후, 진공하에 건조시켜 회색을 띤 백색 고체로서 BA-52를 0.06 g (63%) 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR

[0547] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); MS(APCI+): 433.1 (M+1), LC-MS: 88%.

[0548]

BA-51



[0549]

[0550]

[0551] {5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페리딘-2-일}-카르박산 에틸 에스테르의 혼성:

[0552] 벤질 브로마이드(84) (0.08 g, 0.22 mmol), [4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-페닐]-우레아(1) (0.07 g, 0.27 mmol),  $(PPh_3)_4Pd$  (0.026 g, 0.02 mmol) 및  $K_2PO_4$  (0.095 g, 0.45 mmol)에 DME (3.0 mL), 및  $EtOH-H_2O$  (1:1, 1.5 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 이용하여 120°C에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 분취 TLC로 정제되어 밝은 갈색 고체인 BA-51을 0.015 g (16%) 얻었다.

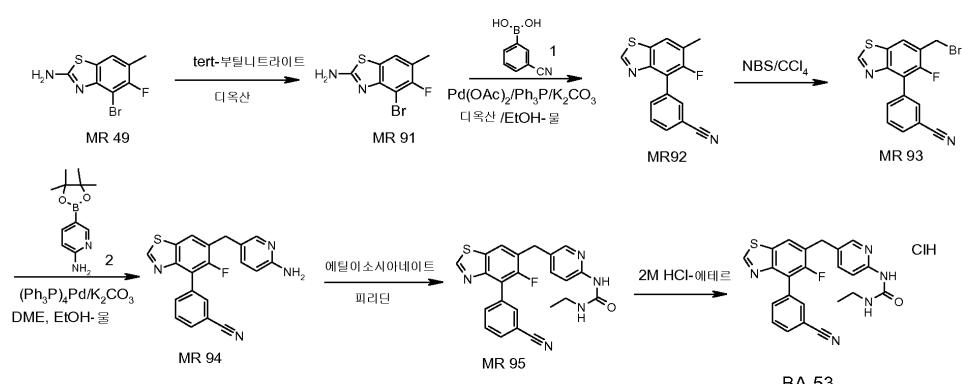
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.1

(d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 4 H), 7.32 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H).

105531

[0554]

BA-53



[0555]

[0556] (MR 91) 5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-2-일아민의 합성:

[0557]

디옥산(30mL) 내의 MR-49(1.0 g, 3.83 mmol)에 tert-부틸 나이트라이트(0.59 g, 5.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반 및 가열하고, 농축하였다. 잔사는 1:1 디클로로메탄-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 불그스름한 오랜지색 고체인 MR 91을 0.45 g (47%) 얻었다.

[0558]

(MR 92) 3-(5-플루오로-6-메틸-벤조티아졸-4-일)-벤조나이트릴의 합성:

[0559]

MR 91 (0.44g, 1.79 mmol), 3-시아노페닐보론산(1) (0.32 g, 2.15 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.23 g, 0.89 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(0.1 g, 0.72 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.05 g, 0.21 mmol)에 디옥산(8 mL), 및  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (1:1, 4 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 이용하여 180°C에서 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시켰다. 물(50 mL) 및 디클로로메탄(50 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출(2 x 40 mL)하였다. 합쳐진 유기 추출물들을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과, 및 농축하였다. 잔사는 1:1 디클로로메탄-헥산 이후 80% 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 회색을 띤 백색 고체 MR 92를 0.39 g (81%) 얻었다.

[0560] (MR 93) 3-(6-브로로메틸-5-플루오로-벤조티아졸-4-yl)-벤조나이트릴의 합성:

$\text{CCl}_4$  (20 mL) 내의 MR 92 (0.39 g, 1.45 mmol) 및 NBS (0.27 g, 1.53 mmol)에 벤조일퍼옥사이드(0.04 g, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응물은  $\text{N}_2$  하에 5시간 동안 80°C에서 교반되었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄 및 헥산의 혼합물(1:1, 8 mL)에 용해시키고, 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 백색 고체의 MR 93을 0.21 g (41%) 얻었다.

[0562] (MR 94) 3-[6-(6-아미노-페리딘-3-일메틸)-5-플루오로벤조티아졸-4-일]-벤조나이트릴의 합성:

MR 93(0.2 g, 0.58 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페리딘-2-일아민(2) (0.15 g, 0.7 mmol),  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$  (0.07 g, 0.06 mmol) 및  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.24 g, 1.15 mmol)에 DME (8.0 mL), 및  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$  (1:1, 4.0 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5분 동안 교반하였다. 반응물을 마이크로웨이브 오븐(Biotage Initiator II)을 이용하여 120°C에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 이어 디클로로메탄 중 6% 메탄올을 사용하는 분취 TLC로 정제되어 회색을 띤 백색 고체 MR 94를 0.08 g (39%) 얻었다.

[0564] (MR 95) 1-{5-[4-(3-시아노-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-3-에틸-우레아의 합성:

페리딘(1.5mL) 내의 MR 94 (0.075 g, 0.21 mmol)에 에틸이소시아네이트(0.044 mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반한 후, 여과시키고, 물(5 mL), 에틸 아세테이트(2 x 5 mL), 이어서 에테르(10 mL)로 세척한 후, 건조시켜 백색 고체의 MR 95를 0.036 g (40%) 얻었다.

[0566] (MR 96). 1-{5-[4-(3-시아노-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-3-에틸-우레아 하이드로클로라이드(BA-53)의 합성:

에테르(1.0mL) 내의 MR 95 (0.032 g, 0.07 mmol)에 에테르 중 2M HCl(0.2 mL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고,  $\text{N}_2$  플로우 하에서 농축시킨 후, 진공 하에 건조시켜 회색을 띤 백색 고체 MR 96을 0.036 g (98%) 얻었다.

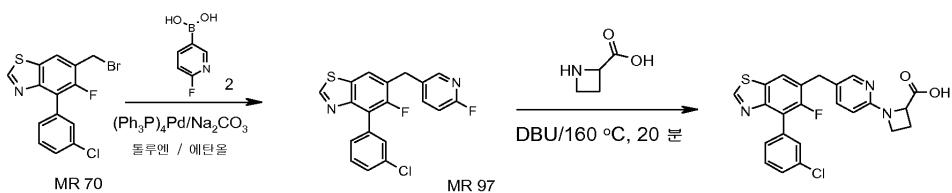
1H NMR (DMSO-d6,

400MHz): 9.44 (s, 1 H), 8.16-8.2 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.92-7.98 (m, 3 H), 7.78-7.86 (m, 2 H), 7.7-7.76 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.14-3.22 (m, 2 H), 1.08 ppm

( $t, J=7.2 \text{ Hz}$ , 3 H); MS(APCI+): 432.0 ( $M+1$ ), LC-MS: 92%.

[0569]

BB-01



[0570]

[0571]

(MR 97) 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(6-플루오로-피리딘-3-일메틸)-벤조티아졸의 합성:

[0572]

MR 70 (0.6 g, 1.68 mmol), 2-플루오로-5-피리딘보론산(2) (0.24 g, 1.68 mmol) 및  $(PPh_3)_4Pd$  (0.1 g, 0.08 mmol)에 톨루엔(20.0 mL), 및 EtOH (5.0 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이후 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M 용액, 1.7 mL, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15분 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔사를 물(40 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출(2 X 30 mL)하고, 염수(30 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과, 및 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 회색을 띤 백색 고체의 MR 97을 0.48 g (76%) 얻었다.

[0573]

(MR-98) . 1-[5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일]-아제티딘-2-카르복실산  
(BB-01)의 합성:

[0574]

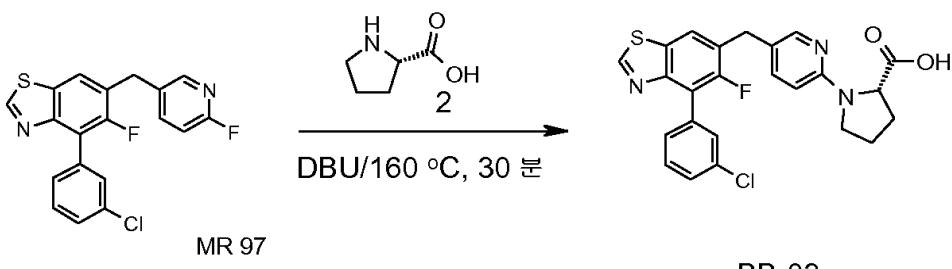
MR 97 (0.07 g, 0.19 mmol) 및 D,L-아제티딘-2-카르복실산(2) (0.06 g, 0.56 mmol)에 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데-7-엔(DBU)(0.14 g, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 160°C에서 20분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(6mL)으로 희석시킨 후, 0.5 N HCl (2 X 2 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과, 및 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 밝은 노란색 고체의 BB-01을 0.022 g (23%) 얻었다.

1H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.35 (s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45-7.59 (m, 4 H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (dd, *J*=8 , 6.8 Hz, 1 H), 4.03 (s, 2 H),

[0575]

BB-03



[0577]

[0578]

(MR 100). (S)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-페롤리딘-2-카르복실산(BB-03)의 합성:

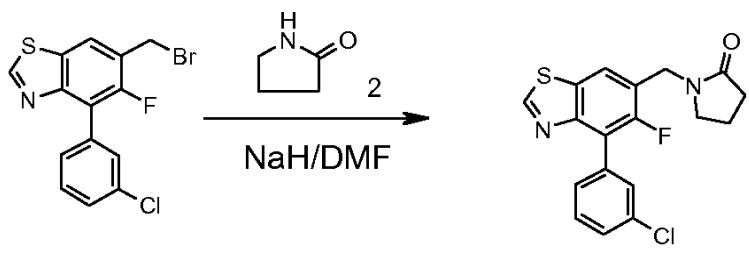
[0579]

MR 97 (0.15 g, 0.4 mmol) 및 (S)-파롤리딘-2-카르복실산(2) (0.1 g, 0.8 mmol)에 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데-7-에(DBU)(0.31 g, 2.01 mmol)를 첨가하였다. 삼기 반응 혼합물을 160°C에서 30분 동안 교반하였

다. 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(10mL)으로 희석시킨 후, 0.5 N HCl (2 X 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과, 및 농축하여 밝은 황-갈색 고체의 BB-03을 0.18 g (94%) 얻었다.

[0580] 1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.42 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 7.72-7.82 (br s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 4 H), 6.8-6.88 (br s, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.4-3.65 (m, 2 H), 1.88-2.3 (m, 4 H); MS(APCI+): 468.1 (M+1), LC-MS: 99%

[0581] BA-54



MR 70

BA-54

[0582]

[0583] (MR 101). 1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피롤리딘-2-온 (BA-54)의 합성

[0584]

DMF (2.0 mL) 내의 냉각(0°C) 및 교반된 NaH (0.034 g, 0.84 mmol) 혼탁액에 DMF (0.5 mL) 내의 피롤리딘-2-온 (0.07 g, 0.84 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물은 서서히 실온까지 가온되었고, 0.5시간 동안 교반되었다. 다시 냉각(0°C)시키고, 이후 DMF (0.5 mL) 내의 MR 70 (0.15 g, 0.42 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물은 서서히 실온까지 가온되었고, 2시간 동안 교반되었다. 분쇄된 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출(2 x 40 mL)하였다. 합쳐진 유기 추출물들은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었고, 여과, 및 농축되었다. 잔사는 디클로로메탄 중 1% 메탄올을 사용하는 분취 박막 크로마토그래피로 정제되어 점성 액체의 BA-54를 0.087 g (58%) 얻었다.

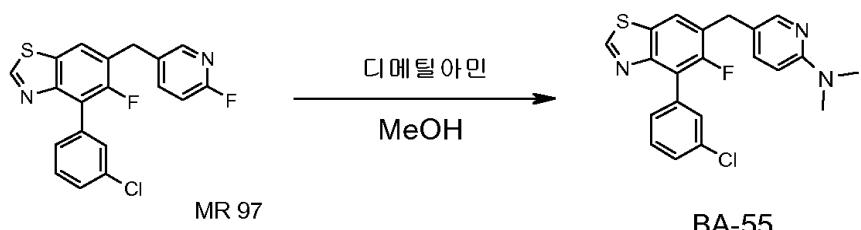
1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.44 (s, 1 H),

8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.5-7.62 (m, 4 H), 4.6 (s, 2 H), 3.37 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.95-2.06 (m, 2 H); MS(APCI+): 361.0 (M+1), LC-MS:

[0585]

100%.

[0586] BA-55



[0587]

[0588]

(MR 102). {5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피리딘-2-일}-디메틸-아민 (BA-55)의 합성:

[0589]

MR 97 (0.1 g, 0.27 mmol)에 메탄올 중 디메틸아민의 2M 용액(2 mL, 4 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 Biotage intiator II 마이크로웨이브 오븐을 이용하여 140°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시

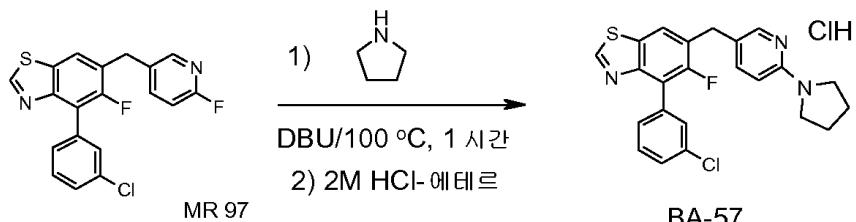
키고, 잔사는 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 박막 크로마토그래피로 정제되어 회색을 띤 백색 고체의 BA-55를 0.06 g (56%) 얻었다.

## <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.0 (s, 2 H), 2.97 (s, 6 H); MS(APCI+): 398.1 (M+1), LC-MS: 100%.

[0590]

BA-57



[0592]

(MR103). 4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-6-(6-페놀리딘-1-일-페리딘-3-일메틸)-벤조티아졸 하이드로클로라이드 (BA-57)의 합성:

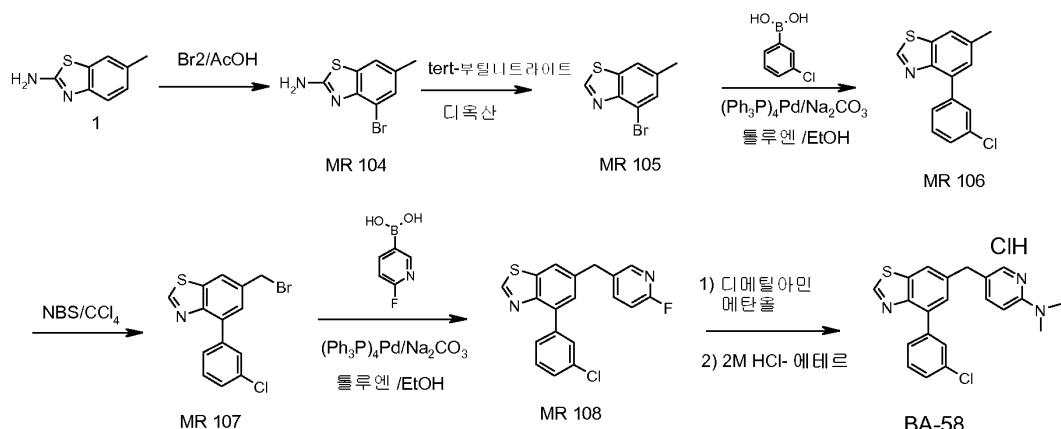
[0594]

MR 97(0.13 g, 0.35 밀리몰) 및 피롤리딘(0.07 g, 1.05 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.27 g, 1.74 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 100 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(6 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 3% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.06 g(41%)의 발포성(foamy) 고체를 제공하였다. 상기 고체를 에테르(2 mL)에 혼탁시키고, 이어서 2M HCl-에테르(0.5 mL, 1.0 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 다시 에테르(2 mL)로 연마하고, 건조시켜 회색을 띤 백색 고체로서 0.6 g(98%)의 BA-57을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 13.27 (br s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.85-7.95 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.51-7.58 (m, 3 H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.48-3.56 (m, 4 H), 1.92-2.7 (m, 4 H); MS(APCI+): 424.1 (M+1). LC-MS: 87.4%

[0595]

BA-58



[0597]

[0598] (MR 104) 4-브로모-6-메틸-벤조티아졸-2-일아민의 합성:

[0599] 아세트산(210 mL) 중의 6-메틸-벤조티아졸-2-일아민(10.0 g, 60.89 밀리몰)의 가열되고(80 °C) 교반된 용액에 아세트산(40 mL) 중의 브롬(19.46 g, 121.78 밀리몰) 용액을 30 분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 20 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 분쇄된 빙-수(400 mL)에 부었다. 수산화 암모늄 용액(28%)을 pH 8로 가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 갈색 고체로서 13.5 g(91%)의 MR 104를 제공하였다.

[0600] (MR 105) 4-브로모-6-메틸-벤조티아졸의 합성: 다이옥산(150 mL) 중의 MR 104(13.4 g, 55.11 밀리몰)에 3급-부틸 나이트라이트(6.25 g, 60.63 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 60 °C에서 1.0 시간 동안 가열하고 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이클로로메탄-헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 오렌지색 고체로서 4.45 g(34%)의 MR 105를 제공하였다.

[0601] (MR 106) 4-(3-클로로-페닐)-6-메틸-벤조티아졸의 합성:

[0602] MR 105(2.03 g, 8.77 밀리몰), 3-클로로페닐보론산(2)(1.51 g, 9.64 밀리몰) 및 Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>4</sub>(0.51 g, 0.44 밀리몰)에 톨루엔(80 mL), EtOH(20 mL) 및 2M NaCO<sub>3</sub> 용액(8.8 mL, 17.54 밀리몰)을 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 상기 반응물을 80 °C에서 Ar 하에 20 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(60 mL) 및 에틸 아세테이트(80 mL)를 가하였다. 층들을 분리시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 갈색 점성액체로서 2.23 g(98%)의 MR 106을 제공하였다.

[0603] (MR 107) 6-브로모메틸-4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸의 합성:

[0604] CCl<sub>4</sub>(50 mL) 중의 MR 106(2.2 g, 8.47 밀리몰) 및 NBS(1.54 g, 8.55 밀리몰)에 벤조일페록사이드(0.1 g, 0.41 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 80 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 연마하여 밝은 갈색 고체로서 2.9 g(99%)의 MR 107을 제공하였다.

[0605] (MR 108) 4-(4-(3-클로로-페닐)-6-(6-플루오로-페리딘-3-일메틸)-벤조티아졸의 합성:

[0606] MR 107(2.8 g, 8.27 밀리몰), 2-플루오로-5-페리딜보론산(1.28 g, 9.09 밀리몰) 및 Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>4</sub>(0.48 g, 0.41 밀리몰)에 톨루엔(60 mL), EtOH(10 mL) 및 2M NaCO<sub>3</sub> 용액(8.3 mL, 16.54 밀리몰)을 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 상기 반응물을 80 °C에서 Ar 하에 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(60 mL) 및 에틸 아세테이트(80 mL)를 가하였다. 층들을 분리시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 황색 고체로서 1.53 g(53%)의 MR 108을 제공하였다.

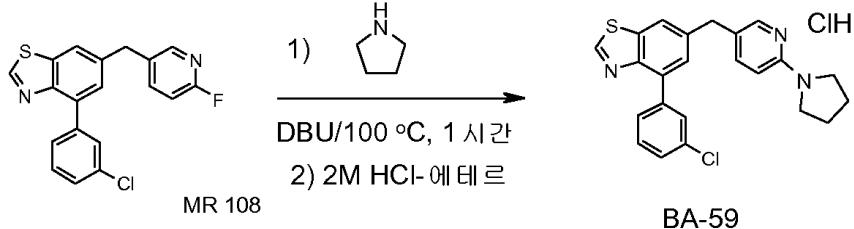
[0607] (MR 109). {5-[4-(3-클로로-페닐)-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-다이메틸-아민 하이드로클로라이드(BA-58)의 합성:

[0608] MR 108(0.15 g, 0.42 밀리몰)에 메탄을 중의 다이메틸아민 2M 용액(2.2 mL, 4.4 밀리몰)을 가하였다. 바이알을 밀봉하고 150 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 겹상(gummy) 고체 0.116 g(75%)를 제공하였다. 상기 고체를 에테르(2 mL)에 혼탁시키고, 이어서 2M HCl-에테르(0.8 mL, 1.6 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서

농축시키고, 다시 에테르(2 ml)로 연마하고, 전조시켜 백색 고체로서 0.118 g(98%)의 BA-58을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 13.4 (br s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.92-8.0 (m, 2 H), 7.69 (d, *J* = 1.6Hz, 1 H), 7.48-7.57 (m, 21 H), 7.19 (d, *J* = 9.24 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.19 (s, 6 H); MS(APCI+): 380.0 (M+1), LC-MS: 95.7%; HPLC 93.61% pure.

BA-59



(MR 110) 4-(3-클로로-페닐)-6-(6-페롤리딘-1-일-페리딘-3-일 메틸)-벤조티아졸 하이드로클로라이드(BA-59)의 합성:

MR 108(0.15 g, 0.42 밀리몰) 및 피롤리딘(0.09 g, 1.27 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운테크-7-엔(DBU)(0.32 g, 2.11 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 100 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(6 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 2% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 점성 액체 0.103 g(60%)을 제공하였다. 상기 점성 액체(0.09 g, 0.23 밀리몰)를 에테르(2 mL)에 혼탁시키고, 이어서 2M HCl-에테르(0.5 mL, 1.0 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 다시 에테르(2 mL)로 연마하고, 건조시켜 백색 고체로서 0.9 g(94%)의 BA-59를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 13.25 (br s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.1 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.0 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.9-7.95 (m, 2 H), 7.81 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz 1 H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz), 7.481-7.56 (m, 2 H), 7.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.4-3.56 (m, 4 H), 1.95-2.17 (m, 4 H); MS(APCI+):

406.1 (M+1), LC-MS: 98.1%.

BA-55



MR 102 BA-55

(MR 102). {5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-다이메틸-아민 하이드로클로라이드(BA-55)의 합성:

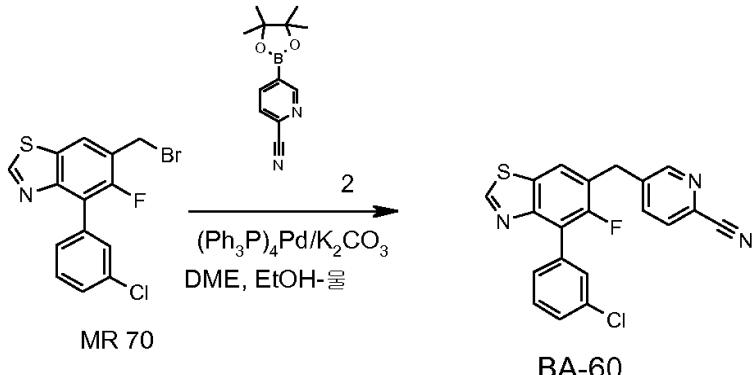
에테르(2 mL) 중의 MR 102(0.1 g, 0.26 밀리몰)에 2M HCl-에테르(1.0 mL, 2.0 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 다시 에테르(2 mL)로 연마하고, 견조시켜 백색 고체로서 0.11 g(98%)의 BA-55를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.45-7.59 (m, 3 H), 7.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 2.99 (s, 6 H); MS(APCI+): 398.1 (M+1), LC-MS: 98.9%; HPLC 98.5% pure.

[0619]

[0620]

BA-60



[0621]

[0622]

(MR 112) 5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-카보나이트릴(BA-60)의 합성:

[0623]

MR 70(0.8 g, 2.24 밀리몰), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-페리딘-2-카보나이트릴(2)(0.57 g, 2.47 밀리몰) 및  $(PPh_3)_4Pd$ (0.13 g, 0.11 밀리몰)에 톨루엔(30.0 mL) 및 EtOH(10.0 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 5 분간 교반하고, 이어서  $Na_2CO_3$ (2M 용액, 2.5 mL, 5.0 밀리몰)를 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 이어서 상기 반응물을 80 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하고, 염수(30 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 갈색 고체로서 0.62 g(73%)의 BA-60을 제공하였다.

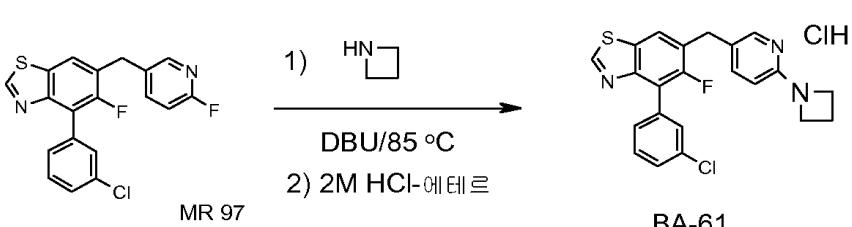
[0624]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.43 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = Hz, 1 H), 7.92-7.81 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 4.32 (s, 2 H); MS(APCI):

[0624]

58/62

PA 21



[0626]

[0627]

(MR-113) 6-(6-아제티딘-1-일-페리딘-3-일메틸)-4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸 하이드로클로라이드  
(BA-61)의 협성:

[0628]

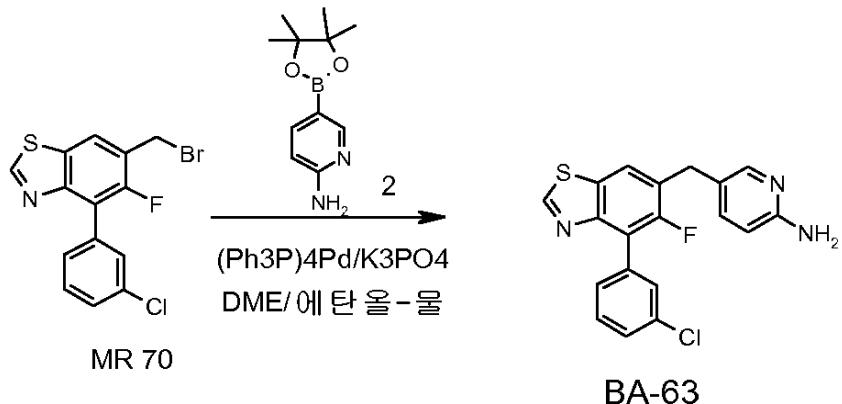
MR 97(0.15 g, 0.45 밀리몰) 및 아제티딘(0.07 g, 1.21 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.31 g, 2.01 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 85 °C에서 15 분간 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(6 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여

파하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시킨 다음 헥산 중의 1:1 에틸 아세테이트를 사용하여 분취 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 회색을 띤 백색 고체 0.022 g(13%)을 제공하였다. 상기 고체를 에테르(2 mL)에 혼탁시키고, 이어서 2M HCl-에테르(0.5 mL, 1.0 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 다시 에테르(2 mL)로 연마하고, 건조시켜 회색 고체로서 0.023 g(98%)의 BA-61을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.44 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.8-7.9 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.44-7.59 (m, 3 H), 6.8 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.18-4.28 (m, 4 H), 4.11 (s, 2 H), 2.38-2.46 (m, 2 H); MS(APCI+): 410.0 (M+1), LC-MS: 87%.

[0629]

BA-63



[0631]

[0632] (MR 114) 5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피리딘-2-일아민(BA-63)의 합성:

[0633] MR 70(0.81 g, 2.27 밀리몰), 2-아미노-5-피리딘보론산 피나콜 에스터(0.56 g, 2.5 밀리몰) 및 (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd(0.13 g, 0.11 밀리몰) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.96 g, 4.54 밀리몰)에 DME(20.0 mL), 및 EtOH-H<sub>2</sub>O(1:1, 10.0 mL)를 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 5 분간 교반하였다. 반응물을 교반하고 80 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 다이클로로메탄(60 mL)으로 희석하고, 물(2 x 50 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 갈색 고체로서 0.31 g(37%)의 BA-63을 제공하였다.

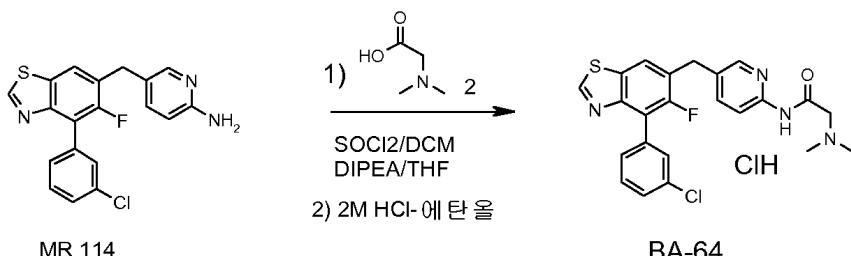
<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.1 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 3.95 (s, 2H); MS(APCI+): 370.2 (M+1), LC-MS: 98%.

[0634]

[0635]

BA-64



[0636]

MR 114

BA-64

[0637]

(MR 114). N-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페리딘-2-일}-2-다이메틸아미노-아세트아미드 하이드로클로라이드(BA-64)의 합성:

[0638]

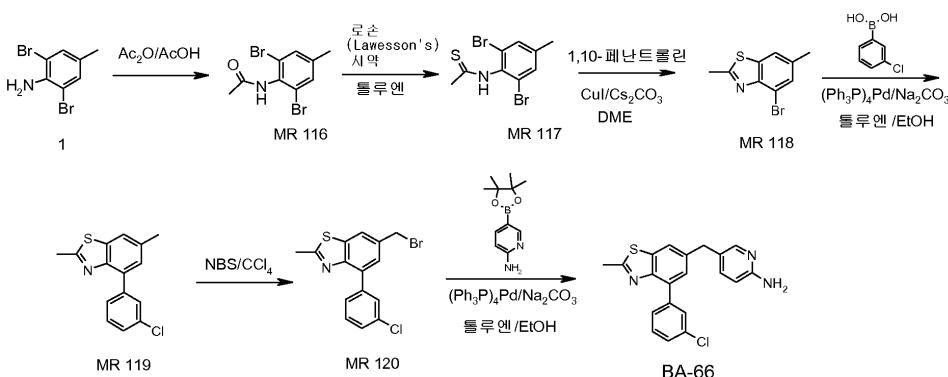
다이클로로메탄(2 mL) 중의 다이메틸아미노-아세트산(0.04 g, 0.41 밀리몰)에 염화 티오닐(0.1 g, 0.81 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. THF(1 mL)를 질소 분위기 하에서 가하고, THF(1 mL) 중의 MR 114(0.1 g, 0.27 밀리몰)의 용액을 가한 다음 다이아이소프로필에틸아민(0.14 g, 1.08 밀리몰)을 가하였다. 3 시간 동안 교반하고, 이어서 물(4 mL) 및 에틸 아세테이트(10 mL)를 가하였다. 유기층을 분리시키고 수성 층을 다시 에틸 아세테이트(5 mL)로 세척하였다. 합한 유기층들을 염수(4 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 회색을 띤 백색 고체 0.027 g(22%)을 제공하였다. 상기 고체(0.026 g, 0.06 밀리몰)를 에테르(2 mL)에 혼탁시키고, 이어서 2M HCl-에테르(0.5 mL, 1.0 밀리몰)를 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고 다시 에테르(2 mL)로 연마하고, 건조시켜 회색을 띤 백색 고체로서 0.029 g(98%)의 BA-64를 제공하였다.

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 11.13 (s, 1 H), 9.86 (br s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.2 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.95-8.05 (m, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 8, 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 2 H), 2.86 9s, 6 H);

[0639]

[0640]

BA-66



[0641]

[0642] (MR 116) N-(2,6-다이브로모-4-메틸-페닐)-아세트아미드의 합성:

[0643]

아세트산(20 mL) 중의 2,6-다이브로모-4-메틸-페닐아민(10.0 g, 37.74 밀리몰)에 아세트산 무수물(5.0 g, 48.98 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 90 °C에서 30 분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 이어서 분쇄된 빙-수(300 mL)에 부었다. 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 백색 고체로서 12.0 g(99%)의 MR 116을 제공하였다.

[0644] (MR 117) N-(2,6-다이브로모-4-메틸-페닐)-티오아세트아미드의 합성:

[0645] 툴루엔(20 mL) 중의 MR 116(1.0 g, 3.26 밀리몰)에 로손 시약(0.66 g, 1.63 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 2.5 시간 동안 가열 환류시키고, 농축시켰다. 잔사를 1:1 다이클로로메탄-헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 0.98 g(93%)의 MR 117을 제공하였다.

[0646] (MR 118) 4-브로모-2,6-다이메틸-벤조티아졸의 합성:

[0647] DME(8 mL) 중의 MR 117(0.63 g, 1.93 밀리몰)에 구리(I)요오다이드(0.02 g, 0.1 밀리몰), 1,10-페난트롤린(0.04 g, 0.2 밀리몰) 및 탄산 세슘(0.95 g, 2.9 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 85 °C에서 20 시간 동안 가열하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 황색의 점성 액체로서 0.41 g(87%)의 MR 118을 제공하였다.

[0648] (MR 119) 4-(3-클로로-페닐)-2,6-다이메틸-벤조티아졸의 합성:

[0649] MR 118(0.65 g, 2.68 밀리몰), 3-클로로페닐보론산(2)(0.46 g, 2.954 밀리몰) 및 Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>4</sub>(0.16 g, 0.13 밀리몰)에 툴루엔(40 mL), EtOH(10 mL) 및 2M NaCO<sub>3</sub> 용액(2.7 mL, 5.4 밀리몰)을 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 상기 반응물을 85 °C에서 Ar 하에 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(60 mL) 및 에틸 아세테이트(80 mL)를 가하였다. 충들을 분리시키고 수성 충을 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 1:1 다이클로로메탄을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 점성 액체로서 0.7 g(98%)의 MR 119를 제공하였다.

[0650] (MR 120) 6-브로모메틸-4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸의 합성:

[0651] CC<sub>14</sub>(30 mL) 중의 MR 119(0.3 g, 1.1 밀리몰) 및 NBS(0.2 g, 1.1 밀리몰)에 벤조일페록사이드(0.02 g, 0.08 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 80 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 1:1 다이클로로메탄으로 연마하고, 농축시켜 밝은 갈색 고체로서 0.4 g(98%)의 MR 120을 제공하였다.

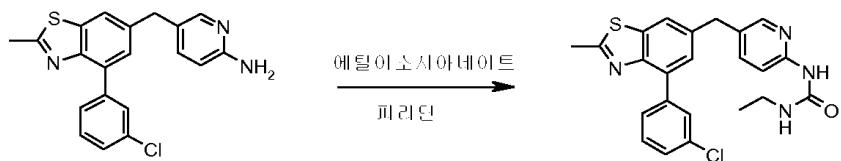
[0652] (MR 121) 5-[4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸-6-일메틸]-피리딘-2-일아민(BA-66)의 합성:

[0653] MR 120(0.4 g, 1.1 밀리몰), 2-아미노-5-피리딘보론산 피나콜 에스터(2)(0.19 g, 1.2 밀리몰) 및 ( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>Pd(0.06 g, 0.05 밀리몰) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(2M, 1.1 mL, 2.2 밀리몰)에 툴루엔(40.0 mL) 및 EtOH(10.0 mL)를 가하였다. 아르곤 가스로 기포를 형성시키면서 15 분간 교반하였다. 상기 반응물을 교반하고 80 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 가하였다. 충들을 분리시키고 수성 충을 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시킨 다음 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 황색 겸상(gummy) 액체로서 0.26 g(63%)의 BA-66을 제공하였다.

[0654]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.0 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.78-7.8 (m, 1 H), 7.66-7.7 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25-7.41 (m, 4 H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 2.82 (s, 3 H); MS(APCI+): 366.1 (M+1), LC-MS: 96.5%.

[0655]

BA-67



[0656]

MR 121

BA-67

[0657]

(MR 122). 1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸-6-일메틸]-피리딘-2-일}-3-에틸-유레아(BA-67)의 합성:

[0658]

피리딘(2.5 mL) 중의 MR 121(0.25 g, 0.68 밀리몰)에 에틸아이소시아네이트(0.15 g, 2.05 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 물(10 mL)을 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과하고, 물(5 mL), 이어서 에테르(10 mL)로 세척하고, 건조시켰다. 다시 고온 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 밝은 황색 결정성 고체로서 0.083 g(28%)의 BA-67을 제공하였다.

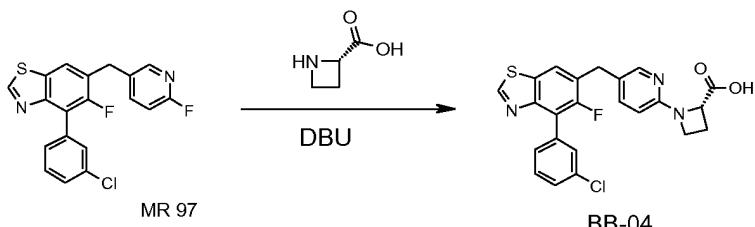
1H NMR (DMSO-

d6, 400MHz): 9.08 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.06-8.12 (br s, 1 H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.74-7.78 (m, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.44-7.54 (m, 3 H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.12-3.4 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1 H); MS(APCI+): 437.1 (M+1), LC-MS: 100%; HPLC 98.7% pure.

[0659]

[0660]

BB-04



[0661]

[0662]

(MR 124). (S)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-피리딘-2-일}-아제티딘-2-카복실산(BB-04)의 합성:

[0663]

MR 97(0.3 g, 0.8 밀리몰) 및 L-아제티딘-2-카복실산(2)(0.16 g, 1.61 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.61 g, 4.02 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 150 °C에서 30 분간 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(8 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 밝은 황색 고체로서 0.057 g(16%)의 BB-04를 제공하였다.

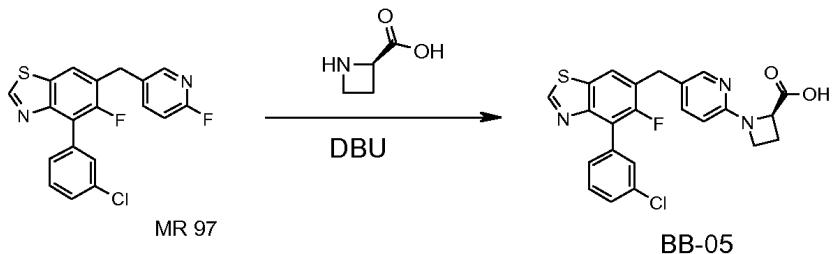
1H NMR (DMSO-

d6, 400MHz): 9.4 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 4 H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.6-4.7 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.8-3.96 (m, 2 H), 2.3-2.6 (m, 2 H); MS(APCI+): 454.0 (M+1), LC-MS: 100%.

[0664]

[0665]

BB-05



[0666]

[0667]

(MR-125). (R)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-아제티딘-2-카복실산(BB-05)의 합성:

[0668]

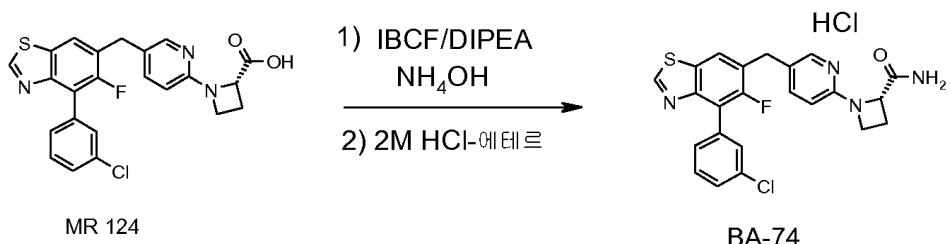
MR 97(0.3 g, 0.8 밀리몰) 및 D-아제티딘-2-카복실산(2)(0.16 g, 1.61 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.61 g, 4.02 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 100 °C에서 30 분간 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(8 mL)으로 회석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 회색을 띤 백색 고체로서 0.074 g(20%)의 BB-05를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 12.98 (s, 1 H), 9.4 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46-7.58 (m, 4 H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.52-4.63 (m, 1 H), H), 4.03 (s, 2 H), 3.75-3.85 (m, 2 H), 2.3-2.58 (m, 2 H); MS(APCI+): 454.0 (M+1), LC-MS: 100%; HPLC

[0669]

[0670]

BA-74



[0671]

[0672]

(MR 126). (S)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-아세티딘-2-카복실산 아미드 하이드로클로라이드(BA-74)의 합성:

[0673]

THF(4 mL) 중의 MR 124(0.28 g, 0.62 밀리몰)의 0 °C로 냉각되고 교반된 용액에 다이아이소프로필에틸아민(0.16 g, 1.23 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 5 분간 교반하고, 이어서 아이소부틸클로로포메이트(0.1 g, 0.74 밀리몰)를 가하고 0 °C에서 30 분간 교반하였다. 수산화 암모늄(28%, 2.0 mL)을 가하고, 실온으로 가온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성 층을 에테르(6 mL)로 세척하였다. 합한 유기층들을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시킨 다음 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체 0.059 g을 제공하였다. 상기 고체를 에테르(2.0 mL)에 혼탁시키고 에테르(0.5 mL, 1.0 밀리몰) 중의 2M HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고,  $\text{N}_2$  흐름 하에서 농축시키고, 이어서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 0.06 g(21%)의 BA-74를 제공하였다.

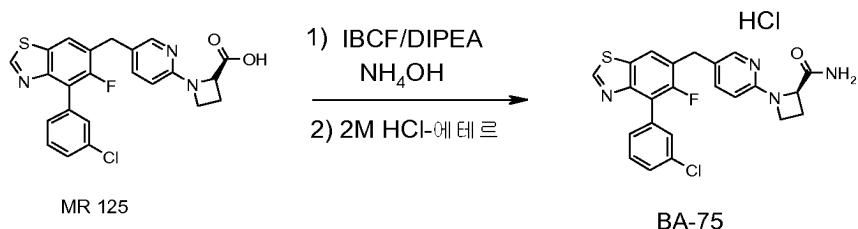
## 1H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.43 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.58 (m, 4 H), 7.36 (br s, 1 H), 6.7 (br s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.89-4.05 (m, 2 H), 2.3-2.58 (m, 2 H); MS(APCI+): 453.0 (M+1), LC-MS: 99.50%; HPLC 98.7% pure.

[0674]

[0675]

BA-75



[0676]

[0677]

(MR 128). (R)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-아제티딘-2-카복실산 아미드 하이드로클로라이드(BA-75)의 합성:

[0678]

THF(10 mL) 중의 MR 125(0.5 g, 1.1 밀리몰)의 0 °C로 냉각되고 교반된 용액에 다이아이소프로필에틸아민(0.28 g, 2.2 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 5 분간 교반하고, 이어서 아이소부틸클로로포메이트(0.18 g, 1.3 밀리몰)를 가하고 0 °C에서 45 분간 교반하였다. 수산화 암모늄(28%, 4.0 mL)을 가하고, 실온으로 가온시키고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기층들을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 1:1 에틸 아세테이트에서부터 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시킨 다음 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체 0.17 g을 제공하였다. 상기 고체를 에테르(3.0 mL)에 혼탁시키고 에테르 중의 2M HCl(1.0 mL, 2.0 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고,  $\text{N}_2$  흐름 하에서 농축시키고, 이어서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 0.18 g(36%)의 BA-75를 제공하였다.

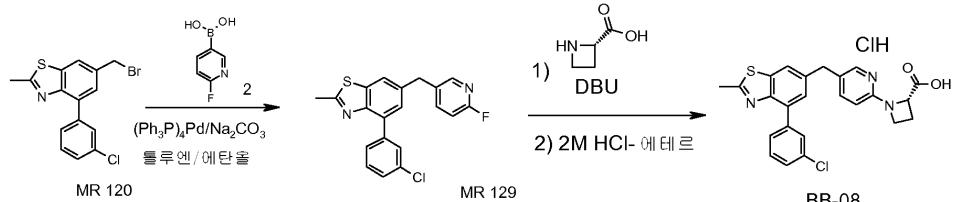
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

400MHz): 9.43 (s, 1 H), 8.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.58 (m, 3 H), 7.38 (br s, 1 H), 6.7 (br s, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.121 (s, 2 H), 4.0-4.25 (m, 2 H), 2.6-2.75 (m, 1 H), 2.25-2.38 (m, 12 H); MS(APCI+):

[0679]

[0680]

BB-08



[0681]

[0682]

(MR 129) 4-(3-클로로-페닐)-6-(6-플루오로-파리딘-3-일메틸)-2-메틸-벤조티아졸의 합성: 반응식 17에 개시된 과정에 따라 제조함.

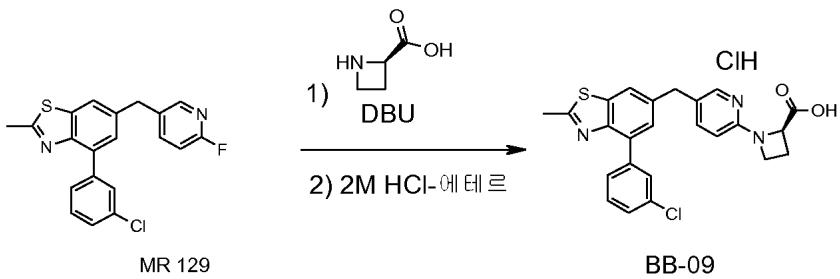
(MR 130). (S)-1-[5-[4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸-6-일 메틸]-피리딘-2-일]-아제티딘-2-카복실산 하이드로클로로라이드(BB-08)의 합성:

MR 129(0.28 g, 0.76 밀리몰) 및 L-아제티딘-2-카복실산(2)(0.15 g, 1.52 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.58 g, 3.8 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 150 °C에서 15 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(8 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.22 g의 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 에테르(4.0 mL)에 혼탁시키고, 에테르 중의 2M HCl(1.8 mL, 3.6 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, N<sub>2</sub> 흐름 하에서 농축시키고, 이어서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 0.22 g(64%)의 BB-08을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (br s, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 7.46-7.58 (m 4 H), 6.76 (br s, 1 H), 4.86-5.07 (m, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.98-4.2 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.36-2.45 (m, 1 H); MS(APCI+): 450.0 (M+1), LC-MS: 98.3%.

MS: 98.3%

BB-09



(R)-1-{5-[4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-아제티딘-2-카복실산 하이드로클로라이드(BB-09)의 합성:

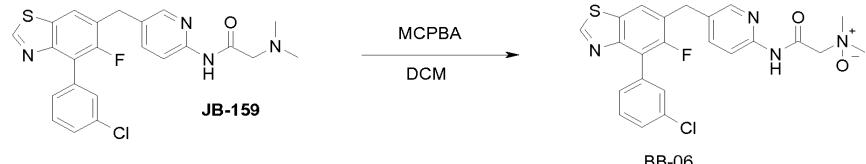
MR 129(0.37 g, 1.0 밀리몰) 및 D-아제티딘-2-카복실산(2)(0.2 g, 2.01 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.76 g, 5.02 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 150 °C에서 15 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(8 mL)으로 희석하고, 0.5N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 3% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.214 g의 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 에테르(4.0 mL)에 혼탁시키고, 에테르 중의 2M HCl(1.8 mL, 3.6 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, N<sub>2</sub> 흐름 하에서 농축시키고, 이어서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 0.21 g(47%)의 BB-09를 제공하였다.

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 7.46-7.58 (m, 4 H), 6.77 (br s, 1 H), 4.86-5.07 (m, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.9-4.25 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.36-2.45 (m, 1 H); MS(APCI+): 450.0 (M+1), LC-MS: 98.3%.

(s, 3 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.36-2.45 (m, 1 H); MS(APCI+): 450.0 (M+1), LC-MS: 98.3%.

[0691]

BB-06



[0692]

[0693]

(JB-159)-앞서 무나갈라 라오(Munagala Rao)에 의해 합성되었다(실험 참조). 각주 - 보론산 에스터로서 전체 오른쪽 부분을 합성하고 이어서 최종 단계로서 Pd 커플링을 수행함을 수반하는 보다 고 수율의 과정을 갖는다.

[0694]

(JB-160). N-{5-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일메틸]-페리딘-2-일}-2-다이메틸아미노-아세트아미드(BB-06)의 N-옥사이드의 합성:

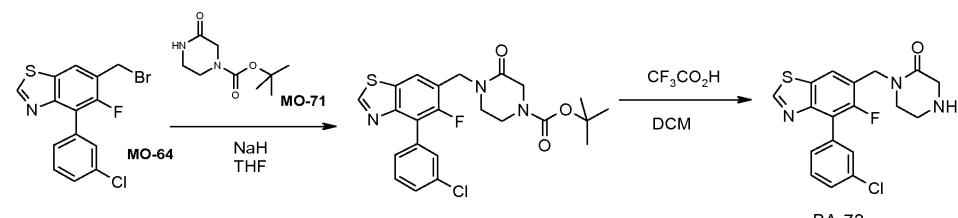
[0695]

교반 봉이 구비된 8 mL 바이알에 JB-159(50 mg, 0.110 밀리몰) 및 다이클로로메탄(1.1 mL)을 넣었다. 상기 용액을 0 °C로 냉각시키고 이어서 3-클로로페벤조산(최대 77%)(12.3 mg, 0.0550 밀리몰)을 가하고 상기 용액을 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 5% 수성 탄산 칼륨(3 mL)으로 중지(quench)시키고 충들을 분리시켰다. 수성 부분을 다이클로로메탄(4 mL)으로 추출하고 유기 부분들을 합하고, 염수(4 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축시켰다. 조 물질을 용출제로서 10% 메탄올/DCM을 사용하여 분취 TLC(20 x 20 cm, 1500 마이크론)에 의해 정제시켜 황색 고체로서 10 mg(19% 수율)의 BB-06을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.17 (s, 6 H), 4.02 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 7.52-7.58 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.70 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.41 (s, 1 H). MS(APCI+): 471.0 (M+1) LC/MS: 95%

[0696]

BA-73



[0698]

[0699] BOC-보호된 중간체의 합성:

0 내지 5 °C에서 테트라하이드로퓨란 2 mL 중의 수소화 나트륨(1.8 밀리몰, 1.2 당량)의 혼탁액에 MO-64(1.57 밀리몰, 1.05 당량) 및 MO-71(1.50 밀리몰, 1.0 당량)의 혼탁액을 가하였다. 생성 용액을 0 내지 5 °C에서 20분간 교반하고, 이어서 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 mL의 15% 염화 암모늄으로 희석하고, 수성 부분을 2 회 분취량의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물들을 연속적인 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 BOC 보호된 중간체를 82% 수율로 제공하였다.

<sup>1</sup>HNMR, CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 1.46 (s, 9H), 3.46 (dd, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.41-7.48 (M, 2H), 7.54-7.57 (M, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H)

[0701]

1-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-페라진-2-온(BA-73)의 합성:

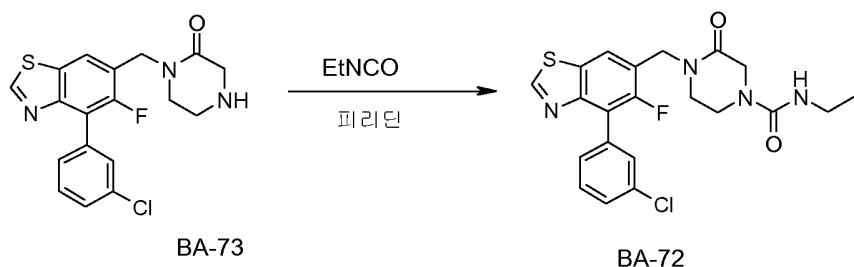
BOC-보호된 중간체(1.24 밀리몰)를 주변 온도에서 2.5 시간 동안 다이클로로메탄 중의 파잉의 트라이플루오로아세트산과 함께 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 상기 수성물질의 pH가 8 내지 9일 때까지 포화된 중탄산 나트륨으로 세척하였다. 합한 유기물질을 연속적인 염수 및 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일로서 표제 화합물을 63% 수율로 제공하였다.



MHz): 3.11 (dd,  $J$  = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.43 (dd,  $J$  = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.41-7.48 (M, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 9.03

(s, 1H) LC/MS (84.4%) APCI<sup>+</sup> – found : 376.0 calc'd : 375.9 m/z

BA-72



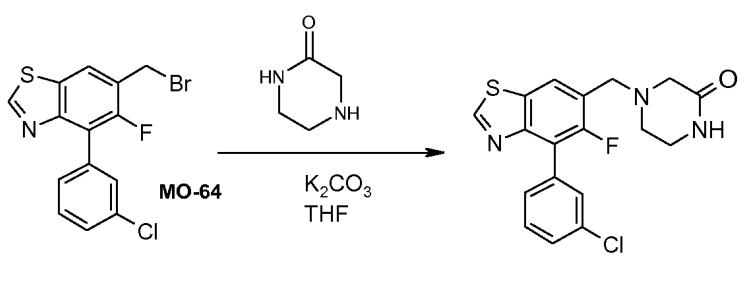
4-[4-(3-클로로-페닐)-5-플루오로-벤조티아졸-6-일 메틸]-3-옥소-피페라진-1-카복실산      에틸아미드(BA-72)의  
합성:

페리딘 0.7 mL 중의 BA-73(0.19 밀리몰, 1 당량)의 용액에 주변 온도에서 에틸 아이소시아네이트(0.58 밀리몰, 3 당량)를 가하고, 생성 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)에 놓고, 고체를 여과하고 2 회 분취량의 물로 세척하고 에틸 아세테이트 증기 상에서 진공 하에 건조시켜 고체로서 표제 화합물을 BA-72를 50% 수율로 제공하였다.

<sup>1</sup>HNMR, DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.06 (dd, J = 6.4 Hz, 2H), dd, J = 5.6 Hz, 2H), 3.6 (t, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 2 Hz, 1H), 7.52-7.60 (M, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H).

LC/MS (87.8%) : APCI<sup>+</sup> found : 447.1 calc'd : 446.9 m/z

BA-71



4. [4. (8 쿠쿠크 페일) 5. 푸른오고 빨간데님] 중 6. 알페디나 콜레가지 8. (PA-71) 을 헤싱

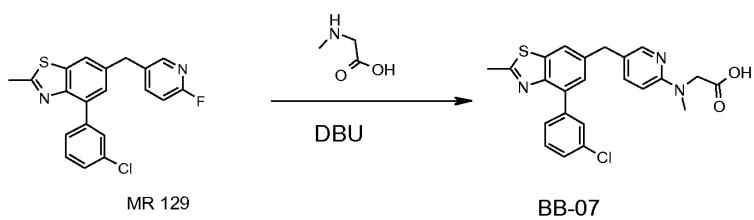
테트라하이드로포란-2-올(21 MO, 64.032 톤)과 1,9-다량(1,9-다량), 탄산 칼륨(1.8 톤)과 5,6-다량(5,6-다량), 브이-3-옥수 페

페라진(0.96 밀리몰, 3 당량)의 혼합물을 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50 mL로 희석하고 20 분간 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 2 회 분취량의 물, 2 회 분취량의 헥산으로 세척하고, 진공 하에 35 내지 40 °C에서 18 시간 동안 건조시켜 고체로서 표제 화합물 BA-71을 62% 수율로 제공하였다.

<sup>1</sup>HNMR, DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 2.80 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.41-7.47 (M, 2H), 7.56 (Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H).

LC/MS (92.8%): APCI<sup>+</sup> found: 376.0, calc'd: 375.9 m/z

BB-07



(5-[4-(3-클로로-페닐)-2-메틸-벤조티아졸-6-일 메틸]-페리돈-2-일)-메틸-아미노)-아세트산(BB-07)의 학성:

MR 129(0.23 g, 0.62 밀리몰) 및 메틸아미노-아세트산(2)(0.11 g, 1.24 밀리몰)에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)(0.44 mL 5 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 150 °C에서 20 분간 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 다이클로로메탄(8 mL)으로 희석하고, 0.1N HCl(2 x 4 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중의 7.5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 분취 플레이트에 의해 정제시켜 점착성 고체로서 BB-07(0.16 g)을 제공하였다. 상기를 25% 에테르/헵탄(4.0 mL)으로 연마하여 생성물 100 mg을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.99 (s, 1H), 7.78 (t, J = 4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.46 (dd, J= 8.8, 2 Hz, 1 H), 7.42 -7.34 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.65 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.15 (bs, 2 H), 4.02 (s, 2H), 3.125 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H); MS(APCI+): 438

화합물번호	NMR
BA-01	1H NMR (글로로포름-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ = 8.67 (s, 2 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.41 (d, J=1.6 Hz, 2 H), 7.26 (s, 6 H), 7.24 (d, J=1.7 Hz, 2 H), 7.17 (s, 4 H), 7.00 (t, J=8.7 Hz, 4 H), 5.18 (s, 3 H), 4.06 (s, 4 H), 1.56 ppm (s, 22 H)
BA-02	1H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ = 9.30 (s, 1H), 8.64 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (brs, 3 H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.69 (brs, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.48 ppm (s, 2 H)
BA-03	1H NMR (글로로포름-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ = 8.13 (s, 3 H), 7.83 - 7.94 (m, 6 H), 7.45 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 7.28 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 7.26 (s, 3 H), 7.19 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 6 H), 6.95 - 7.06 (m, 6 H), 5.22 (s, 6 H), 4.06 (s, 6 H), 1.58 (s, 6 H), 1.26 ppm (s, 2 H)
BA-04	1H NMR (글로로포름-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ = 7.25 - 7.28 (m, 11 H), 7.13 - 7.21 (m, 9 H), 6.97 - 7.04 (m, 6 H), 6.89 - 6.97 (m, 10 H), 6.01 (s, 7 H), 4.03 ppm (s, 7 H)
BA-05	1H NMR (글로로포름-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ = 7.56 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 6 H), 7.25 - 7.30 (m, 9 H), 7.05 (s, 4 H), 6.90 (s, 6 H), 6.01 (s, 4 H), 5.91 (s, 2 H), 5.29 - 5.31 ppm (m, 3 H)

[0720]

화합물번호	NMR
BA-07	1H NMR ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400MHz): δ = 7.80 (s, 7 H), 7.59 (s, 3 H), 7.35 (s, 2 H), 7.26 (s, 4 H), 7.22 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 7.17 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 5 H), 7.00 (t, J=8.7 Hz, 5 H), 4.05 (s, 5 H), 2.73 (br. s., 11 H), 1.25 ppm (s, 4 H)
BA-08	1H NMR ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400MHz): δ = 7.42 (s, 1 H), 7.26 (d, J=0.7 Hz, 7 H), 7.28 (s, 2 H), 7.15 (dt, J=2.3, 1.2 Hz, 3 H), 6.89 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.08 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 6.00 (d, J=0.7 Hz, 3 H), 5.16 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 3.75 (d, J=0.7 Hz, 5 H), 1.57 (s, 15 H), 0.00 ppm (s, 5 H)
BA-09	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ = 7.86 (d, J=2.1 Hz, 4 H), 7.60 (s, 4 H), 7.46 (d, J=1.6 Hz, 4 H), 7.27 (s, 8 H), 7.09 (d, J=1.5 Hz, 5 H), 7.00 - 7.06 (m, 4 H), 6.27 (t, J=1.9 Hz, 4 H), 6.07 (s, 8 H), 5.37 ppm (s, 8 H)
BA-10	1H NMR ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400MHz): δ = 8.65 - 8.68 (m, 2 H), 8.18 - 8.22 (m, 2 H), 8.07 (dd, J=7.7, 0.8 Hz, 3 H), 7.52 - 7.63 (m, 5 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 5 H), 7.21 - 7.32 (m, 6 H), 6.28 - 6.33 (m, 2 H), 5.42 (s, 5 H), 5.30 (s, 4 H), 1.60 (s, 13 H), 0.00 ppm (s, 3 H)
BA-11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.32 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 2 H), 6.95 - 7.22 (m, 3 H), 6.11 (s, 2 H), 4.20 (s, 2 H)
BA-12	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ = 8.23 (s, 4 H), 7.87 (s, 4 H), 7.62 (s, 7 H), 7.46 (s, 4 H), 7.34 (s, 3 H), 6.26 (s, 3 H), 5.39 (s, 7 H), 2.64 ppm (s, 11 H)
BA-13	1H NMR ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400MHz): δ = 7.88 (t, J=1.7 Hz, 3 H), 7.62 - 7.67 (m, 3 H), 7.44 - 7.50 (m, 3 H), 7.25 - 7.37 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 8 H), 6.95 - 7.02 (m, 5 H), 5.23 - 5.34 (m, 6 H), 4.02 (s, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 1.19 - 1.30 (m, 2 H), 0.00 ppm (s, 1 H)
BA-14	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ = 7.86 (s, 4 H), 7.64 (s, 5 H), 7.46 (s, 9 H), 7.40 (s, 7 H), 7.30 (d, J=1.6 Hz, 7 H), 6.27 (t, J=2.0 Hz, 4 H),

[0721]

화합물번호	NMR
	5.76 (s, 6 H), 5.39 ppm (s, 7 H)
BA-15	(DMSO-d6 ,400MHz), 3.81 (s, 2H), 4.84 (bs, 2H), 6.49 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.89(d, J =8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.37 (bs, 2H), 7.68 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H)
BA-16	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 10.13 (br s, 2 H), 7.82 (br s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.3 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 4.48 (br s, 2 H), 4.03 (s, 2H);
BA-18	1H NMR (DMSO-d6 ,400MHz): d = 9.58 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 (s, 4 H), 7.45 (s, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 5 H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.57 (br. s., 24 H), 2.93 (s, 5 H), 0.00 ppm (s, 2 H)
BA-19	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.62 (s, 1 H), 7.76 (br s, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2H), 2.94 (s, 3 H);
BA-20	(DMSO-d6 ,400MHz), 3.05 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.8 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)
BA-21	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 8.46 (s, 1 H), 7.69 (br s, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 4 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 3.9 (s, 2H);
BA-22	1H NMR (DMSO-d6 ,400MHz): d = 8.13 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 4 H), 6.97 - 7.09 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 6.52 - 6.61 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 2.68 - 2.69 (m, 3 H), 2.69 ppm (s, 3 H)
BA-23	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.42 (s, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 4.16 (s, 2H);
BA-24	(DMSO-d6 ,400MHz), 2.63 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.44- 7.47 (m, 1H), 7.51- 7.55 (s, 3H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)

[0722]

화합물 번호	NMR
BA-25	1H NMR (메탄올-d4 ,400MHz): d = 9.19 (s, 3 H), 7.95 (s, 3 H), 7.79 (s, 3 H), 7.66 (s, 3 H), 7.40 - 7.51 (m, 14 H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 7 H), 4.26 ppm (s, 6 H)
BA-26	1H NMR (DMSO-d6 ,400MHz): d = 7.79 (s, 3 H), 7.59 (s, 3 H), 7.40 (s, 13 H), 7.29 (d, J=8.2 Hz, 10 H), 4.03 (s, 6 H), 3.25 (s, 4 H), 1.03 ppm (s, 4 H)
BA-27	1H NMR (메탄올-d4 ,400MHz): d = 7.52 (s, 5 H), 7.32 (s, 4 H), 7.17 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 2.66 ppm (br. s., 19 H)
BA-28	1H NMR (아세톤 ,400MHz): d = 9.23 (s, 1 H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.81 (t, J=1.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 6 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 3 H), 5.36 (br. s., 3 H), 4.15 (s, 3 H), 2.81 (s, 8 H), 2.09 (s, 1 H), 2.05 (dt, J=4.4, 2.2 Hz, 17 H), 1.29 ppm (s, 1 H)
BA-29	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 8.31 (s, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.54 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.4-7.48 (m, 3 H), 7.29 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 6.0-6.05 (m, 1 H), 3.89 (s, 2H), 3.2-3.6 (m, 2 H), 1.03 (t, J= 7.24 Hz, 3 H);
BA-30	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 10.59 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.17 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.64 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.3 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2H), 3.82 (q, J= 6.8 Hz, 2 H), 0.98 (t, J = 6.8 Hz, 3 H);
BA-31	(CDCl <sub>3</sub> ,400MHz), 2.57 (t, 6H), 3.45 (t, 6H), 3.78 (s, 2H), 4.44 (bs, 2H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 8 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-32	(DMSO-d6 ,400MHz), 4.05 (bs, 2H), 6.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37- 7.45 (m, 3H), 7.47 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.9 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)
BA-33	1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 10.4 (br s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.34 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.15-3.24 (m, 2 H), 1.09 (t, J= 7.2 Hz, 3 H);

[0723]

화합물번호	NMR
BA-38	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 9.41 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.48 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H);
BA-39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.98 (s, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.2 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.7-6.76 (m, 2 H), 5.3 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H);
BA-40	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d6, 400MHz): 10.04 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.5-7.58 (m, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 4.09-4.16 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H);
BA-43	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 2.57 (t, 6H), 3.68- 3.75 (overlap, 8H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-44	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 2.53- 2.57 (m, 4H), 3.5 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.0 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-45	(DMSO-d6, 400MHz), 1.13 (t, 3H), 1.69- 1.97 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.32(d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H)
BA-46	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 1.45- 1.55 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 2.25- 2.31 (t, 2H), 2.9 (d, 2H), 3.58-3.6 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 7.39- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-47	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 1.46- 1.56 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 2.16- 2.21 (overlap, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.93 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.39- 7.46(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9 (s, 1H)
BA-48	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 2.55 (t, 4H), 2.94 (t, 4H), 3.75 (s, 2H), 7.39- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-49	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 1.25 (t, 3H), 2.53 (t, 4H), 3.52 (t, 4H), 3.77 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8 (d, <i>J</i> =

화합물 번호	NMR
	6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-50	(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz), 2.31 (s, 3H), 2.51 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 3.77 (s, 2H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-51	1H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.1 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 4 H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 4.06 ppm (s, 2 H);
BA-52	1H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 9.58 (s, 1 H), 8.52 (d, J=6.8 Hz, 1 H, 7.75 (s, 1 H), 7.54-7.68 (m, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.47 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 6 H), 1.01 ppm (t, J=7.2 Hz, 3 H);

[0725]

[0726] 본 발명의 방법들은 조성물 및 제형을 병행 예시한다. 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 투여함을 포함한다. 본 발명은 또한 포스포다이에스테라제 4를 억제하는 방법을 제공한다.

[0727] PDE4 효소에 대한 시험관 내 분석.

[0728] PDE4 효소의 시험관 내 활성 및 본 발명에 개시된 치료제들의 시험관 내 효능을 실시간, 효소-커플링된 분광광도측정 분석을 사용하여 측정하였다. 3 개의 상이한 커플링 효소를 사용함으로써, 상기 PDE4 반응의 생성물을 환원된 형태  $\beta$ -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드(NADH)의 산화와 커플링시키며, 상기 소산(dissipation)을 340 nm에서 분광광도측정에 의해 모니터할 수 있다.

[0729] 분석 설명.

[0730] 50 mM 트리스, pH 8.0, 16 mM MgCl<sub>2</sub> 및 80 mM KCl을 함유하는 완충제 A를 제조하고 실온에서 보관한다. 50 mM 트리스, pH 8.0을 함유하는 완충제 B를 제조하고 실온에서 보관한다. 하기 시약들의 모액을 완충제 B 중에서 제조하고 -20 °C에서 보관한다: 아데노신-5'-트라이포스페이트(ATP), 사이클릭 아데노신-5'-모노포스페이트(cAMP), 포스포에놀피루베이트(PEP) 및 NADH. 완충제 A, 트라이클로로에틸포스핀(TCEP), ATP, PEP, NADH, 미오카나제(MK), 피루베이트 키나제(PK), 락테이트 데하이드로게나제(LDH) 및 PDE4를 20 μl의 최종 부피(이는 단일의 96-웰 분석 플레이트에 충분하다)로 혼합함으로써 분석 혼합물을 제조한다. 1:1 DMSO/H<sub>2</sub>O 혼합물 중의 분석 혼합물(180 μl) 및 시험 제품(10 μl)을 실온에서 10 분간 예비 배양한다. cAMP(10 μl)의 첨가에 의해 효소 반응을 개시시킨다. 상기 분석물(200 μl/웰) 중의 모든 성분들의 최종 농도는 하기와 같다: 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 5 mM TCEP, 2.5% DMSO, 0.4 mM NADH, 1 mM PEP, 0.04 mM ATP, 5 단위 MK, 1 단위 PK, 1 단위 LDH 및 적합한 양의 PDE4. 340 nm에서 흡광도를 측정할 수 있는 플레이트 판독기에서 반응 진행 곡선을 모니터한다. 340 nm에서 흡광도의 감소는 NADH의 산화에 기인한다. 시험 제품을 함유하는 양성 대조군 및 시험 제품 및 cAMP를 함유하지 않는 음성 대조군을 모든 분석 플레이트에 포함시킨다. 상기 진행 곡선의 선형 부분의 기울기로부터 반응 속도를 측정한다. 모든 데이터를 대조군에 대해 퍼센트 표준화하고 억제 퍼센트로서 제공한다.

[0731] 화합물 BB-01, BB-02, BB-03, BB-04, BB-05, BB-08, BB-09는 인간 PDE4D 및 PDE4B 이소자임에 대해 IC<sub>50</sub><5 μM 을 주었다.

[0732] 본 발명에 개시된 PDE4 억제제들의 활성을 또한, 세파덱스 자극 후 인간 전혈 중의 류코트리엔 E4(LTE4)를 측정하는 생체 외 분석을 사용하여 측정할 수 있다. 본 발명 치료제들의 소염 활성은 인간 전혈 중의 세파덱스 비드 자극된 LTE4 생성에 의해 측정된 바와 같은 호산구 활성화의 억제에 의해 입증된다. 각각의 샘플에 대해서, 356 μl의 해파린 처리된 인간 전혈(진공 채혈 판 #6480)을 96 웰 플레이트의 웰들에 가한다. 이어서 4 μl의 일련의 화합물 희석물들(DMSO 중의)을 3 회 중복하여 가하고, 혼탁액을 혼합하고 37 °C에서 15 분간 서서히 진탕하면서 배양한다. 그 후에, 40 μl의 세파덱스 G-15 비드(Sigma-Aldrich, Sweden)를 첨가하여 혈액 샘플을 자극 한다. 상기 비드를 PBS에 예비 용해시킨다(0.16 g/ml PBS). 혼합 후에, 상기 혼탁액을 37 °C에서 90 분간 배

양한다. 이어서 8  $\mu\text{l}$ 의 15% EDTA/PBS를 각 샘플에 가하고, 혼합하고, 플레이트를 115 x g에서 21 °C에서 5 분간 원심분리시키고 상등액을 취한다. 각각의 플레이트에서, 화합물 용액 대신에 DMSO를 함유하는 10 개의 양성 대조군 및 10 개의 음성 대조군을 사용한다. 상기 양성 대조군은 상기 샘플에 대해 개시된 바와 같이 세파텍스로 자극되고, 상기 음성 대조군에서는(자극되지 않음) 세파텍스 용액 대신 PBS를 사용한다. 생성되는 혈장 샘플 중의 LTE<sub>4</sub> 수준을 제조자의 지시에 따라 상업적인 효소-결합된 면역분석(Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI)을 사용하여 측정한다.