



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월06일  
(11) 등록번호 10-0827470  
(24) 등록일자 2008년04월28일

- (51) Int. Cl.  
C07D 401/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2004-7016508  
(22) 출원일자 2004년10월15일  
심사청구일자 2005년01월31일  
번역문제출일자 2004년10월15일
- (65) 공개번호 10-2004-0099445  
(43) 공개일자 2004년11월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/011672  
국제출원일자 2003년04월16일  
(87) 국제공개번호 WO 2003/088967  
국제공개일자 2003년10월30일
- (30) 우선권주장  
60/373,731 2002년04월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
미국특허 제6211199호(2001. 4. 3.)\*  
유럽공개특허 제580541호(1994. 1. 26.)\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
쉐링 코포레이션  
미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로 드 2000
- (72) 발명자  
쥬잉베이  
미국 뉴저지 08820 에디슨 사이더 로드 509  
아슬라니안로버트쥬.  
미국 뉴저지 07866 록커웨이 필립 드라이브 144  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
박병석, 서장찬, 최재철

전체 청구항 수 : 총 16 항

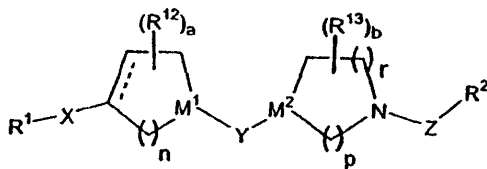
심사관 : 김은희

(54) 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제로서 유용한(1-4-피페리디닐)벤즈이미다졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제에 관한 것이다

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R<sup>1</sup>은 임의 치환된 벤즈이미다졸릴 또는 이의 유도체이고;

R<sup>2</sup>는 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며;

M<sup>1</sup> 및 M<sup>2</sup>는 C(R<sup>3</sup>) 또는 N이고;

Q는 -N(R<sup>8</sup>)-, -S- 또는 -O-이며;

나머지 라디칼은 명세서에서 정의한 바와 같다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 화학식 I의 화합물을 사용하여, 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응 및 울혈(예: 코 울혈)과 같은 각종 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 배합된 화학식 I의 화합물을 사용하여 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**벨린마이클와이.**

미국 뉴저지 08822 플레밍톤 헨드릭 로드 14

**보이스크리스트퍼더블류.**

미국 뉴저지 08822 플레밍톤 본넬 스트리트 71

**카오지안후아**

미국 뉴저지 08820 에디슨 웨스트 로커스트 애브뉴 252

**코즐로브스키조셉에이.**

미국 뉴저지 08543 프린스턴 피.오.박스 7391

**맨지아라시나피트로**

미국 뉴욕 10952 몬시 몬클레어 애브뉴 4

**맥코믹케빈디.**

미국 뉴저지 07920 베스킹 릿지 브룩필드 로드 15

**무타히망지더블류.**

미국 뉴저지 07050 오렌지 버클리 애브뉴 532

**로젠블룸스튜어트비.**

미국 뉴저지 07052 웨스트 오렌지 쉐븐 테라스 16

**쉬이닝-양**

미국 뉴저지 07006 노쓰 칼드웰 메이플 드라이브 1

**솔로몬다니엘엠.**

미국 뉴저지 08817 에디슨 마샬 드라이브 9

**툼윙씨.**

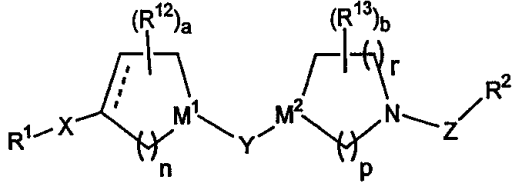
미국 뉴저지 07009 세다 그로브 세다 그로브 파크 웨이 133

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

점선은 존재하거나 부재할 수 있고, 점선이 존재하는 경우에는 환 내에서 이중 결합을 형성하고;

a는 0 내지 2이며;

b는 0 또는 1이고;

n은 2이며;

p는 2이고;

r은 1이며;

M<sup>1</sup>은 N이고;

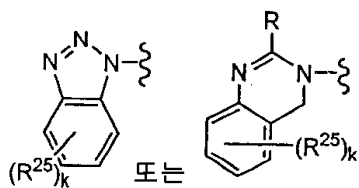
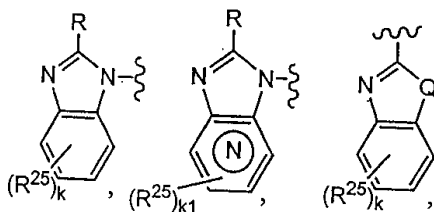
M<sup>2</sup>는 C(R<sup>3</sup>)이며;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌이거나, 또는 존재하거나 부재할 수 있으며, X가 부재하는 경우, 라디칼 R<sup>1</sup>은 환의 탄소원자에 직접 결합되고;

Y는 -C(O)-이며;

Z는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 또는 -SO<sub>2</sub>-이거나, 또는 존재하거나 부재할 수 있고, Z가 부재하는 경우, 라디칼 R<sup>2</sup>는 환의 질소원자에 직접 결합되며;

R<sup>1</sup>은



이고;

여기서,  $\textcircled{N}$  은 4개의 융합되지 않은 탄소원자들 중의 어느 하나 대신에 하나의 질소원자를 나타내고;

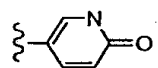
Q는  $-N(R^8)-$ ,  $-S-$  또는  $-O-$ 이며;

k는 0, 1 또는 2이고;

k1은 0이며;

R은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬-,  $C_1-C_6$  알콕시, ( $C_1-C_6$ )알콕시-( $C_1-C_6$ )알킬-, ( $C_1-C_6$ )-알콕시-( $C_1-C_6$ )알콕시, 아릴( $C_1-C_6$ )알킬-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬-옥시-, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-옥시-, 헤테로사이클로알킬-( $C_1-C_6$ )알콕시,  $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 알킬-,  $-N(R^{30})(R^{31})$ ,  $-NH-(C_1-C_6)$ 알킬- $O-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, 할로( $C_1-C_6$ )알킬- $S(O)_{0-2}-$ ,  $N(R^{30})(R^{31})-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_{0-2}-$  또는 벤조일이고, 여기서 아릴, 아릴( $C_1-C_6$ )알킬-, 아릴옥시 또는 헤테로아릴 그룹은 치환되지 않거나, 또는  $-OH$ , 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N$ -아제티디닐,  $-N$ -피페리디닐,  $-N$ -피롤리디닐,  $-N$ -피페라지닐,  $-N$ -모르폴리닐,  $-아릴(C_1-C_6)$ 알킬- $O-$  및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고, 여기서 페닐 그룹은  $C_1-C_6$  알킬, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  및  $-O-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있거나; 또는 페닐 그룹상의 2개의 인접한 치환되지 않은 탄소원자는  $-OCH_2O-$  또는  $-O(CH_2)_2O-$  그룹과 함께 결합될 수 있으며; 여기서, 아릴( $C_1-C_6$ )알킬- $O-$  그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_6$  알콕시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6)$  알킬,  $-N(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ ,  $-COOH$ ,  $-COO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-COO$ -아릴, 및  $-NO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서  $-COO$ -아릴 그룹의 아릴 잔기는 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환될 수 있고; 여기서 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-옥시-, 헤테로사이클로알킬-( $C_1-C_6$ )알콕시- 그룹은 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로,  $C_1-C_6$ 알킬, 및  $-C(O)N(R^{29})$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있거나, 또는 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-옥시-, 헤테로사이클로알킬-( $C_1-C_6$ )알콕시- 그룹은  $-C(O)-$  그룹으로 치환된 이의 환 탄소원자들 중의 1개 또는 2개를 지닐 수 있으며;

$R^2$ 는 N 또는 N-O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로아릴 환이며, 나머지 환 원자들은 탄소이고; 5원 헤테로아릴 환은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 가지며, 나머지 환 원자들은 탄소; 퀴놀릴; 아릴; 헤테로사이클로아킬; ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬; 또는



이고; 여기서, 6원 헤테로아릴 환 또는 5원 헤테로아릴 환은 치환되지 않거나, 또는 할로젠,  $C_1-C_6$ 알킬-,  $C_1-C_6$ 알콕시-,  $C_1-C_6$ 알킬티오,  $-CF_3$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CH_2-NR^4R^5$ ,  $-NHSO_2(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(SO_2(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되며; 여기서, 퀴놀릴 또는 아릴 그룹은 치환되지 않거나, 또는  $-OH$ , 할로젠,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N$ -아제티디닐,  $-N$ -피롤리디닐,  $-N$ -피페리디닐,  $-N$ -피페라지닐,  $-N$ -모르폴리닐, 아릴( $C_1-C_6$ )알킬- $O-$  및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 페닐 그룹은  $C_1-C_6$ 알킬, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  및  $-O-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있거나; 또는 페닐 그룹상의 2개의 인접한 치환되지 않은 탄소원자는  $-OCH_2O-$  또는  $-O(CH_2)_2O-$  그룹과 결합될 수 있으며; 여기서, 아릴( $C_1-C_6$ )알킬- $O-$  그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_6$  알콕시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6)$  알킬,  $-N(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ ,  $-COOH$ ,  $-COO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-COO$ -아릴, 및  $-NO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고; 여기서,  $-COO$ -아릴 그룹의 아릴 잔기는 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환될 수 있고;

$R^3$ 은 H, 할로젠, -OH, -아릴 또는 -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

$R^4$ 는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, 및 -헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서 아릴 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 그룹은 치환되지 않거나, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있거나, 또는  $R^4$ 와  $R^5$ 는, 이들이 부착되는 질소와 함께, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 환을 형성하고;

$R^5$ 는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)H, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)-아릴, -C(O)<sub>2</sub>H, -C(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)<sub>2</sub>-아릴, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -C(O)NH-아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-SO<sub>2</sub>-, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-SO<sub>2</sub>-NH-이고, 여기서 아릴 그룹은 치환되지 않거나, 또는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실, 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되며,  $R^5$ 가 -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>인 경우, 두개의 R<sup>20</sup> 그룹은, 이들이 결합되는 질소와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

$R^8$ 은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 헤테로사이클로알킬, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>2</sub>-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 그룹은 치환되지 않거나, 또는 -OH, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N-아제티디닐, -N-피롤리디닐, -N-피페리디닐, -N-피페라지닐, -N-모르폴리닐, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-O- 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 페닐 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있거나; 페닐 그룹상의 2개의 인접한 치환되지 않은 탄소원자는 -OCH<sub>2</sub>O- 또는 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- 그룹과 결합될 수 있으며; 여기서 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-O- 그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 페녹시, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -COOH, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -COO-아릴, 및 -NO로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, -COO-아릴 그룹의 아릴 잔기는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실, 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환될 수 있으며; 여기서 헤테로사이클로알킬 그룹은 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬) 또는 -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 -C(O)- 그룹으로 치환된 이의 환 탄소원자 1개 또는 2개를 지닐 수 있으며;

$R^{12}$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

$R^{13}$ 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 하이드록실로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 2개의  $R^{13}$  치환체는 하나의 환 탄소로부터 다른 인접하지 않은 환 탄소에까지 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 브릿지를 형성하고;

각각의  $R^{25}$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-C(O)-, 아릴-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)-C(O)-, N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>0-2</sub>-, 할로-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 할로-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-이며;

$R^{30}$ 은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, 또는 아릴이며, 여기서 아릴 그룹은 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 페녹시, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -COOH, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬,

-COO-아릴, 및 -NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 -COO-아릴 그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되며;

R<sup>31</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-C(O)-, N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>2</sub>- 또는 아릴-S(O)<sub>2</sub>-이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴-(SO)<sub>2</sub>- 그룹은 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 페녹시, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -COOH, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -COO-아릴, 및 -NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 -COO-아릴 그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되거나; 또는

R<sup>30</sup>과 R<sup>31</sup>은 함께 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-SO<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(아릴)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-을 형성하며, 이들이 결합되는 질소와 함께 환을 형성하고, 여기서 아릴 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)- 그룹은 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 페녹시, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -COOH, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -COO-아릴, 및 -NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 -COO-아릴 그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되며;

단, 헤테로사이클로알킬 중의 알킬은 직쇄 또는 측쇄를 나타내며 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하며; 아릴알킬의 아릴 부위를 포함하는 아릴은 6 내지 14개의 탄소원자를 포함하는 카보사이클릭 그룹을 나타내며; 헤테로아릴은, 달리 나타내지 않는 한, O, S 또는 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며, 탄소수 2 내지 4의 헤테로사이클릭 그룹을 가지며;

단, 위에서 나타낸 정의들 중에서, 아릴은 페닐로 한정되며, 아릴옥시는 O-페닐로 한정된다.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

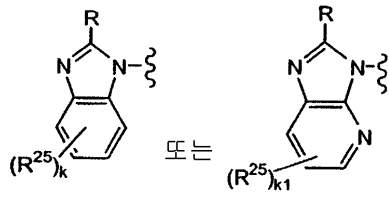
**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

청구항 10



제1항에 있어서,  $R^1$ 이

인 화합물.

청구항 11

삭제

청구항 12

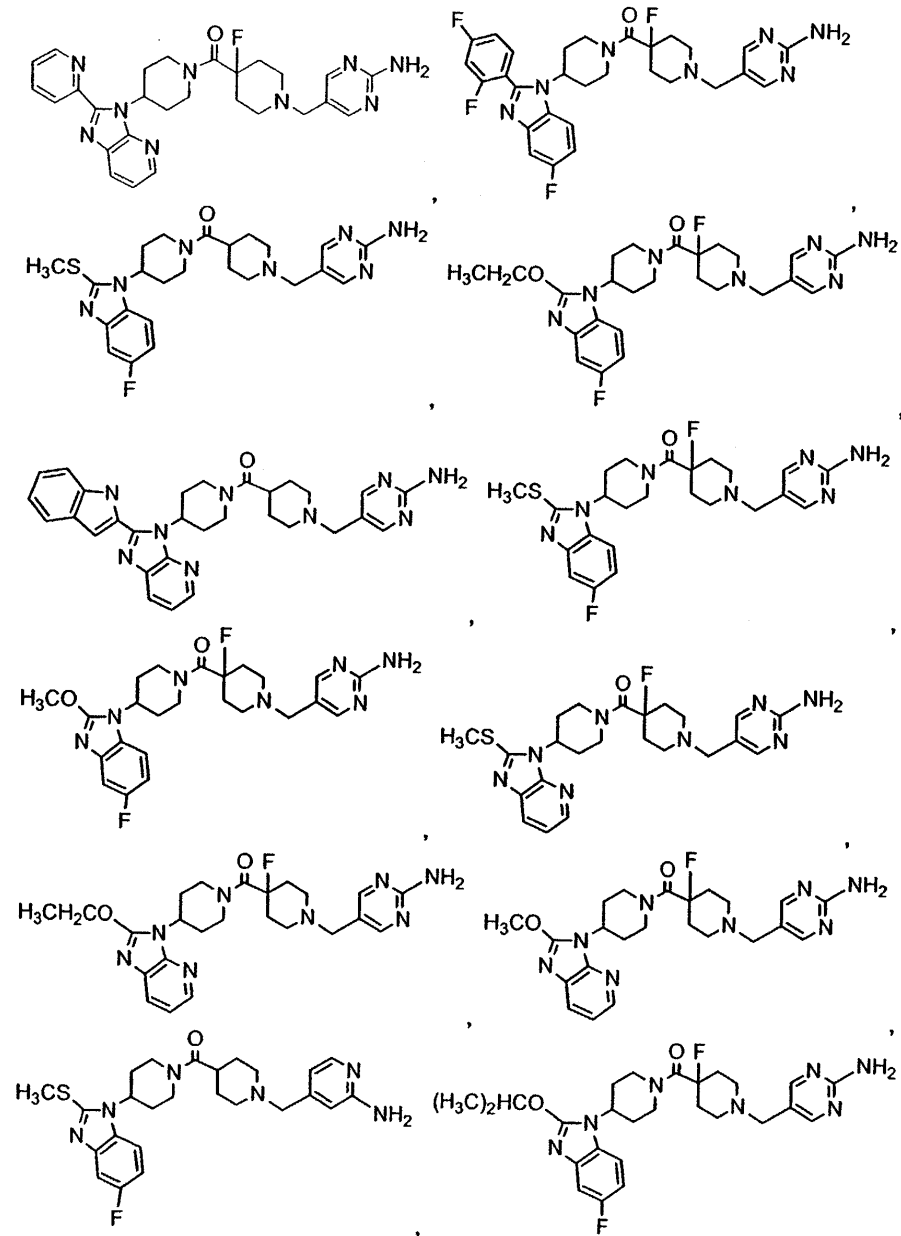
삭제

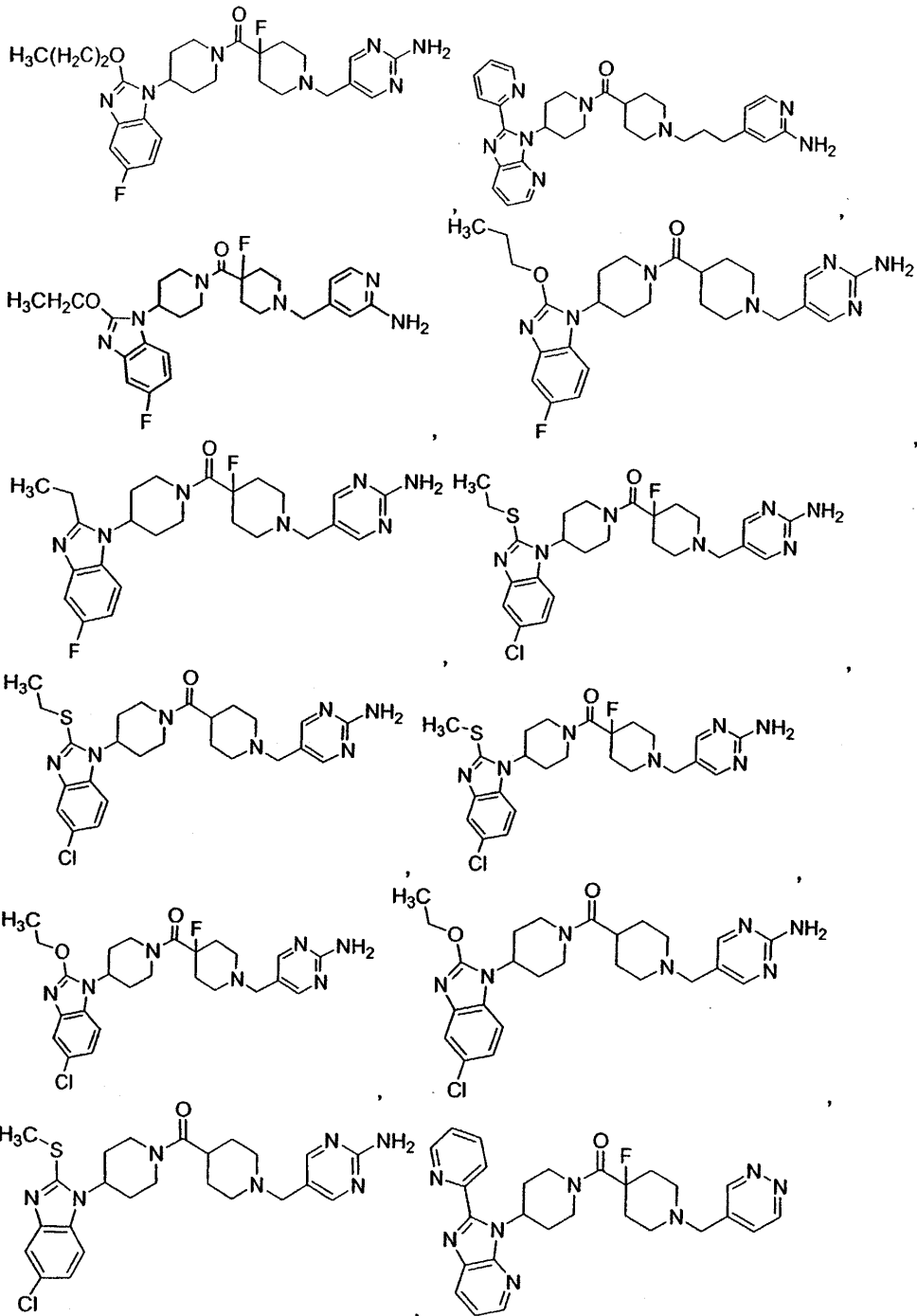
청구항 13

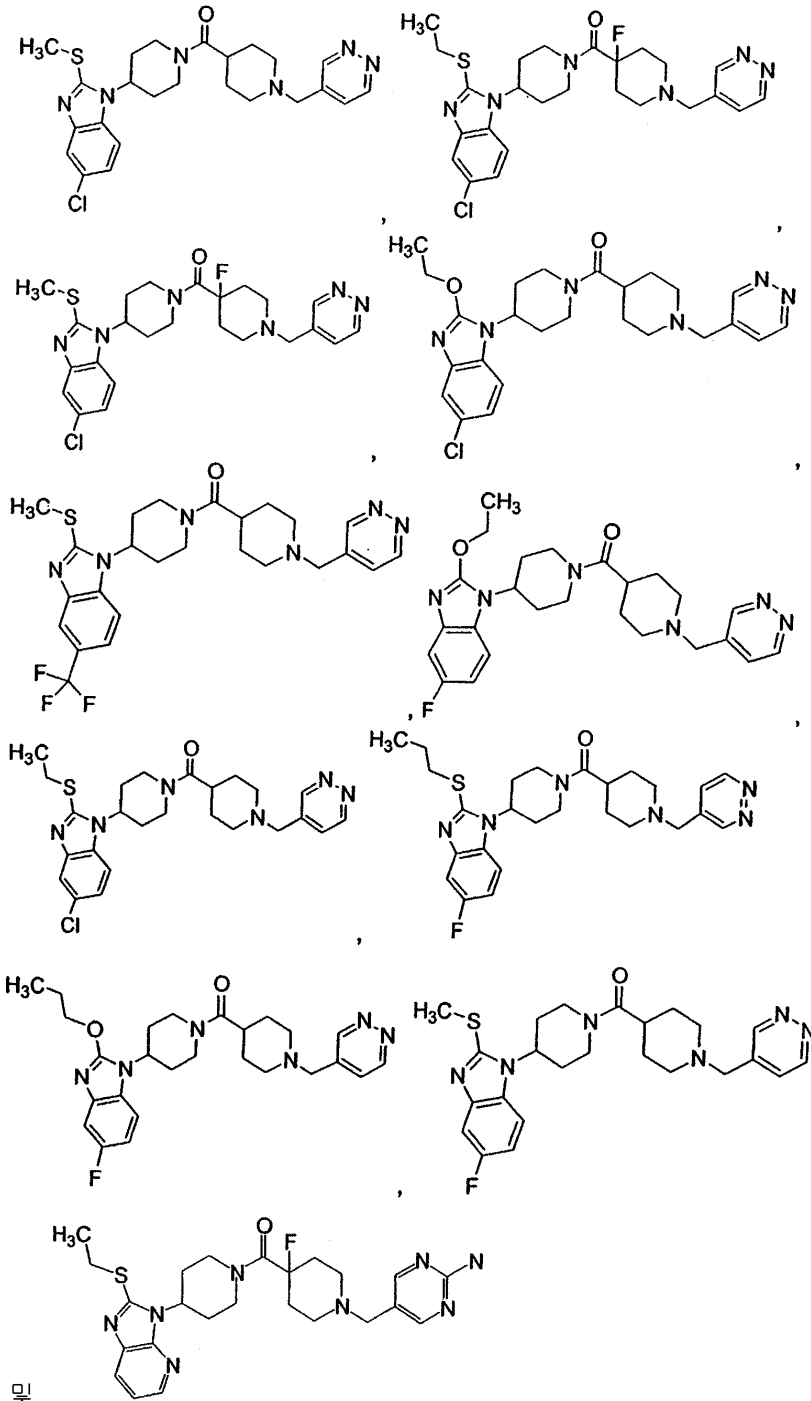
삭제

청구항 14

제1항에 있어서, 화학식







로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물.

**청구항 15**

유효량의 제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 비만 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

제15항에 있어서, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이클로헵타딘, 카르비녹사민, 데스카르보에톡시로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 디메티텐, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 팩소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜,

로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴, 노라스테미졸, 피쿠마스트, 피릴라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리켈렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 및 트리프롤리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 화합물 유효량을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

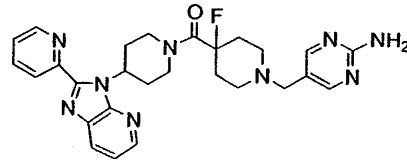
**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**



제14항에 있어서, 화학식

인 화합물.

**청구항 21**

제1항에 있어서, M<sup>1</sup>이 N이고, a가 0이고, n이 2이며, 점선이 존재하지 않는 화합물.

**청구항 22**

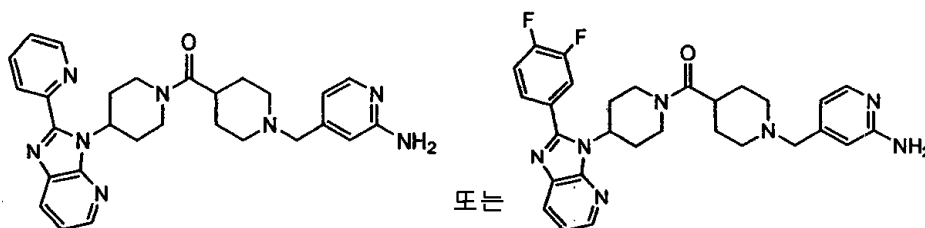
제1항에 있어서, Z가 직쇄 또는 측쇄의 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌인 화합물.

**청구항 23**

제10항에 있어서, R이 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬티오, 헤테로아릴 또는 아릴이고; k는 0 또는 1이고, 여기서 아릴 그룹은 치환되지 않거나, 또는 -OH, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N-아제티디닐, -N-피롤리디닐, -N-피페리디닐, -N-피페라지닐, -N-모르폴리닐, -아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-O- 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 페닐 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있거나; 또는 페닐 그룹상의 2개의 인접한 치환되지 않은 탄소원자는 -OCH<sub>2</sub>O- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- 그룹과 함께 결합될 수 있으며; 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-O- 그룹의 아릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 페녹시, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>2</sub>, -COOH, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -COO-아릴, 및 -NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기서 -COO-아릴 그룹의 아릴 잔기는 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환될 수 있으며; 단, 헤테로아릴은 벤젠 환과 융합되지 않거나 융합될 수 있는 5원 또는 6원 헤테로아릴을 나타내고, 아릴은 페닐을 나타내는 화합물.

**청구항 24**

다음 구조식을 갖는 화합물:



**청구항 25**

유효량의 제24항의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 비만 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이클로헵타딘, 카르비녹사민, 데스카르보에톡시로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 디메티덴, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 펙소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜, 로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴, 노라스테미졸, 피쿠마스트, 피틸라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리펠렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 및 트리프롤리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 화합물 유효량을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 27**

유효량의 제20항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 비만 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이클로헵타딘, 카르비녹사민, 데스카르보에톡시로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 디메티덴, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 펙소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜, 로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴, 노라스테미졸, 피쿠마스트, 피틸라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리펠렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 및 트리프롤리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 화합물 유효량을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

제26항에 있어서, 화합물이 로라타딘 또는 데스카르보에톡시로라타딘인 약제학적 조성물.

**청구항 33**

제28항에 있어서, 화합물이 로라타딘 또는 데스카르보에톡시로라타딘인 약제학적 조성물.

**명세서**

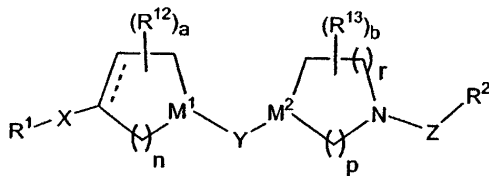
**기술분야**

<1> 본 발명은 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제로서 유용한 신규의 치환된 벤즈이미다졸, 및 이의 아자- 및 디아자-유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 염증 질병, 알레르기 상태 및 중추 신경계 질병을 치료하는데 있어 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 염증 질병 및 알레르기 상태를 치료하기 위한 본 발명의 신규한 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제와 히스타민 H<sub>1</sub> 화합물의 배합물의 용도, 및 본 발명의 하나 이상의 신규한 히스타민 H<sub>3</sub> 길항제 화합물과 하나 이상의 히스타민 H<sub>1</sub> 화합물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<2> 발명의 배경

- <3> 히스타민 수용체, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> 및 H<sub>3</sub>는 잘 정의된 형태들이다. H<sub>1</sub> 수용체는 통상의 항히스타민에 의해 길항되는 반응을 매개(mediation)하는 수용체이다. H<sub>1</sub> 수용체는 예를 들면, 회장, 피부 및 사람과 기타 포유동물의 기관지 평활근에 존재한다. H<sub>2</sub> 수용체 매개된 반응을 통해, 히스타민은 포유동물에서 위산 분비 및 분리된 포유동물 심방에서 심박수변동 효과를 자극한다.
- <4> H<sub>3</sub> 수용체 부위는 교감 신경에서 발견되며, 여기서, 이들은 교감 신경전달을 조절하고 교감신경계의 조절하에 각종의 말단 기관 반응을 약화시킨다. 구체적으로는, 히스타민에 의한 H<sub>3</sub> 수용체 활성화는 혈관 내성 및 혈관 용량에 대한 노르에피네프린 유출을 약화시켜 혈관확장을 유발한다.
- <5> 이미다졸 H<sub>3</sub> 수용체 길항제는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 더욱 최근에, 비-이미다졸 H<sub>3</sub> 수용체 길항제가 2001년 10월 15일 출원된 제PCT US01/32151호 및 2001년 3월 13일 출원된 미국 가출원 제60/275,417호에 개재되어 있다.
- <6> 미국 특허 제5,869,479호는 하나 이상의 히스타민 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 하나 이상의 히스타민 H<sub>3</sub> 수용체 길항제의 배합물을 사용하는, 알레르기성 비염 증상 치료용 조성물을 기술하고 있다.
- <7> 발명의 요약
- <8> 본 발명은 신규한 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물을 제공한다:

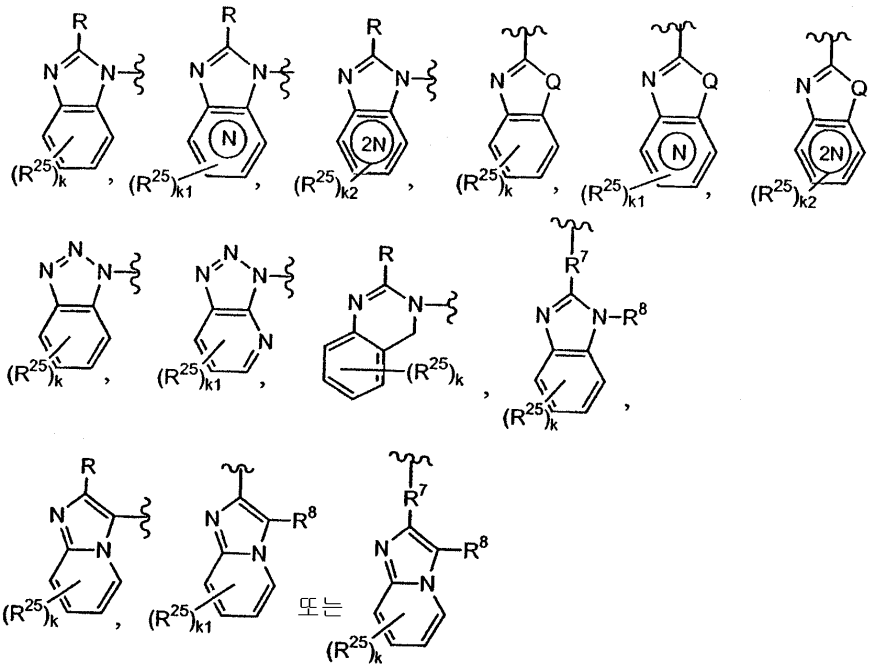
**화학식 I**



- <9>
- <10> 상기 화학식 I에서,
- <11> 점선은 임의의 이중결합을 나타내고;
- <12> a는 0 내지 2이며;
- <13> b는 0 내지 2이고;
- <14> n은 1, 2 또는 3이며;
- <15> p는 1, 2 또는 3이고;
- <16> r은 0, 1, 2 또는 3이며;
- <17> 단, M<sup>2</sup>가 N인 경우, p는 1이 아니고; r이 0인 경우, M<sup>2</sup>는 C(R<sup>3</sup>)이며; p와 r의 합은 1 내지 4이고;
- <18> M<sup>1</sup>은 C(R<sup>3</sup>) 또는 N이며;
- <19> M<sup>2</sup>는 C(R<sup>3</sup>) 또는 N이고;
- <20> X는 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌이며;
- <21> Y는 -C(O)-, -C(S)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)-, -NH-C(=N-CN)- 또는 -C(=N-CN)-NH-이고; 단, M<sup>1</sup>이 N인 경우, Y는 -NR<sup>4</sup>C(O)- 또는 -NH-C(=N-CN)-가 아니고; M<sup>2</sup>가 N인 경우, Y는 -C(O)NR<sup>4</sup>- 또는 -C(=N-CN)-NH-가 아니며; Y가 -N(R<sup>4</sup>)-인 경우, M<sup>1</sup>은 CH이고 M<sup>2</sup>는 C(R<sup>3</sup>)이며;
- <22> q는 1 내지 5이고, 단, M<sup>1</sup> 및 M<sup>2</sup>가 둘 다 N인 경우, q는 2 내지 5이고;

<23> Z는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌, -C(O)-, -CH(CN)-, -SO<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>4</sup>-이며 ;

<24> R<sup>1</sup>은



<25> 이고;

<26> 삭제

<27> Q는 -N(R<sup>8</sup>)-, -S- 또는 -O-이며;

<28> k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

<29> k1은 0, 1, 2 또는 3이며;

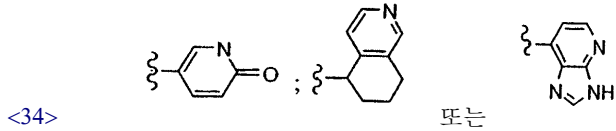
<30> k2는 0, 1 또는 2이고;

<31> R은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-SO<sub>0-2</sub>, R<sup>32</sup>-아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-, R<sup>32</sup>-아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, R<sup>32</sup>-아릴, R<sup>32</sup>-아릴옥시, R<sup>32</sup>-헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬-옥시-, R<sup>37</sup>-헤테로사이클로알킬, R<sup>37</sup>-헤테로사이클로알킬-옥시-, R<sup>37</sup>-헤테로사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, -N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>), -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -NHC(O)NH(R<sup>29</sup>); R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-2</sub>-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>0-2</sub>-, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>0-2</sub>- 또는 벤조일이며;

<32> R<sup>8</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, R<sup>32</sup>-아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, R<sup>32</sup>-아릴, R<sup>32</sup>-헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, R<sup>37</sup>-헤테로사이클로알킬, N(R<sup>30</sup>)(R<sup>31</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>2</sub>-, R<sup>29</sup>-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-, 또는 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-S(O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-이고;

<33> R<sup>2</sup>는 N 또는 N-O 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자와 나머지 환 원자로서 탄소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 환; N, O 또는 S 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자와 나머지 환 원자로서 탄소 원자를 갖는 5원 헤테로아릴 환; R<sup>32</sup>-퀴놀릴; R<sup>32</sup>-아릴; 헤테로사이클로알킬; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 수소; 티아나프테닐;



의해 임의로 치환되고;

<35> 삭제

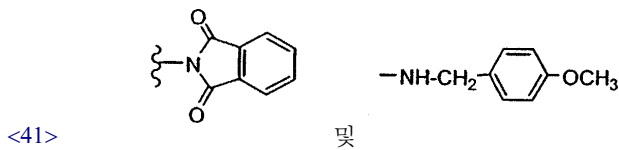
<36> R<sup>3</sup>은 H, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 또는 -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

<37> R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, R<sup>33</sup>-아릴, R<sup>33</sup>-아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 R<sup>32</sup>-헤테로아릴로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

<38> R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-SO<sub>2</sub>- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬-SO<sub>2</sub>-NH-이거나;

<39> R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는, 이들이 부착된 질소와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 환을 형성하고;

<40> R<sup>6</sup>은 -OH, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>4,5</sup>, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4,5</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, 페닐, R<sup>33</sup>-페닐, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,



<42> R<sup>7</sup>은 -N(R<sup>29</sup>)-, -O- 또는 -S(O)<sub>0-2</sub>-이고;

<43> R<sup>12</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 및 플루오로로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며, 단, R<sup>12</sup>가 하이드록시 또는 플루오로인 경우, R<sup>12</sup>는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합하지 않거나, 2개의 R<sup>12</sup> 치환체는 하나의 환 탄소 원자로부터 다른 인접하지 않은 환 탄소 원자에까지 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 브릿지(bridge)를 형성하거나, R<sup>12</sup>는 =O이며;

<44> R<sup>13</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 및 플루오로로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 단, R<sup>13</sup>이 하이드록시 또는 플루오로인 경우, R<sup>13</sup>은 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합하지 않거나, 2개의 R<sup>13</sup> 치환체는 하나의 환 탄소 원자로부터 다른 인접하지 않은 환 탄소 원자에까지 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 브릿지를 형성하거나, R<sup>13</sup>은 =O이고;

<45> R<sup>20</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, 아릴 그룹은 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 하이드록실 또는 메톡시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환되거나, 2개의 R<sup>20</sup> 그룹이 존재하는 경우, 당해 2개의 R<sup>20</sup> 그룹은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

<46> R<sup>22</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>34</sup>-아릴 또는 헤테로사이클로알킬이며;

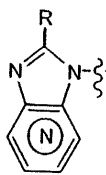
- <47>  $R^{24}$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-SO_2R^{22}$  또는  $R^{34}$ -아릴이고;
- <48>  $R^{25}$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  알콕시,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)-$ , 아릴- $C(O)-$ ,  $-C(O)OR^{29}$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-S(O)_{1-2}-$ ,  $R^{22}-S(O)_{0-2}-$ , 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬- 또는 할로- $(C_1-C_6)$ 알콕시- $(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- <49>  $R^{29}$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{35}$ -아릴 또는  $R^{35}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬-이고;
- <50>  $R^{30}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬-,  $R^{35}$ -아릴 또는  $R^{35}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- <51>  $R^{31}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬-,  $R^{35}$ -아릴,  $R^{35}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬-,  $R^{35}$ -헤테로아릴,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)-$ ,  $R^{35}$ -아릴- $C(O)-$ ,  $N(R^4)(R^5)-C(O)-$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2-$  또는  $R^{35}$ -아릴- $S(O)_2-$ 이거나;  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 함께  $-(CH_2)_{4-5}-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  또는  $-(CH_2)_2-N(R^{38})-(CH_2)_2-$ 이고 이들이 결합된 질소 원자와 함께 환을 형성하고;
- <52>  $R^{32}$ 는 H,  $-OH$ , 할로젠,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $R^{35}$ -아릴- $O-$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-NR^{39}R^{40}$ , 페닐,  $R^{33}$ -페닐,  $NO_2$ ,  $-CO_2R^{39}$ ,  $-CON(R^{39})_2$ ,  $-S(O)_2R^{22}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{22}$ ,  $-CN$ , 하이드록시- $(C_1-C_6)$ 알킬-,  $-OCH_2CH_2OR^{22}$  및  $R^{35}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬- $O-$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이거나, 인접한 탄소 원자상의 2개의  $R^{32}$  그룹은 함께  $-OCH_2O-$  또는  $-O(CH_2)_2O-$  그룹을 형성하며;
- <53>  $R^{33}$ 은  $C_1-C_6$  알킬, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  및  $-O-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;
- <54>  $R^{34}$ 는 H, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OH$  및  $-OCH_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이며;
- <55>  $R^{35}$ 는 수소, 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_6$  알콕시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-N(R^{36})_2$ ,  $-COOR^{20}$  및  $-NO_2$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고;
- <56>  $R^{36}$ 은 H 및  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;
- <57>  $R^{37}$ 은 수소, 할로,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_6$  알콕시, 페녹시,  $-CF_3$ ,  $-N(R^{36})_2$ ,  $-COOR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{29})_2$  및  $-NO_2$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이거나,  $R^{37}$ 은 1개 또는 2개의  $=O$  그룹이고;
- <58>  $R^{38}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{35}$ -아릴,  $R^{35}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬-,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $SO_2$  또는 할로- $(C_1-C_6)$ 알킬- $SO_2-$ 이며;
- <59>  $R^{39}$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $(C_3-C_6)$ 사이클로알킬- $(C_1-C_6)$ 알킬,  $R^{33}$ -아릴,  $R^{33}$ -아릴- $(C_1-C_6)$ 알킬 및  $R^{32}$ -헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <60>  $R^{40}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)_2R^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬- $SO_2-$  또는  $(C_1-C_6)$ 알킬- $SO_2-NH-$ 이거나;
- <61>  $R^{39}$  및  $R^{40}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 환을 형성한다.
- <62> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

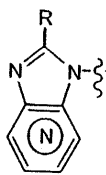
- <63> 본 발명은 또한 알레르기, 알레르기-유도된 기도(예: 상부 기도) 반응, 울혈(예: 코 울혈), 저혈압, 심혈관 질병, GI 관의 질병, 위장관의 고 운동성, 저 운동성 및 산 분비, 비만, 수면병(예: 과다수면, 졸림 및 발작수면), 중추 신경계의 장애, 주의력 결핍 과다활동 질병(ADHD), 중추 신경계의 고활성 및 저활성(예를 들면, 초조 및 우울증) 및/또는 기타 CNS 장애(예: 알츠하이머 병, 정신분열병 및 편두통)의 치료가 요구되는 환자(예를 들면, 사람과 같은 포유동물)에게 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하여, 상기 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- <64> 본 발명의 화합물은 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응 및/또는 울혈을 치료하는데 특히 유용하다.
- <65> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 H<sub>1</sub> 수용체 길항제의 배합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <66> 본 발명은 또한 알레르기, 알레르기-유도된 기도(예: 상부 기도) 반응 및/또는 울혈(예: 코 울혈)의 치료가 요구되는 환자(예: 사람과 같은 포유동물)에게 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 H<sub>1</sub> 수용체 길항제의 배합물을 투여함을 포함하는, 상기 질병의 치료방법을 제공한다.
- <67> 단일 포장내에 약제학적 조성물중의 화학식 I의 화합물, 및 약제학적 조성물중의 별도의 H<sub>1</sub> 수용체 길항제를 포함하는 키트(kit)가 또한 고려된다.

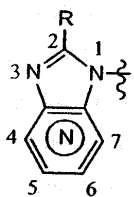
**발명의 상세한 설명**

- <68> 화학식 I의 구조내 라디칼의 바람직한 정의는 다음과 같다:
- <69> R<sup>1</sup>은 바람직하게는 임의 치환된 벤즈이미다졸릴 또는 7-아자벤즈이미다졸릴이고, 여기서, R은 바람직하게는 알킬, 알콕시, 알콕시알콕시, 알킬티오, 헤테로아릴 또는 R<sup>32</sup>-아릴이다. 더욱 바람직하게는 R은 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 피리딜(특히 2-피리딜), 피리미딜, 피라지닐, 푸라닐, 옥사졸릴 또는 R<sup>32</sup>-페닐이다.
- <70> R<sup>25</sup>는 바람직하게는 할로젠 또는 -CF<sub>3</sub>이고 k는 0 또는 1이다.
- <71> R<sup>2</sup>는 바람직하게는 하나의 치환체로 임의 치환된 6원 헤테로아릴 환이다. 더욱 바람직하게는 R<sup>2</sup>는 피리미딜, R<sup>6</sup>-피리미딜, 피리딜, R<sup>6</sup>-피리딜 또는 피리다지닐이고, 여기서, R<sup>6</sup>은 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이며, 여기서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐 환을 형성한다. 더욱 바람직하게는 R<sup>6</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.
- <72> X는 바람직하게는 결합이다.
- <73> Y는 바람직하게는 -C(O)-이다.
- <74> Z는 바람직하게는 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다.
- <75> M<sup>1</sup>은 바람직하게는 N이고, a는 바람직하게는 0이고; n은 바람직하게는 2이며, 임의의 이중 결합은 바람직하게는 존재하지 않는다(즉, 하나의 단일 결합이 존재한다).
- <76> M<sup>2</sup>는 바람직하게는 C(R<sup>3</sup>)이고, 여기서, R<sup>3</sup>는 수소 또는 불소이고; b는 바람직하게는 0이며; r은 바람직하게는 1이고; p는 바람직하게는 2이다.
- <77> 본원에 사용된 것으로서, 하기 용어는 달리 제시하지 않는 한 다음 의미를 지닌다:
- <78> 알킬(예를 들면, 아릴알킬 및 알콕시의 알킬 부위 포함)은 직쇄 또는 측쇄 탄소 쇄를 나타내고 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고;
- <79> 알킬렌은 2가의 직쇄 또는 측쇄 알킬 쇄, 예를 들면, 에틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 또는 프로필렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)을 나타내며;

- <80> 할로알킬 및 할로알콕시는 알킬 또는 알콕시 쇄를 나타내고, 여기서, 하나 이상의 수소 원자는 할로겐 원자로 치환되며, 예를 들면,  $-CF_3$ ,  $CF_3CH_2CH_2-$ ,  $CF_3CF_2-$  또는  $CF_3S$ 이고;
- <81> 아릴(아릴알킬의 아릴 부위 포함)은 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하며 하나 이상의 방향족 환(예를 들면, 아릴은 페닐 또는 나프틸 환이다)을 지니는 카보사이클릭 그룹을 나타내며, 여기서, 카보사이클릭 그룹의 모든 이용할 수 있는 치환가능한 탄소 원자는 가능한 부착점인 것으로 의도되며;
- <82> 아릴알킬은 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹에 결합된, 위에서 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 나타내고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 화합물에 결합되며;
- <83> 사이클로알킬은 탄소수 3 내지 6의 포화된 카보사이클릭 환을 나타내고;
- <84> 할로겐(할로)은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타내며;
- <85> 헤테로아릴은 O, S 또는 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 사이클릭 그룹이고, 상기 헤테로 원자는 카보사이클릭 환 구조를 차단하여 충분한 수의 비국지화된 pi 전자를 지님으로써 방향족 특성을 제공하고, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 바람직하게는 2개 내지 14개의 탄소 원자를 함유하고; 예로서 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 푸라자닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아디아졸릴, 티에틸, 푸라닐(푸릴), 피롤릴, 피라졸릴, 피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리딜(예를 들면, 2-, 3-, 또는 4-피리딜), 피리딜 N-옥사이드(예를 들면, 2-, 3- 또는 4-피리딜 N-옥사이드), 트리아지닐, 프테리디닐, 인돌릴(벤조피롤릴), 피리도피라지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 나프티리디닐을 포함하고;  $R^2$ 의 정의속에 포함된 5- 및 6-원 헤테로아릴 그룹은 위에서 나열된 헤테로아릴 그룹에 의해 예시되고; 모든 유용한 치환가능한 탄소 및 질소 원자는 정의된 바와 같이 치환될 수 있으며;
- <86> 헤테로사이클로알킬은 탄소수 3 내지 15, 바람직하게는 4 내지 6의 포화된 카보사이클릭 환을 나타내고; 예로서 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-피페라지닐, 2- 또는 4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3,5-트리티아닐, 펜타메틸렌 설파이드, 피하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 트리메틸렌 옥사이드, 아제티디닐, 1-아자사이클로헵타닐, 1,3-디티아닐, 1,3,5-트리옥사닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-티옥사닐, 1,3,5-헥사하이드로트리아지닐, 티아졸리디닐 및 테트라하이드로피라닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- <87>  $R^{32}$ 의 정의에서, 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 탄소 원자상의 2개의  $R^{32}$  그룹은 함께  $-OCH_2O-$  또는  $-(CH_2)_2O-$  그룹을 형성하는 것으로 일컬어지며, 이는 2개의  $R^{32}$  그룹이 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합된 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 환을 형성함을 의미한다.  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  또는  $R^{37}$ 은 1개 또는 2개의  $=O$  그룹인 것으로 일컬어지는 경우, 이는 환의 동일한 탄소 원자상의 2개의 수소 원자가  $=O$ 로 치환될 수 있음을 의미하며, 이러한 그룹 2개는 환상에 존재할 수 있다.



- <88> 예를 들어, 구조식  에서  $\textcircled{N}$  은 환의 4개의 융합되지 않은 위치, 즉, 하기 나타낸 4, 5, 6 또는 7 위치중의 하나에 위치하는 질소 원자를 나타낸다:



- <89>
- <90> 유사하게,  $\textcircled{2N}$  은 환의 4개의 융합되지 않은 위치중 어느 2개의 위치, 예를 들면, 4 및 6 위치, 4 및 7 위치 또는 5 및 6 위치에 2개의 질소 원자가 위치함을 의미한다.

- <91> 또한, 본원에 사용된 것으로서, "상부 기도"는 일반적으로 상부 호흡계, 즉, 코, 인후 및 관련 구조를 의미한다.
- <92> 또한, 본원에 사용된 것으로서, "유효량"은 일반적으로 치료학적 유효량을 의미한다.
- <93> "환자"는, 가축용도 고려되지만, 포유동물, 통상적으로 사람을 의미한다.
- <94> 환대로 그어진 선은 지시된 결합이 치환가능한 환 탄소 원자중 어느것에 부착될 수 있음을 의미한다.
- <95> 본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체 및 기하 이성체) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세미 혼합물(racemic mixture)을 포함하는 혼합물 형태 둘다의 이러한 이성체 모두를 포함한다. 에놀 형(enol form) 및 토투머(tautomer)도 또한 포함된다.
- <96> 본 발명의 화합물은 히스타민 H<sub>3</sub> 수용체에 대한 리간드이다. 본 발명의 화합물은 또한 H<sub>3</sub> 수용체의 길항제로서 또는 H<sub>3</sub> 길항제로서 기술될 수 있다.
- <97> 본 발명의 화합물은 염기성이며 유기 산 및 무기 산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다. 이러한 염 형성을 위한 적합한 산의 예는 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 다른 무기산 및 카복실산이다. 당해 염은 유리 염기형을 충분한 양의 바람직한 산과 접촉시켜 통상의 방식으로 염을 수득함으로써 제조한다. 유리 염기형은 염을 희석된 수성 수산화나트륨, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적합한 묽은 수성 염기 용액으로 처리함으로써 재생시킬 수 있다. 유기 염기형은 극성 용매속에서의 용해도와 같은 특성의 물리적 특성에 있어 어느정도 이들의 상응하는 염 형과는 상이하나, 이들 염은 한편 본 발명의 목적을 위한 이들의 상응하는 유리 염기형과 동일하다.
- <98> 본 발명의 화합물상의 치환체에 따라서, 본 발명의 화합물은 염기와 염을 형성할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 분자내 카복실산 치환체가 존재하는 경우, 예를 들면, NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, 테트라알킬암모늄 하이드록사이드 등과 같은 무기 및 유기 염기와 함께 염을 형성할 수 있다.
- <99> 화학식 I의 화합물은 비용매화된 형태 및 수화된 형태, 예를 들어, 반수화물을 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위한 비용매화된 형태와 동일하다.
- <100> 본 발명의 화합물은 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 합해질 수 있다(즉, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물속에서 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 합해지거나, 본 발명의 화합물은 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 함께 투여될 수 있다).
- <101> 다수의 화학 물질이 히스타민 H<sub>1</sub> 수용체 길항제 활성을 갖는 것으로 알려져 있으며, 따라서 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 많은 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 에탄올아민, 에틸렌디아민, 알킬아민, 페네티아진 또는 피페리딘으로 분류될 수 있다. 대표적인 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이프로헵타딘, 카르비녹사민, 데스카보에톡실로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 디메티펜, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 궉소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜, 로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴, 노라스테미졸, 피쿠마스트, 피릴라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리켈렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 및 트리프롤리딘을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 다른 화합물도 분리된 기니아 피그(guinea pig) 회장의 히스타민에 대한 수축 반응의 특정 차단을 포함하는 공지된 방법으로 평가하여 H<sub>1</sub> 수용체에서의 활성을 측정할 수 있다(예를 들면, 1998년 2월 19일 공개된 제W098/06394호 참조).
- <102> 당해 분야의 숙련가들은, H<sub>1</sub> 수용체 길항제가 이의 공지된 치료학적 유효 용량으로 사용되거나 H<sub>1</sub> 수용체 길항제가 이의 일반적으로 기술된 용량으로 사용됨을 잘 인지할 것이다.
- <103> 바람직하게는, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이클로헵타딘, 카르비녹사민, 데스카보에톡실로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 디메티펜, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 궉소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜, 로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴,

노라스테미졸, 피쿠마스트, 피릴라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리펠렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 또는 트리프롤리딘중에서 선택된다.

- <104> 더욱 바람직하게는, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 클레마스틴, 카레바스틴, 데스카르보에톡시로라타딘, 디펜하이드라민, 독실라민, 에바스틴, 껍소페나딘, 로라타딘, 레보카바스틴, 미졸라스틴, 노라스테미졸 또는 테르페나딘 중에서 선택된다.
- <105> 가장 바람직하게는, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 아자타딘, 브롬페니라민, 세티리진, 클로르페니라민, 카레바스틴, 데스카르보에톡시로라타딘, 디펜하이드라민, 에바스틴, 껍소페나딘, 로라타딘 또는 노라스테미졸 중에서 선택된다.
- <106> 더욱 더 바람직하게, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 로라타딘, 데스카르보에톡시로라타딘, 껍소페나딘 또는 세티리진 중에서 선택된다. 여전히 더욱 더 바람직하게는, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 로라타딘 또는 데스카르보에톡시로라타딘이다.
- <107> 하나의 바람직한 양태에서, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 로라타딘이다.
- <108> 다른 바람직한 양태에서, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 데스카르보에톡시로라타딘이다.
- <109> 여전히 다른 바람직한 양태에서, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 껍소페나딘이다.
- <110> 여전히 다른 바람직한 양태에서, 상기 H<sub>1</sub> 수용체 길항제는 세티리진이다.
- <111> 바람직하게는, 상기 방법에서, 알레르기-유도된 기도 반응이 치료된다.
- <112> 또한, 바람직하게는, 상기 방법에서, 알레르기가 치료된다.
- <113> 또한 바람직하게는, 상기 방법에서, 코 울혈이 치료된다.
- <114> 본 발명의 H<sub>3</sub> 길항제(화학식 I의 화합물)의 배합물이 H<sub>1</sub> 길항제와 함께 투여되는 본 발명의 방법에서, 당해 길항제들은 동시에 또는 순차적으로 투여(우선 하나를 투여한 다음 일정 시간에 걸쳐 다른 것을 투여)할 수 있다. 일반적으로, 당해 길항제가 순차적으로 투여되는 경우, 본 발명의 H<sub>3</sub> 길항제(화학식 I의 화합물)가 우선 투여된다.
- <115> 본 발명의 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 명백한 다수의 방식으로 제조할 수 있다. 바람직한 방법은 본원에 기술된 일반적인 합성 공정을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 당해 분야의 숙련가는, 하나의 경로가 부속 치환체의 선택에 따라 최적화될 것을 인지할 것이다. 추가로, 당해 분야의 숙련가는 몇몇 경우에 단계들의 순서가 작용기 비사용성을 피하기 위하여 조절되어야 함을 인지할 것이다.
- <116> 기술된 화합물을 제조하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 알드리히 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co. 미국 위스콘신주 소재) 및 아크로스 오가닉스 코포레이션(Acros Organics Co. 미국 뉴저지주 소재)와 같은 시판업자로부터 입수하거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 문헌의 방법으로 제조하였다.
- <117> 당해 분야의 숙련가는 화학식 I의 화합물의 합성이 탄소-질소 결합의 구성을 필요로할 수 있음을 인지할 것이다. 당해 방법들은 0℃ 내지 200℃에서 치환된 방향족 화합물 또는 헤테로방향족 화합물 및 아민의 사용을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당해 반응은 자체로 또는 용매속에서 수행할 수 있다. 반응에 적합한 용매는 할로겐화 탄화수소, 에테르성 용매, 톨루엔, 디메틸포름아미드 등이다.
- <118> 당해 분야의 숙련가는, 화학식 I의 화합물의 합성이 헤테로사이클의 구성을 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 당해 방법들은 0℃ 내지 200℃에서 디아미노 화합물 및 카보닐 균등물의 사용을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 당해 반응은 산성, 염기성 또는 중성 조건에서 수행할 수 있다. 당해 반응을 위한 적합한 용매는 물, 할로겐화 탄화수소, 에테르성 용매, 알콜 용매, 톨루엔, 케톤, 디메틸포름아미드 등이다.
- <119> 당해 분야의 숙련가는, 화학식 I의 화합물의 합성이 특정의 작용 그룹의 보호(즉, 특정 반응 조건과의 화학적 상용성의 목적을 위해 유도체화)를 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다(참조: Green et al, Protective Groups in Organic Synthesis). 아민에 대한 적합한 보호 그룹은 메틸, 벤질, 에톡시에틸, t-부톡시카보닐, 프탈로일 등이며, 이들은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 문헌 방법에 의해 부가되거나 제거될 수 있다.

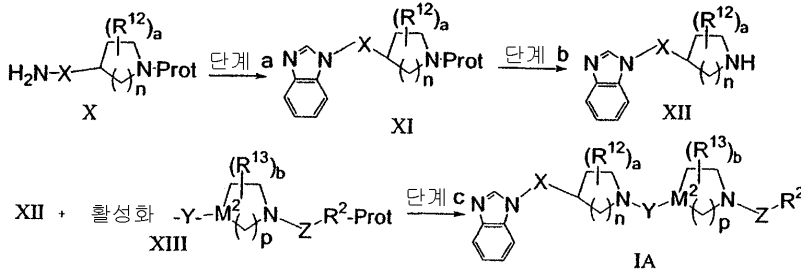
<120> 당해 분야의 숙련가는, 화학식 I의 화합물의 합성이 아마이드 결합의 구성을 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 당해 방법들은, 0°C 내지 100°C에서 반응성 카복시 유도체(예를 들면, 산 할라이드)의 사용 또는 산과 커플링 시약(예를 들면, EDC1, DCC, HATU)과 아민의 사용을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 반응을 위한 적합한 용매는 할로겐화 탄화수소, 에테르성 용매, 디메틸포름아미드 등이다.

<121> 당해 분야의 숙련가는, 화학식 I의 화합물의 합성이 작용 그룹의 환원을 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 반응을 위한 적합한 환원 시약은 -20°C 내지 100°C에서의 NaBH<sub>4</sub>, 수소화리튬 알루미늄, 디보란 등을 포함한다. 반응을 위한 적합한 용매는 할로겐화 탄화수소, 에테르성 용매 등이다.

<122> 반응의 출발 물질 및 중간체는, 경우에 따라, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는 통상의 기술을 사용하여 분리 및 정제할 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상의 수단을 사용하여 특성화할 수 있다.

<123> 하기 반응식 1에 나타낸 하나의 방법은 R<sup>1</sup>이 1-벤즈이미다졸릴 또는 2-벤즈이미다졸릴이고 X가 결합 또는 알킬인 화학식 IA의 화합물의 제조를 위한 것이다. 유사한 공정들을 사용하여 벤즈이미다졸릴 그룹의 벤젠 환이 치환된 화합물, 및 아자-벤즈이미다졸 화합물(즉, R<sup>1</sup>이 위에서 정의한 바와 같은 벤즈이미다졸릴 이외의 것인 화합물)과 벤즈옥사졸릴 및 벤조티아졸릴 유도체를 제조할 수 있다.

**반응식 1**



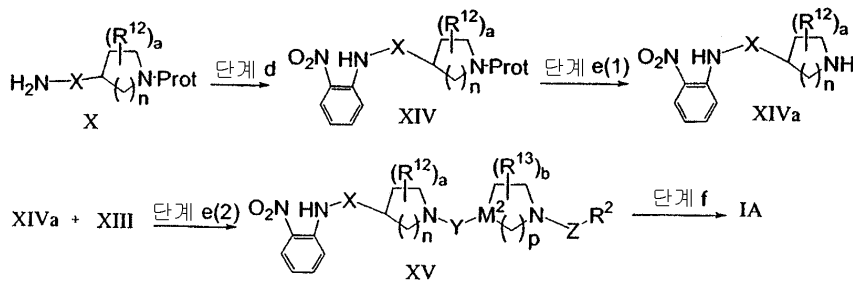
<124> 단계 a: 화학식 X(여기서, X는 결합 또는 알킬이고, Prot는 보호 그룹이며, 나머지 라디칼은 위에서 정의한 바와 같다)의 적합한 일보호된(monoprotected) 디아민을 할라이드로 알킬화하거나 아릴화한다. 다음에, 중간체 디아민을 적합한 카보닐 또는 포르밀 등량체로 폐환시켜 화학식 XI의 화합물을 형성시킨다. 적합한 보호 그룹은 메틸, 벤질, 부톡시카보닐 또는 에톡시카보닐이다. 알킬화를 위한 적합한 할라이드는 문헌[참조: Henning et al, J. Med. Chem. 30, (1987), 814-819]에 기술된 바와 같은 치환된 방향족 화합물 또는 치환된 헤테로 방향족 화합물이다.

<126> 단계 b: 화학식 XI의 보호된 아민은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 탈보호시킨다. 메틸 탈보호를 위한 적합한 방법은 할로포르메이트 등과의 반응이다. 벤질 탈보호를 위한 적합한 방법은 대기압 이상에서의 수소 및, 팔라듐과 같은 촉매를 사용한 분해이다. 카바메이트 탈보호를 위한 적합한 방법들은 산, 염기 또는 트리메틸실릴 요오다이드로 처리하는 것이다.

<127> 단계 c: 화학식 XII의 아민은 화학식 XIII의 활성화된 작용 그룹 Y와 반응시켜 화학식 IA내 질소와 작용 그룹 Y 사이에 결합을 형성시킨다. Y가 카보닐 그룹이고 M<sup>2</sup>가 탄소인 경우, 활성화는 할라이드(즉, 산 클로라이드 중간체) 또는 다른 커플링 시약(EDC1, DCC, HATU 등)을 통해 이루어질 수 있다. 적합한 반응 조건은 트라이틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기를 필요로 할 수 있다.

<128> 화학식 IA(여기서, R<sup>1</sup>은 1-벤즈이미다졸릴 또는 2-벤즈이미다졸릴이고 X는 결합 또는 알킬이다)의 화합물의 제조를 위한 다른 방법은 하기 반응식 2에 나타낸다. 유사한 공정을 사용하여, 벤즈이미다졸릴 그룹의 벤젠 환이 치환된 화합물, 및 아자-벤즈이미다졸 화합물(즉, R<sup>1</sup>이 위에서 정의한 바와 같은 벤즈이미다졸릴 이외의 것인 화합물)을 제조할 수 있다.

반응식 2



<129>

<130>

단계 d: 화학식 X(여기서, X는 결합 또는 알킬이고, Prot는 보호 그룹이며, 나머지 라디칼은 위에서 정의한 바와 같다)의 적합하게 일보호된 디아민을 할라이드로 알킬화 또는 아실화시켜 화학식 XIV의 화합물을 형성시킨다. 적합한 보호 그룹은 메틸, 벤질, 부톡시카보닐 및 에톡시카보닐이다. 알킬화에 적합한 할라이드는 헨닝(Henning) 등이 기술한 바와 같은 치환된 방향족 화합물 또는 치환된 헤테로방향족 화합물이다.

<131>

단계 e:

<132>

(1) 화학식 XIV의 보호된 아민을 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 탈보호시킨다. 메틸 탈보호를 위한 적합한 방법은 할로포르메이트 등과 반응시키는 것이다. 벤질 탈보호를 위한 적합한 방법은 대기압 이상에서 수소 및, 팔라듐과 같은 촉매를 사용하여 분해하는 것이다. 카바메이트 탈보호를 위한 적합한 방법은 산, 염기 또는 트리메틸실릴 요오다이드로 처리하는 것이다.

<133>

(2) 단계 e(1)로부터 취득되는 아민을 화학식 XIII의 활성화된 작용 그룹 Y와 반응시켜 질소와 작용 그룹 Y 사이에 결합을 형성시킴으로써 화학식 XV의 화합물을 취득한다. Y가 카보닐 그룹이고  $M^2$ 가 탄소인 경우, 활성화는 할라이드(예를 들면, 산 클로라이드 중간체) 또는 다른 커플링 시약(EDC1, DCC, HATU 등)을 통해 달성할 수 있다. 적합한 반응 조건은 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등과 같은 염기를 필요로 할 수 있다.

<134>

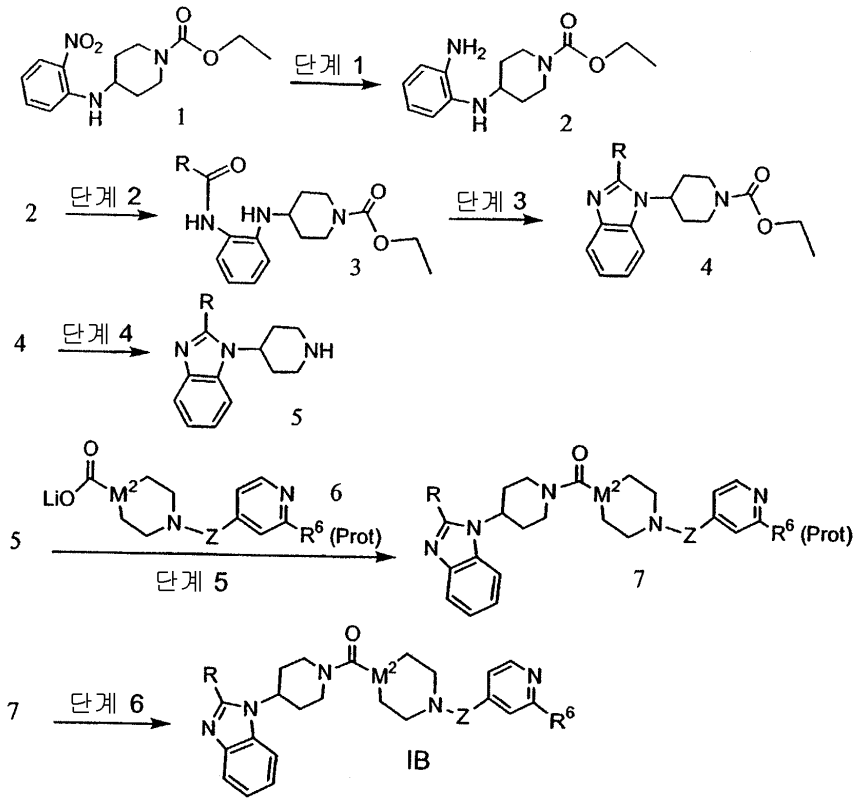
단계 f: 화학식 XV의 화합물을 환원시킨 후, 취득되는 화합물을 카보닐 등가물과 반응시켜 화학식 IA의 폐환 화합물을 취득한다. 환원 조건은 촉매의 존재하에 수소, 산 또는 염기의 존재하에 금속 또는, 기타 환원 시약일 수 있다. 폐환반응은 산성 또는 염기성 조건에서 수행할 수 있다.

<135>

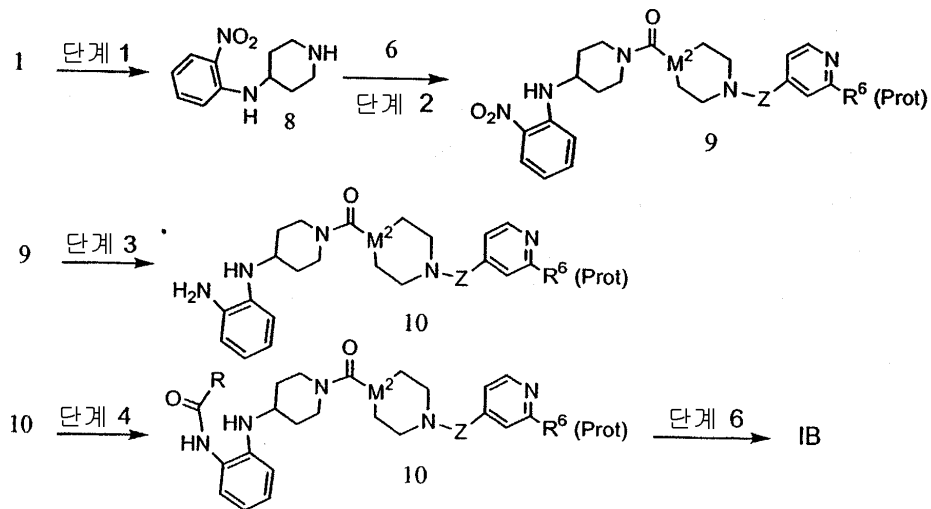
화합물의 합성을 위한 더욱 상세한 방법은 하기 반응식 3에 나타낸다. 화학식 IB(여기서,  $R^1$ 은 1-벤즈이미다졸릴이고(방법 A, B, C 및 F의 경우), Y는  $-C(O)-$ 이며,  $R^2$ 는 치환된 피리딜이다) 및 화학식 IC 및 IC'(여기서,  $R^1$ 은 2-벤즈이미다졸릴(방법 D 및 E의 경우)이고, Y는  $-C(O)-$ 이며,  $R^2$ 는 치환된 피리딜이다)의 화합물의 제조를 나타내나, 당해 분야의 숙련가는, 유사한 공정을 사용하여 벤즈이미다졸릴 그룹의 벤젠 환이 치환되고,  $R^2$ 가 피리딜 이외의 그룹인 화합물과 아자-벤즈이미다졸 화합물(즉,  $R^1$ 이 위에서 정의한 바와 같은 벤즈이미다졸릴 이외의 그룹인 화합물)을 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

반응식 3

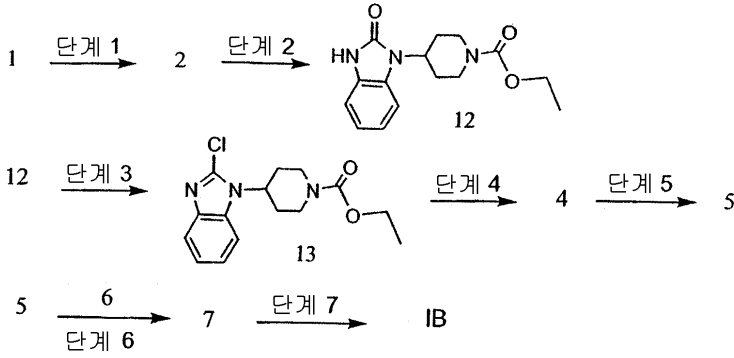
방법 A:



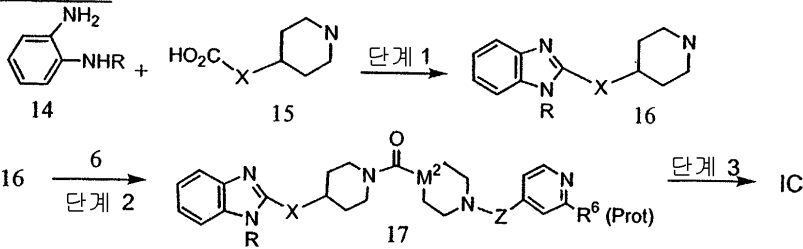
방법 B:



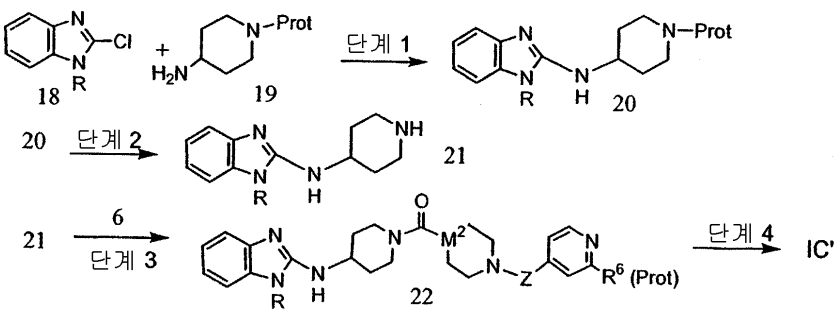
방법 C:



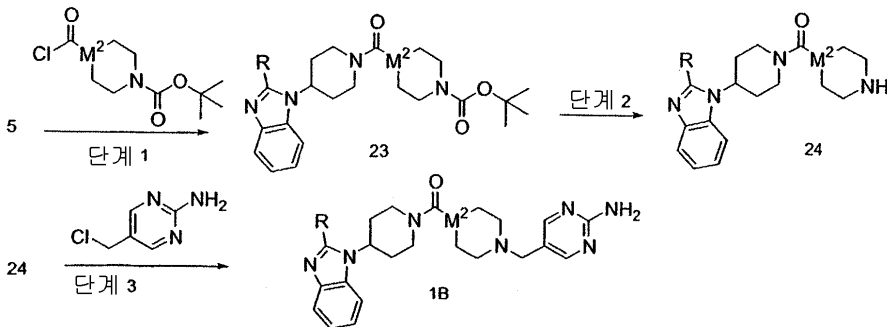
방법 D:



방법 E:



방법 F:



<137>

<138>

구체적으로 예시된 화합물은 하기 실시예에서 기술된 바와 같이, 당해 분야에 공지되거나 하기 기술된 바와 같이 제조한 출발물질로부터 제조하였다. 이들 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다. 이들은 단지 예시 목적으로 제공된 것이며, 본 발명의 영역은 이로써 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 고려되어서는 안 된다.

<139>

달리 제시하지 않는한, 다음 약자들은 하기 실시예에서 기술한 의미를 지닌다:

<140>

Me=메틸; Et=에틸; Bu=부틸; Pr=프로필; Ph=페닐; t-BOC=3급-부틸옥시카보닐; CBZ=카보벤질옥시 및 Ac=아세틸

<141>

DCC=디사이클로헥실카보디이미드

<142>

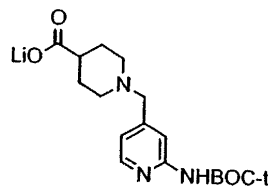
DMAP=4-디메틸아미노피리딘

<143>

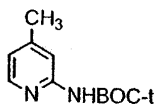
DMF=디메틸포름아미드

- <144> EDC1=1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드
- <145> ESMS=전자 분무 질량 분광법
- <146> FAB=고속 원자 충격 질량 분광법
- <147> HATU=0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트
- <148> HOBT=1-하이드록시벤조트리아졸
- <149> LAH=리튬 알루미늄 하이드라이드
- <150> LDA=리튬 디소프로필아민
- <151> NaBH(OAc)<sub>3</sub>=나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
- <152> NBS=N-브로모석신이미드
- <153> PPA=폴리인산
- <154> RT=실온
- <155> TBAF=테트라부틸암모늄 플루오라이드
- <156> TBDMS=t-부틸디메틸실릴
- <157> TMEDA=N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민
- <158> TEMPO=2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 유리 라디칼
- <159> TLC=박층 크로마토그래피
- <160> HRMS=고 분해능 질량 분광분석법
- <161> LRMS=저 분해능 질량 분광분석법
- <162> nM=나노몰
- <163> Ki=기질/수용체 복합체에 대한 해리 상수
- <164> pA2=문헌[참조: J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335]에 정의된 바와 같은  $-\log EC_{50}$
- <165> Ci/mmol=큐리/밀리몰(특이 활성의 단위)
- <166>

제조 1

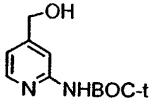


- <167>
- <168> 단계 1:



- <169>
- <170> 3급-부탄올(250ml)중 2-아미노-4-메틸피리딘(10.81g, 100mmol)의 용액에 t-BOC 무수물(26.19g, 120mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 밤새 교반한 다음 오일로 농축시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼상에 무수로딩(dry loading)시키고 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)(용출제: 30% 헥산-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내지 0-2% 아세톤-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 백색 고체로서의 목적 생성물 15.25g(73.32mmol; 73%)을 수득한다.

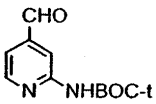
<171> 단계 2:



<172>

<173> -78℃에서 THF(1.4l)중 단계 1의 생성물(35.96g, 173mmol)의 용액에 hexan중 n-BuLi 용액(1.4M, 272ml, 381mmol)을 30분에 걸쳐 부분 방식으로 가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 서서히 가온하고 23℃에서 2시간 동안 교반하면, 오렌지색 침전물이 형성된다. 다음에, 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고 예비 건조시킨 산소[드리에라이트(Drierite) 컬럼을 통과시킴]를 온도를, -78℃로 유지시키면서, 6시간 동안에 헤파액을 통해 버블링(bubbling)시킨다. 반응 혼합물의 색상이 이 시간동안 오렌지색에서 황색으로 변하였다. 반응을 -78℃에서 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S(51.4ml, 700mmol)에 이어 AcOH(22ml, 384mmol)로 쿨칭(quenching)시키고 교반하면서 23℃로 가온한다. 48시간 후, 물을 가하고 생성물을 EtOAc로 추출한다. 실리카 겔 설팅 크로마토그래피(용출제: 0-15% 아세톤/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 담황색 고체로서의 알콜 20.15g(90mmol; 52%)을 수득한다.

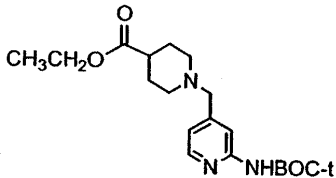
<174> 단계 3:



<175>

<176> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(640ml)중 단계 2의 생성물(19.15g, 85.5mmol)의 용액에 NaHCO<sub>3</sub>(8.62 g, 103mmol) 및 NaBr(444mg, 4.3mmol)의 포화 수용액을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 TEMPO(140mg, 0.90mmol)를 도입시켰다. 격렬하게 교반한 후, 시판하는 표백 용액(122ml, 0.7M, 85.4mmol)(NaOCl중 5.25%)을 40분에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 추가로 20분 후에, 반응 혼합물을 포화된 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 쿨칭시키고 23℃로 가온시켰다. 물로 희석하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한 후, 농축시키고 설팅 크로마토그래피(용출제: 30% hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내지 0-2% 아세톤-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 회백색 고체로서의 알데히드 15.97g(71.9mmol; 84% 수율)을 수득하였다.

<177> 단계 4:



<178>

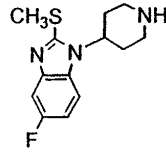
<179> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(370ml)중 단계 3의 생성물(11.87g, 53.5mmol)의 용액에 에틸 이소니페코테이트(9.07 ml, 58.8mmol)에 이어 AcOH 4방울을 가하였다. 다음에 반응 혼합물을 23℃에서 40분 동안 교반시킨 후, NaB(OAc)<sub>3</sub>H(22.68g, 107mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 밤새 교반하고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 물로 희석시키며 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 추출물을 농축시킨 후 실리카 겔 설팅 크로마토그래피(용출제: CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 0-4% 포화 NH<sub>3</sub>)하여 회백색 고체로서의 에스테르 19.09g(52.6 mmol; 98%)를 수득하였다.

<180> 단계 5:

<181> THF-물-CH<sub>3</sub>OH(3:1:1의 혼합물 10ml)중 단계 4의 생성물(1.57g, 4.33mmol)의 용액에 LiOH 일수화물(0.125g, 5.21mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 밤새 교반하고, 농축시키고 고진공에 노출시켜 황색 고체로서의 조(crude) 표제 화합물 1.59g을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.

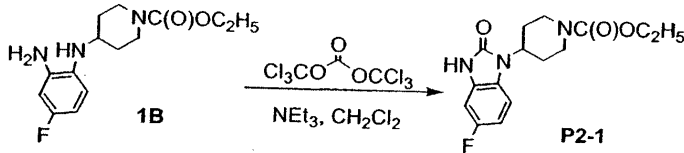
<182>

제조 2



<183>

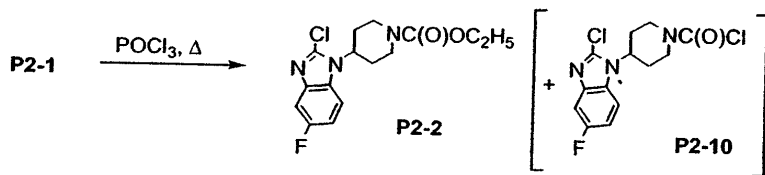
<184> 단계 1:



<185>

<186> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400ml)중 디아민 1B(참조: 방법 A, 단계 1)(20g, 71.1mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(30ml, 213mmol)의 용액을 빙수 욕속에서 0℃로 냉각시켰다. 잘 교반된 용액에 트리포스젠(14.2g, 47.3mmol)을 조심스럽게(발열성!) 및 30분의 기간에 걸쳐 부분 방식으로 가하였다. 첨가가 완료되면, 교반을 0℃에서 1시간 동안 지속한 후 RT에서 16시간 동안 지속시켰다. 당해 혼합물을 0.5N NaOH(200ml)로 세척하고, 유기 층을 무수 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 가열 EtOAc(200ml)를 반-고체 잔사에 가하고, 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 여과하여 백색 고체(16.5g)로서의 화합물 P2-1을 수득하고 여액을 실리카 겔 섬광 크로마토그래피[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (2N NH<sub>3</sub>) = 40:1]하여 백색 고체로서의 추가의 생성물(2.7g)[합한 수율: 88%]을 수득하였다. FABMS: 308 (MH<sup>+</sup>; 100%).

<187> 단계 2:

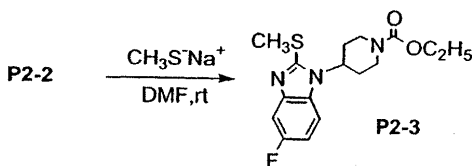


<188>

<189> POCl<sub>3</sub>(100ml)를 무수 N<sub>2</sub>로 플라싱한 환저 플라스크속 P2-1(17.2g; 56mmol)에 가하였다. 당해 혼합물을 108℃로 가열된 오일 욕에 두고 6시간 동안 환류하에 유지시켰다. 이후에, POCl<sub>3</sub>을 진공하에서 제거하였다. 잔사를 7N 메탄올성 암모니아로 pH ~9 내지 10으로 조절하고 진공하에 농축 건조시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 잔사에 가하고, 불용성 물질을 여과제거하고, 여액을 다시 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOH로부터 결정화시켜 백색 고체로서의 화합물 P2-2(12.6g; 67%)를 수득하였다. ES-MS: 326.1(MH<sup>+</sup>; 100%).

<190> 다양한 양의 화합물 P2-10을 이러한 방법으로 형성시킬 수 있으며 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액속에서 각각의 EtOH 및 NaH 1당량으로 반응계내에서 조심스럽게 처리한 후 빙수 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 후처리함으로써 목적인 생성물 P2-2로 전환시킬 수 있다. 저온을 유지시켜 벤즈이미다졸 핵의 2-위치에서의 반응을 최소화시킨다.

<191> 단계 3:



<192>

<193> 나트륨 티오메톡사이드(1.05g; 15.0mmol)를 N<sub>2</sub>로 플라싱시킨 환저 플라스크속 DMF(15ml)에 가하였다. RT에서 30분 동안 교반한 후, 고체 클로라이드 P2-2(3.25g, 10mmol)를 가하고, 수득되는 혼합물을 RT에서 16시간 동안

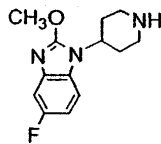
계속 교반하였다. EtOAc(100ml) 및 물(50ml)을 반응 혼합물에 가하였다. 수성 층을 분리하고 EtOAc(50ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc-헥산(3:4)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서의 화합물 P2-3(2.12g; 63%)을 수득하였다. FABMS: 338.3 (MH<sup>+</sup>; 100%).

<194> 단계 4:

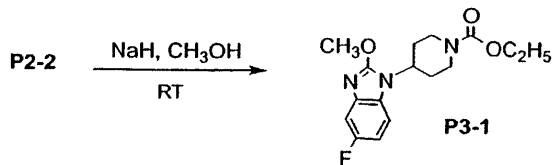
<195> EtOH(40ml)-이소프로필 알콜(40ml)중 P2-3(300mg, 12.5mmol)의 교반 용액에 25%(w/w) NaOH 수용액(20ml)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 85℃에서 24시간 동안 교반한 후 100℃에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 알콜을 진공하에 제거하고, 수성 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 40ml)에 이어 EtOAc(30ml)로 연속해서 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2N 메탄올성 암모니아 = 12:1)로 정제하여 회백색 고체로서의 제조 2의 화합물(2.85g, 70%)을 수득하였다. ES-MS: 266(MH<sup>+</sup>; 100%).

<196>

제조 3



<197>  
<198> 단계 1:



<199>

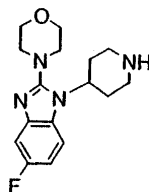
<200> NaH(60% 분산액중 60mg; 1.48 mmol)를 N<sub>2</sub>로 충전시킨 플라스크속 CH<sub>3</sub>OH(4 ml)에 가하였다. RT에서 30분 동안 교반한 후, 클로라이드 P2-2(400mg, 1.23mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. CH<sub>3</sub>OH를 진공하에 제거하고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml) 및 물(10ml)에 가하였다. 유기 층을 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc-헥산(3:2)로 용출하는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 발포체로서의 화합물 P3-1(0.232g; 59%)을 수득하였다. ES-MS: 322.1(MH<sup>+</sup>; 100%).

<201> 단계 2:

<202> 1N 수성 KOH(4.82 mL; 4.82mmol)을 EtOH(15ml)중 P3-1의 용액에 가하고, 수득되는 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 물(3ml) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15ml)를 잔사에 가하고, 유기 층을 분리하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 무색 유리로서의 제조 3의 화합물(160mg; 95%)을 수득하였다. FABMS: 250.2(MH<sup>+</sup>; 100%).

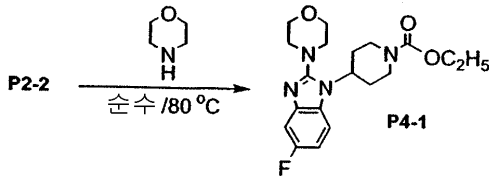
<203>

제조 4



<204>

<205> 단계 1:



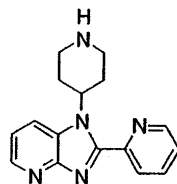
<206>

<207> P2-2(300mg; 0.923mmol) 및 모르폴린(3ml)을 N<sub>2</sub>하에 환저 플라스크속에서 혼합하고 수득되는 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 모르폴린을 진공하에 제거하고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)속에 용해시켰다. 불용성 백색 침전물을 여과하고, 여액을 농축시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2N 메탄올성 암모니아(45:1)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 유리로서의 화합물 P4-1(0.325g ; 94%)를 수득하였다. ESMS: 377.1(MH<sup>+</sup>; 100%).

<208> 단계 2:

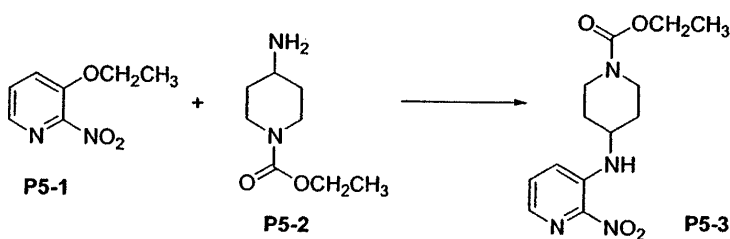
<209> 트리메틸실릴 요오다이드(240μl; 1.64mmol)을 N<sub>2</sub>하 CHCl<sub>3</sub>(2ml)중 화합물 P4-1(316mg; 0.843mmol)의 용액에 가하고, 수득되는 용액을 55°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOH(2ml)로 퀀칭시키고, 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔사를 농축된 NH<sub>4</sub>OH 및 물의 1:1(v/v) 혼합물로 pH 약 10으로 염기성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2N 메탄올성 암모니아(13:1)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색 유리로서의 제조 4의 화합물(181mg; 70%)을 수득하였다. ES-MS: 305.1(MH<sup>+</sup>; 100%).

<210> 제조 5



<211>

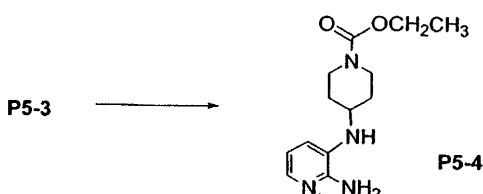
<212> 단계 1:



<213>

<214> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)중 화합물 P5-1(3.5g, 21mmol) 및 P5-2(6.5g, 38mmol)의 용액을 110°C로 24시간 동안 및 RT로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시켰다. 섬광 컬럼(SiO<sub>2</sub>, 헥산중 40% 내지 60% EtOAc)상에서 정제하여 화합물 P5-3(1.3g, 21% ; MH = 295)을 수득하였다.

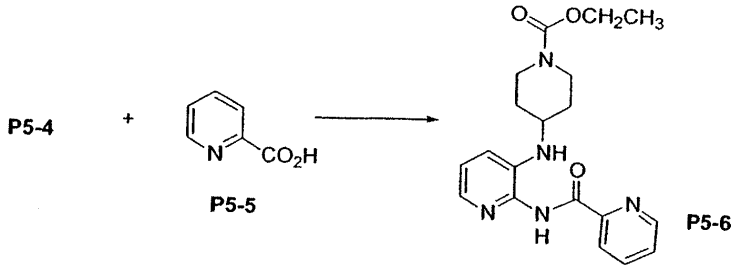
<215> 단계 2:



<216>

<217> CH<sub>3</sub>OH(30ml)중 화합물 P5-3(1.3g, 4.4mmol)의 용액에 Ra-Ni(0.5g)을 가하고 당해 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기(50 psi)하에 18시간 동안 수소화시켰다. 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 회색 고체로서의 화합물 P5-4를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다(1.05 g, 90% ; M+H = 265).

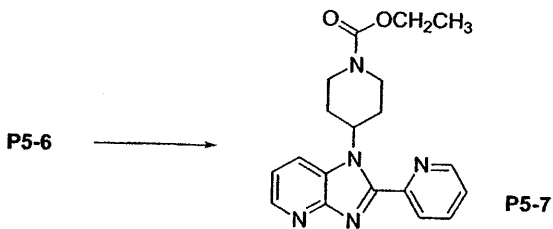
<218> 단계 3:



<219>

<220> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)중 화합물 P5-4(1.05g, 3.97mmol), P5-5(0.49g, 3.97mmol), DEC (1.14g, 5.96mmol) 및 HOBt(0.8g, 5.96mmol)의 용액을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 추가의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 5% 수성 NaOH 및 염수로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시켰다. 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산중 8% EtOAc 내지 EtOAc중 10% CH<sub>3</sub>OH)를 사용하여 정제하여 화합물 P5-6(0.35g, 24% ; M+H = 370)을 수득하였다.

<221> 단계 4:



<222>

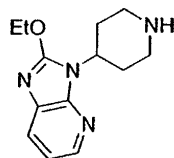
<223> 화합물 P5-6(0.7g, 1.89mmol)을 HOAc(10ml)속에 용해시키고 120℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 10% 수성 NaOH를 첨가하여 중화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기층을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 및 농축시켜 화합물 P5-7(0.58g, 87%; M+H = 352)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

<224> 단계 5:

<225> EtOH/H<sub>2</sub>O(9/1, 10ml)중 화합물 P5-7(0.58g, 1.65mmol) 및 NaOH(0.43g, 13.2mmol)의 용액을 18시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 농축시키며 잔사를 섬광 컬럼(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 암모니아로 포화시킨 10% CH<sub>3</sub>OH)상에서 정제하여 제조 5의 화합물(0.42g, 91% ; M+H = 280)을 수득하였다.

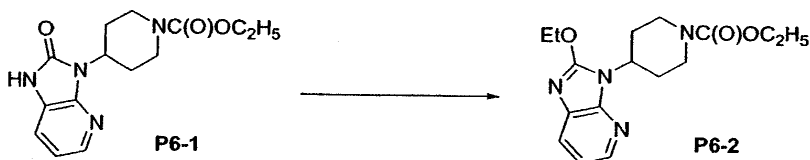
<226>

제조 6



<227>

<228> 단계 1:



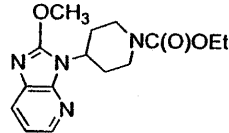
<229>

<230> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400ml)중 화합물 P6-1(화합물 P2-1와 유사한 공정으로 제조)(10.5g, 36.2mmol) 및 2,6-디-3급-부틸피리딘(12.2ml, 54.4mmol)의 용액을 Et<sub>3</sub>O<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중, 55ml, 55mmol)의 1M 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1N NaOH(100ml)로 퀀칭시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(용출제: 5-10% 아세톤/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 6.37g의 화합물 P6-2(20.0 mmol, 55%)를 수득하였다.

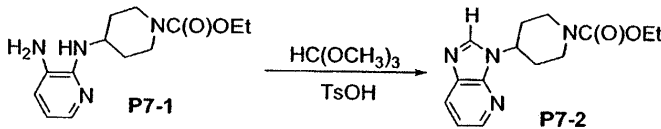
<231> 단계 2:

<232> 제조 3, 단계 2에 기술한 것과 유사한 방식으로, 화합물 P6-2를 제조 6의 화합물로 전환시켰다.

<233> 제조 7

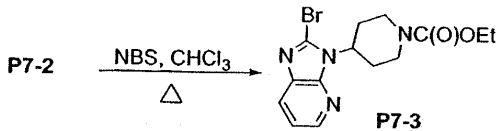


<234>  
<235> 단계 1:



<236> 화합물 P7-1(40g, 150 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트(66ml, 64.0g, 600mmol) 및 촉매량의 p-톨루엔설폰산 일수화물(300mg, 1.58mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 과량의 오르토포르메이트를 진공하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(200ml)와 1N NaOH(100ml) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(100ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(2N NH<sub>3</sub>) = 45:1)로 정제하여 정치(standing)시 고화되는 암보라색 시럽으로서 화합물 P7-2(27.2 g, 66%)을 수득하였다. ES-MS: 275(MH<sup>+</sup>; 100%).

<238> 단계 2:



<239> NBS를 CHCl<sub>3</sub>(300ml)중 화합물 P7-2(27g, 100mmol)의 용액에 부분 방식으로 가하고(발열), 수득되는 용액을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 다음에, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 EtOAc(200ml) 및 0.7N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(250ml) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(150 ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피 [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤 = 45:1]로 정제하여 황색 고체로서의 화합물 P7-3(24.2g, 69%)을 수득하였다. ES-MS: 353(MH<sup>+</sup>; 100%).

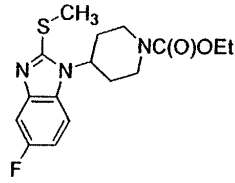
<241> 단계 3:

<242> NaH(544mg의 60% 분산액, 13.6mmol)을 DMF(5ml)중 CH<sub>3</sub>OH(0.551ml, 436mg, 13.6mmol)의 용액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 고체 브로마이드 P7-3(3.99g, 11.3mmol)를 가하기전 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 EtOAc(800ml) 및 물(40ml)사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(40ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30 ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 백색 시럽으로서의 제조 7의 화합물(2.81g, 81%)을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ES-MS: 305(MH<sup>+</sup>; 100%).

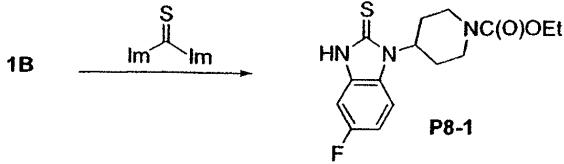
<243>

제조 8

<244>



<245> 단계 1 :



<246>

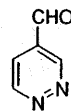
<247> THF(300ml)중 화합물 1B(15g, 52.8mmol) 및 1,1'-티오카보닐디이미다졸(25 g, 140mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>하에 72℃에서 16시간동안 교반하면, 이 동안에 침전물이 형성되었다. THF를 진공하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/아세톤 = 20:1)으로 정제하여 담황색 고체로서의 화합물 P8-1(16.7g, > 95%)을 수득하였다. ES-MS: 324(MH<sup>+</sup>; 100%).

<248> 단계 2:

<249> N<sub>2</sub> 대기하에 화합물 P8-1(4.00g, 12.5mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.05g, 13.6mmol)의 교반된 혼합물에 CH<sub>3</sub>I(0.85ml, 1.94g, 13.6mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc(100ml) 및 물(40ml)사이에서 분배시키기 전에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 수성 층을 EtOAc(40ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 발포성의 백색 고체로서의 제조 8의 화합물(4.20g, >95%; 소량의 DMF 함유)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ES-MS: 338(MH<sup>+</sup>; 100%).

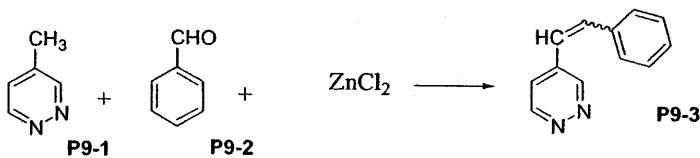
<250>

제조 9



<251>

<252> 단계 1:



<253>

<254> [변형된 공개 공정: G. Heinisch, E. Luszczak, and M. Pailer : Monatshefte fur Chemie, 1973 (104), 1372].

<255> 화합물 P9-1(4.5g, 47.8mmoles), P9-2(8.12g, 76.5mmoles) 및 무수 ZnCl<sub>2</sub>를 N<sub>2</sub>하에 무수 장치속에서 160℃의 욕온도에서 5시간 동안 가열하였다. 수득되는 오일을 30% 헥산/EtOAc를 사용하는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 5.92g(67%)을 수득하였다.

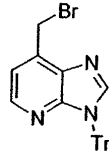
<256> 단계 2:

<257> OsO<sub>4</sub>(t-부탄올중 5.0ml, 2.5% w/w)를 p-디옥산(87ml) 및 물(29ml)속에 용해된 화합물 P9-3(5.9g, 32.38mmole s)에 가하였다. NaIO<sub>4</sub>(14.1g, 65.92mmoles)를 잘 교반하면서 소량씩 6시간에 걸쳐 가하였다. 다음에, 혼합물

을 p-디옥산으로 회석시키고 여과하였다. 감압하에 대부분의 용매를 제거한 후, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(600ml)에 용해시키고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 혼합물을 용출제로서 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 제조 9의 화합물을 수득하였다. 수율: 2.89 g (82%).

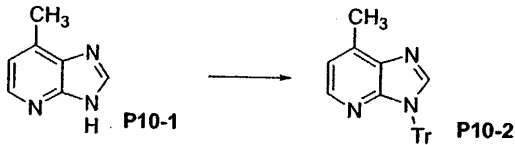
<258>

제조 10



<259>

<260> 단계 1 :



<261>

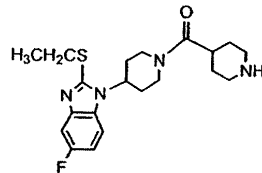
<262> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)중 화합물 P10-1(2g, 15mmol)의 용액을 Et<sub>3</sub>N(3g, 30mmol) 및 트리페닐메틸 클로라이드(TrCl, 4.25g, 15.3mmol)으로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공속에서 제거하고 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산중 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 P10-2(5.2g, 46%)을 수득하였다.

<263> 단계 2:

<264> CCl<sub>4</sub>(80ml)중 화합물 P10-2(5.2g, 14.6mmol)의 용액을 NBS(7.8g, 43mmol)로 처리하고 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고 농축시키고, 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산중 20% 내지 30% EtOAc)하여 제조 10의 화합물(2.8g, 42%, M+H = 453,455)을 수득하였다.

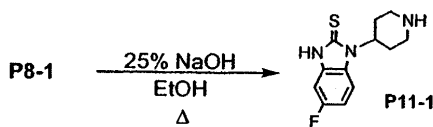
<265>

제조 11



<266>

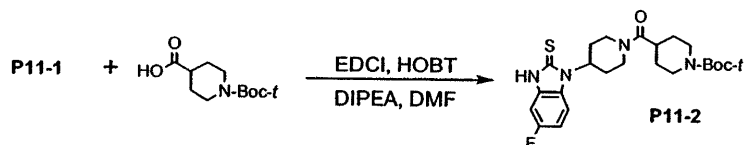
<267> 단계 1:



<268>

<269> EtOH(80ml)중 화합물 P8-1(6.5g, 20.1mmol)의 교반된 용액에 25%(w/w) NaOH 수용액(20ml)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. EtOH를 진공하에 제거하고, 잔사를 직접 실리카 겔상에 흡착시켜 섬광 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2N 메탄올성 암모니아 = 9:1)하여 백색 고체로서의 화합물 P11-1(4.46g, 70%)을 수득하였다. ES-MS: 252 (MH<sup>+</sup>; 100%).

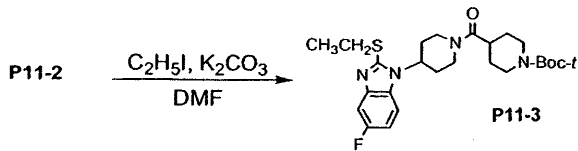
<270> 단계 2:



<271>

<272> DMF(30ml)중 화합물 P11-1(3.95g; 15.7mmol), BOC-이소니페코트산(3.60g; 15.7mmol), HOBT(3.19g; 23.6mmol), DIPEA(3ml; 2.23g; 17.2mmol) 및 EDCI(4.50g; 23.6mmol)을 N<sub>2</sub>하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60ml) 및 물(40ml)사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc(40ml)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(40ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 위해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(2N NH<sub>3</sub>) = 40:1)로 정제하여 소량의 DMF를 함유하는 백색 고체로서의 화합물 P11-2(약 7.3g, 약 100%)을 수득하고, 이를 하기 단계 3에서 추가의 정제없이 사용하였다. ES-MS: 463(MH<sup>+</sup>; 70%); 407(100%).

<273> 단계 3:



<274>

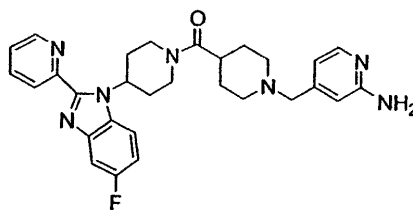
<275> N<sub>2</sub> 대기하에 DMF(4ml)중 화합물 P11-2(460mg; 1mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(165mg; 1.20mmol)의 교반된 혼합물에 EtI(92μl; 179mg; 1.15mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 한 후 EtOAc(20ml) 및 물(10ml)사이에 분배시켰다. 수성 상을 EtOAc(10ml)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(20ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 소량의 DMF를 함유하는 담황색 발포체로서의 화합물 P11-3(471mg, 96%)을 수득하고, 이를 하기 단계 4에서 추가의 정제없이 사용하였다. ES-MS: 463(MH<sup>+</sup>; 85%); 435 (100%).

<276> 단계 4:

<277> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml)중 화합물 P11-3(465mg; 0.949mmol)의 용액에 TFA(1ml; 1.54g; 13.5mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 및 1:1(v/v)의 농축된 NH<sub>4</sub>OH:물(5ml)사이에 분배시켰다. 수성 상을 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH(5ml) 및 EtOAc(5ml)로 연속하여 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 농축시켜 연백색 발포체로서의 제조 11의 화합물(353mg, 95%)을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. ES-MS: 391 (MH<sup>+</sup>; 100%).

<278>

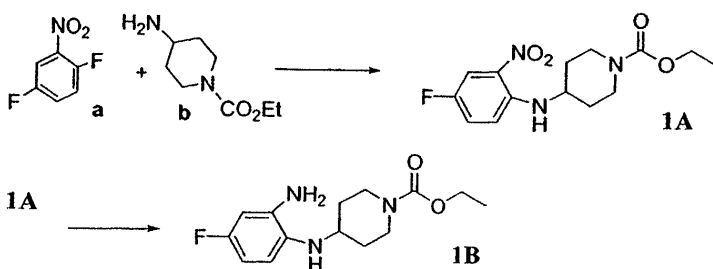
실시예 1



<279>

<280> 방법 A

<281> 단계 1 :



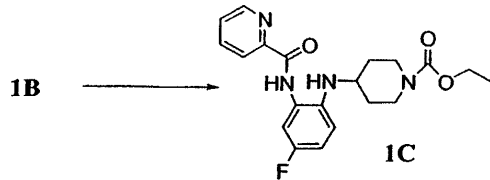
<282>

<283> 디메틸아세트아미드(50ml)중 화합물 a(25g, 0.16mol), b(27g, 0.16mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26g, 0.19mol) 및 NaI(2.4g,

0.016 mol)의 혼합물을 140℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1/3의 용적으로 농축시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc(4x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2x) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. EtOH로 재결정화시켜 화합물 1A(48g, 98%)를 수득하였다.

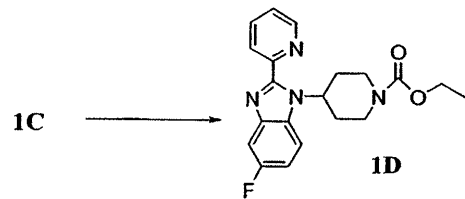
<284> 에탄올(70ml) 및 THF(140ml)중 화합물 1A(20.00g, 64.2mmol,) 및 라니<sup>R</sup> 2800 니켈(5.0g)의 현탁액을 H<sub>2</sub>(40 psi)하에 2시간 동안 진탕시켰다. 당해 혼합물을 셀라이트의 단 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 진공하에서 건조시켜 갈색 고체(18.20g, 약 100%)를 수득하였다.

<285> 단계 2:



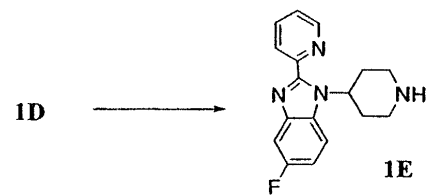
<286> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400ml)중 화합물 1B(5.00g, 17.77mmol) 및 피콜리노일 클로라이드 하이드로클로라이드(3.16g, 17.75mmol)의 용액 및 Et<sub>3</sub>N(15ml)를 실온에서 교반하였다. 15시간 후, 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 농축시키고, 진공하에서 건조시켜 갈색 발포체(6.47g, 94%)를 수득하였다.

<288> 단계 3:



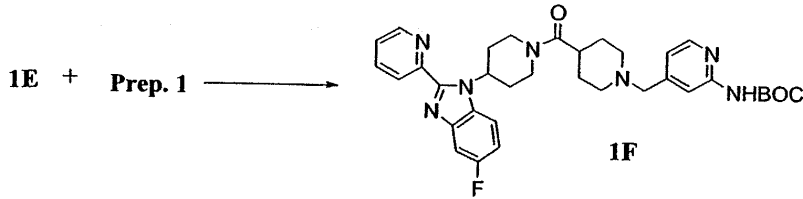
<289> 에탄올(50ml)중 화합물 1C(1.77g, 4.58mmol) 및 농축된 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5.0ml)의 용액을 3시간동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 pH가 10이 될때까지 1.0M NaOH로 중화시켰다. 수득되는 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 용출제로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 5% CH<sub>3</sub>OH)로 정제하여 갈색 발포체(1.58g, 94%)를 수득하였다.

<291> 단계 4:



<292> 요오도트리메틸실란(6.30g, 31.48mmol)을 무수 1,2-디클로로에탄(40ml)중 화합물 1D(3.88g, 10.53mmol)의 용액에 가하였다. 수득되는 용액을 75℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 1.0M NaOH 용액으로 처리하였다. 다음에, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 용출제로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 10% CH<sub>3</sub>OH)로 정제하여 회백색 발포체(2.10g, 67%)를 수득하였다.

<294> 단계 5:



<295>

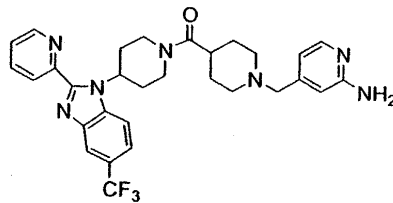
<296> 아민 1E(5.80g, 19.6mmol) 및 제조 1의 화합물(5.32g, 23.4mmol)을 DMF (60ml) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60ml)속에 용해시켰다. 수득되는 용액에, EDCI 하이드로클로라이드(5.70g, 24.50mmol), HOBT(1.30g, 24.50mmol) 및 디이소프로필에틸아민(5.08g, 39.6mmol)을 연속해서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 5% CH<sub>3</sub>OH → 90:10:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH: NH<sub>4</sub>OH)하여 갈색 발포체로서의 표제 화합물 (7.89g, 65%)을 수득하였다.

<297> 단계 6:

<298> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(65ml)중 화합물 1F(7.89g, 12.88mmol) 및 TFA(29g, 257mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 1.0M NaOH로 중화시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 5% CH<sub>3</sub>OH 내지 90:10:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물(5.80g, 88%)을 수득하였다. MS: 514(MH<sup>+</sup>).

<299>

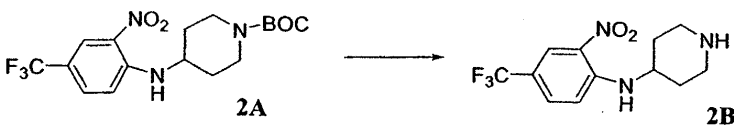
실시예 2



<300>

<301> 방법 B

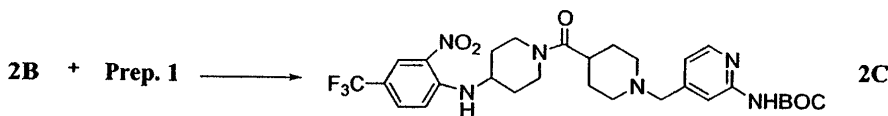
<302> 단계 1:



<303>

<304> TFA (200ml, 2.596mol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)중 화합물 2A(20g, 51.36mmol)의 용액에 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 1.0M NaOH로 중화시키고 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피하여 오렌지색 고체(13.50g, 91%)를 수득하였다.

<305> 단계 2:

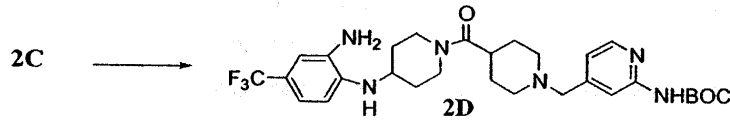


<306>

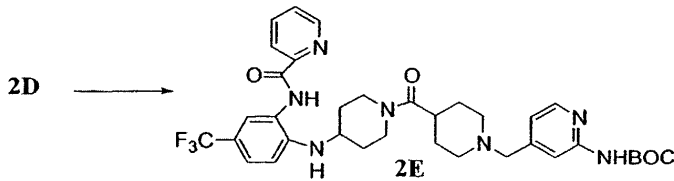
<307> 아민 2B(1.50g, 5.19mmol) 및 제조 1의 화합물(1.75g, 5.13mmol)을 DMF(10 ml) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)속에 용해시켰다. 수득되는 용액에, EDCI 하이드로클로라이드(1.50g, 7.83mmol), HOBT(1.05g, 7.82mmol) 및 디이소프로필에틸아민(3.71g, 28.70mmol)을 연속적으로 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교

반하고, 실온으로 냉각시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고, 물로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피하여 오렌지색 겔(2.31 g, 74%)을 수득하였다.

<308> 단계 3:



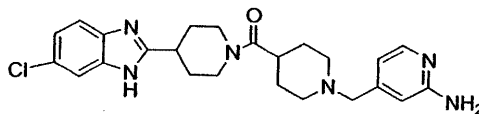
<311> 단계 4:



<314> 단계 5:

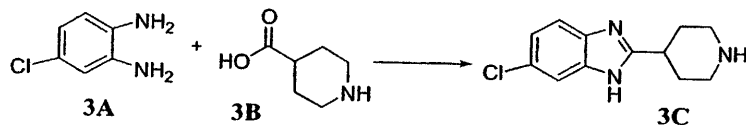
<315> 에탄올(10ml)중 화합물 2E(160mg, 0.235mmol) 및  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (농축됨, 0.50ml)를 2.5시간 동안 재환류시키고, 실온으로 냉각시키고 1.0M  $\text{NaOH}$ 로 중화시켰다. 혼합물을 추출한 후, 합한 유기 층을 물로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 예비 TLC( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ )를 사용하여 정제함으로써 백색 고체로서의 표제 화합물(88mg, 66%)을 수득하였다. MS: 564( $\text{MH}^+$ )

<316> 실시예 3



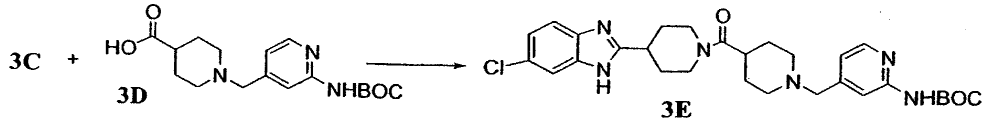
<317> 방법 D

<318> 단계 1:



<321> 디아민 3A(1.43g, 10mmol) 및 이소니페코트산 3B(1.29g, 10mmol)을 혼합하고, PPA(20g)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 180 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 물로 100ml로 희석시켰다. 다음에, 용액을 고체  $\text{NaOH}$ 로 pH 14로 염기성화하였다. 수득되는 다량의 침전물을 여과하였다. 침전물을  $\text{CH}_3\text{OH}$ 로 반복적으로 세척하고, 합한  $\text{CH}_3\text{OH}$  추출물을 실리카 겔상에 농축 건조 로딩하고 섬광 크로마토그래피( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 25-40% 5N  $\text{NH}_3$ )하여 암색 고체로서의 화합물 3C(1.90g, 81%)를 수득하였다.

<322> 단계 2:



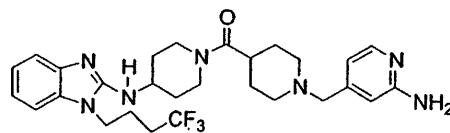
<323>

<324> DMF(12ml)중 산 3D(181mg, 0.54mmol), HATU(247mg, 0.65mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (84μl, 0.6mmol)의 혼합물에 아민 3C(126mg, 0.54mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 농축시키고, CH<sub>3</sub>OH속에 재용해하고, 실리카 겔상에 농축 건조 로딩하고 섬광 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 5-10% 5N NH<sub>3</sub>)하여 황색 오일로서의 화합물 3E(210mg, 70%)를 수득하였다.

<325> 단계 3:

<326> 25% CH<sub>3</sub>OH/디옥산중 1M HCl 15ml중 화합물 3E (96 mg, 0.174mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물은 농축시키고, 고 진공에 노출시키고 CH<sub>3</sub>OH속에 재용해하고, 실리카 겔상에서 농축 건조 로딩시키고 섬광 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 10-15% 5N NH<sub>3</sub>)하여 황색 오일로서의 화합물 3E(48mg, 61%)를 수득하였다.  
MS: 453(MH<sup>+</sup>)

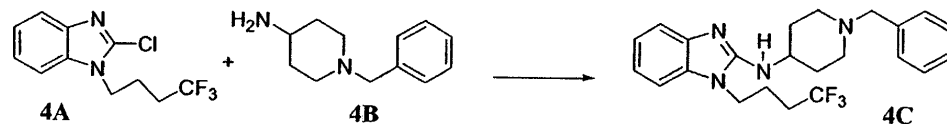
<327> 실시예 4



<328>

<329> 방법 E

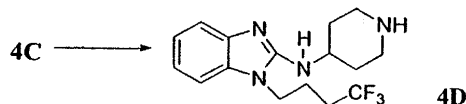
<330> 단계 1:



<331>

<332> 미가공 화합물 4A(1.75g, 6.66mmol) 및 4B(2.93g, 15.07mmol)의 혼합물을 120℃에서 2일 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 1.0M NaOH 용액(30ml)으로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 증발 건조시킨 후, 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 용출제로서 헥산중 50% EtOAc)하여 510mg의 화합물 4C (18%)를 수득하였다.

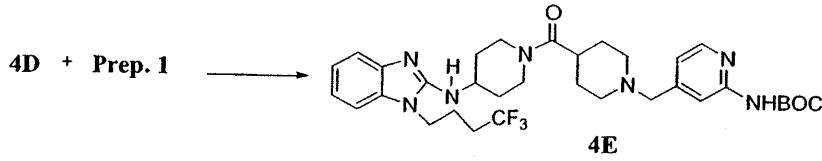
<333> 단계 2:



<334>

<335> 500ml의 가압 용기에 화합물 CH<sub>3</sub>OH(20ml) 중 화합물 4C(490mg, 1.18mmol)를 가하였다. N<sub>2</sub> 스트림하에, 수산화 팔라듐(300mg, 탄소상 20wt%) 고체를 가하였다. 반응 혼합물을 55 psi의 수소하에 40시간 동안 진탕시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고 진공상에서 건조시켜 황색 고체(340 mg, 88%)를 수득하였다.

<336> 단계 3:



<337>

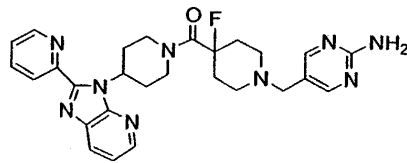
<338> 50ml 들이 환저 플라스크에 화합물 4D(287mg, 0.88mmol), 제조 1의 화합물(300 mg, 0.88mmol), EDCI 하이드로클로라이드(210mg, 1.10mmol), HOBT(149mg, 1.10mmol) 및 디이소프로필에틸아민(228mg, 1.76mmol)을 가하였다. DMF(3ml) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)를 주사기를 통해 도입시켰다. 수득되는 반응 혼합물을 70°C에서 15시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 1N NaHCO<sub>3</sub> 용액을 첨가한 후, 수득되는 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 용출제로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 10% CH<sub>3</sub>OH를 사용하는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서의 화합물 4E(231mg, 41%)를 수득하였다.

<339> 단계 4:

<340> 25ml 들이 환저 플라스크에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5ml)중 화합물 4E(200mg, 0.31mmol)를 가하였다. 다음에, TFA를 주사기를 통해 도입시켰다. 수득되는 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 1.0M NaOH 용액으로 중화시키고 분리하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 용출제로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 10% CH<sub>3</sub>OH를 사용하는 예비 TLC 판에서 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물(85mg, 50%)을 수득하였다. MS: 544(MH<sup>+</sup>).

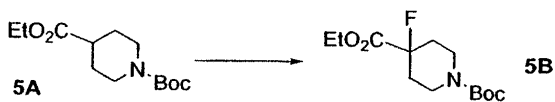
<341>

실시예 5



<342>

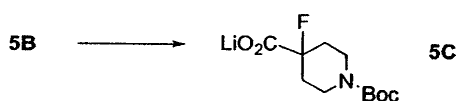
<343> 단계 1 :



<344>

<345> THF(400ml)중 화합물 5A(100g, 0.389mol)의 용액을 0°C에서 THF(300ml)중 LDA(233mL, THF/헵탄/에틸벤젠중 2.0M, 0.466mol)의 용액에 1.0시간에 걸쳐 적가하였다. 적-오렌지색 용액을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 캐놀라에 의해 무수 THF(600ml)중 N-플루오로벤젠설포니미드(153g, 0.485mol)의 예비 냉각시킨(0°C) 용액에 이전시켰다. 당해 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 총 용매 용적을 대략 1/3으로 감소시키고, EtOAc(1l)를 가하였다. 용액을 물로 연속적으로 세척하고, 0.1N 수성 HCl, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켜 조 액체를 수득하였다. 섬광 크로마토그래피(6:1 헥산-EtOAc)로 분리하여 화합물 5B(93.5g, 87%)를 수득하였다.

<346> 단계 2 :

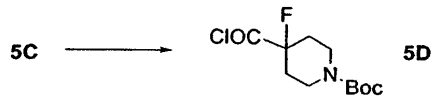


<347>

<348> THF(300ml) 및 CH<sub>3</sub>OH(200ml)중 화합물 5B (50g, 0.181mol)의 용액을 수(100ml)중 LiOH-H<sub>2</sub>O(9.2g, 0.218mol)의 용액으로 처리한 후 45°C로 6시간동안 가열하였다. 다음에, 당해 혼합물을 농축시키고 진공하에 건조시켜 화합

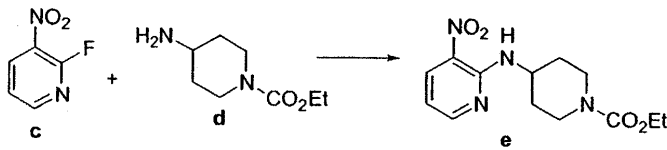
물 5C(45g, 100%)를 수득하였다.

<349> 단계 3:

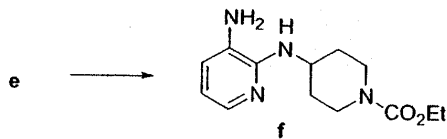


<351> 화합물 5C(20.4g, 0.081mol)를 20℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250ml)의 교반 플라스크에 서서히 가하였다. 수득되는 백색 슬러리를 0℃로 냉각시키고 옥살릴 클로라이드(6.7ml, 0.075mol) 및 한방울의 DMF로 서서히 처리하였다. 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 농축시키고 진공하에 건조시켜 화합물 5D를 수득하였다.

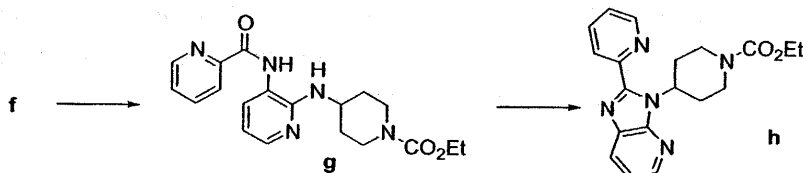
<352> 단계 4A:



<354> 무수 톨루엔(350ml)중 화합물 c(64g, 0.40mol), 화합물 d(84ml, 0.52mol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(66g, 0.48mol)의 혼합물을 환류하에 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 5% 수성 NaOH로 3회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. MeOH로 재결정화하여 황색 고체로서의 화합물 e(121g, 약 100%)를 수득하였다.

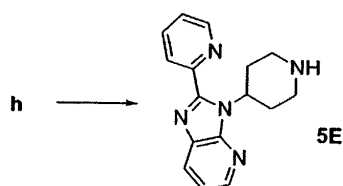


<356> EtOH(400ml)중 화합물 e(121g, 0.41mol) 및 라니 니켈(10g)의 현탁액을 H<sub>2</sub> (40psi)하에 4시간 동안 진탕시켰다. 당해 혼합물을 셀라이트의 단 패드(short pad)(CH<sub>3</sub>OH로 세척하면서)를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 진공하에 건조시켜 암갈색 고체로서의 화합물 f(109g, 약 100%)를 수득하였다.



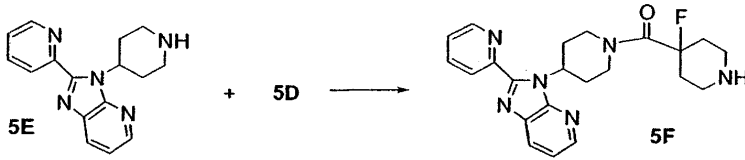
<358> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMF(1:1,500ml)중 화합물 f(109g, 0.41mol)의 용액을 피콜린산(61g, 0.50mol), EDCI(119g, 0.62mol), HOBT(84g, 0.62mol) 및 iPr<sub>2</sub>NEt(141ml, 1.03 mol)로 처리하였다. 당해 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반한 다음 20℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 5% 수성 NaOH로 3회 세척하고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)하여 황색 고체로서의 화합물 g(131 g, 86%)를 수득하였다.

<359> AcOH(200ml)중 화합물 g(131g, 0.36mol)의 용액을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5% 수성 NaOH로 조심스럽게 염기성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/헥산)하여 황색 고체로서의 화합물 h(95g, 76%)를 수득하였다.



<361> 무수  $\text{CHCl}_3$ (300ml)중 화합물 h(95g, 0.27mol)의 용액을 요오도트리메틸실란(272g, 1.36mol)으로 처리하고  $70^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 냉 10% 수성 NaOH로 퀀칭시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고 냉각시켰다. 섬광 크로마토그래피(2N  $\text{NH}_3$ - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ )하여 담황색 고체로서의 화합물 5E(43g, 57%)를 수득하였다.

<362> 단계 4B:

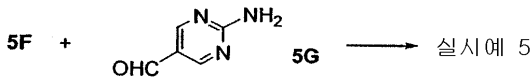


<363>

<364>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250ml)중 화합물 5D(0.075mol)의 혼합물을 화합물 5E(15g, 0.054 mol) 및  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (25ml, 0.135mol)로 처리하면서 온도를  $20^\circ\text{C}$ 로 유지시킨다. 1시간 후, 혼합물을 농축시킨 후  $\text{CH}_3\text{OH}$ (200ml)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200ml)/ $\text{H}_2\text{O}$ (1ml)속에서 1시간 동안  $20^\circ\text{C}$ 로 교반하였다. 다음에, 용매를 증발시켰다.  $20^\circ\text{C}$ 에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250ml)중 TFA(200ml)로 처리한 후 섬광 크로마토그래피(0-7% 7N  $\text{NH}_3$ - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 처리하여 화합물 5F(화합물 5C로부터 80-90%)를 수득하였다.

<365> 단계 5:

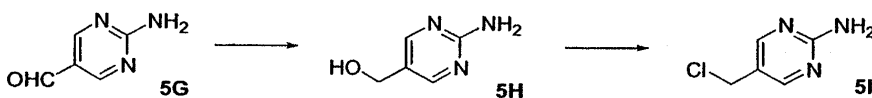
<366> 방법 A:



<367>

<368>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml)중 화합물 5F(0.41g, 1.0mmol)의 용액을 화합물 5G(0.31g, 2.5 mmol, 일본 특허 제63227573호, 1988),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.53g, 2.5mmol) 및 몇 방울의 AcOH로 처리한 다음  $20^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 당해 혼합물을 10% NaOH 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 사이에 분배시켰다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(0-5% 7N  $\text{NH}_3$ - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여 표제 화합물(0.45g, 87%)을 수득하였다. MS: 516 (M+H).

<369> 방법 B:



<370>

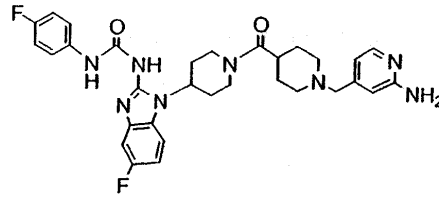
<371>  $\text{CH}_3\text{OH}$ (300ml)중 화합물 5G(50g, 0.41mol)의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 20분에 걸쳐  $\text{NaBH}_4$ (20g, 6개 배치(batch)로 0.53mol)로 조심스럽게 처리하였다. 다음에, 반응물을  $20^\circ\text{C}$ 로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다시  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 조심스럽게 퀀칭시키고 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(5-10% 7N  $\text{NH}_3$ - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여 담황색 고체로서의 화합물 5H(31g, 62%)를 수득하였다.

<372>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500ml)중 화합물 5H(31g, 0.25mol)의 슬러리를  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고  $\text{SOCl}_2$ (55ml, 0.74mol 30분에 걸쳐)로서 처리하였다. 다음에, 반응물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 아세톤속에서 슬러리화한 후 여과하였다. 수득되는 베이지색 고체 5I을 진공하에서 밤새 건조시켰다(38.4g, 52%, HCl 염).

<373> 무수 DMF(200ml)중 화합물 5F(16.4g, 40mmol)의 균질한 용액을 NaH(8g, 200mmol)로 조심스럽게 처리하면서,  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고  $20^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, NaI(6g, 40mmol) 및 화합물 5I(14.5g, 80mmol)로 처리한 후  $20^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 반응물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500ml)로 희석시키고, 1N 수성 NaOH로 세척하고, 염수로 세척하고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다, 섬광 크로마토그래피(0-4% 7N  $\text{NH}_3$ - $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여 베이지색 고체로서의 실시예 5의 화합물(16.9g, 82%)을 수득하였다.

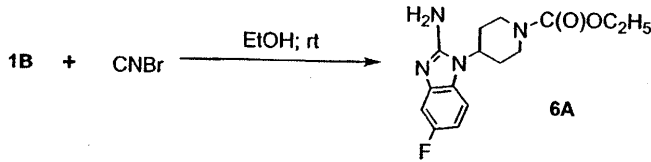
<374>

실시예 6



<375>

<376> 단계 1:

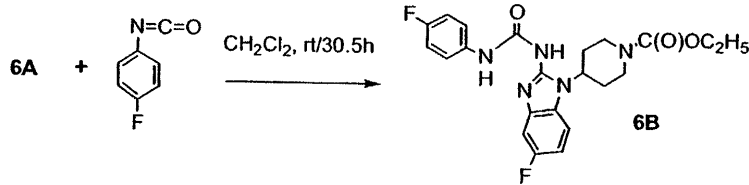


<377>

<378> 실온에서 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH(25ml)중 디아민 1B(1.0g, 3.55mmol)의 교반된 용액에 고체 CNBr(564mg; 5.33mmol)을 부분 방식으로 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 5일 동안 교반한 후 진공하에 용매를 제거하였다. 잔류 오일을 EtOAc(30ml) 및 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10ml)사이 에 분배시켰다. 수성 층을 6N NaOH 몇 방울을 첨가함으로써 pH 약 10으로 조절한 후 EtOAc(2 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(5ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 스트라이핑하여 정제하지 않고 사용하기에 충분히 순수한 갈색 분말로서의 화합물 6A(1.03g ; 94%)을 수득하였다. FABMS: 307 (MH<sup>+</sup> ; 100%).

<379>

단계 2:

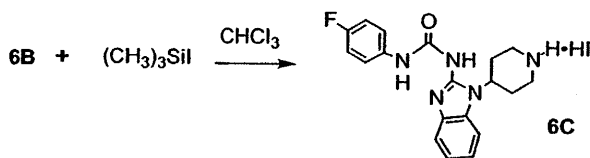


<380>

<381> 불활성 대기하 무수 플라스크속에서, 화합물 6A(369mg; 1.20mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11ml)의 혼합물을 교반하고 선명한 호박색 용액이 형성될 때까지 초음파처리하고 이 용액에 4-플루오로페닐 이소시아네이트(158μl ; 190mg; 1.38mmol)를 주사기를 통해 가하였다. 실온에서 30.5시간 후, 몇 방울의 CH<sub>3</sub>OH를 반응 용액에 가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류 고체를 비등하는 Et<sub>2</sub>O(약 30ml)속에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과하고, 여액을 더운 헥산으로 약 60ml의 용적으로 희석시켰다. 당해 용액을 스팀 욕상에서 약 30ml의 용적으로 농축시키면, 이 시기에 침전되기 시작한다. 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 정치시킨다. 여과 및 Et<sub>2</sub>O-헥산(1:1 v/v)으로 세척하여 적갈색 분말로서의 화합물 6B(394mg; 74%)를 수득하였다. FABMS: 444(MH<sup>+</sup>; 100%). 비록 TLC 및 NMR 이 소량의 불순물의 존재를 나타내었다 하더라도, 생성물은 하기 단계 3에서 사용하기에 충분하게 순수하였다.

<382>

단계 3:

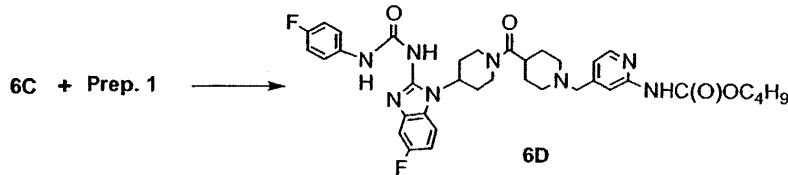


<383>

<384> 불활성 대기하에 재환류하도록 장비가 갖추어진 플라스크내에 함유된 CHCl<sub>3</sub>(2ml)중 화합물 6B(333mg; 0.751mmol)의 교반된 현탁액에 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiI(214μl; 301mg; 1.51mmol)을 주사기를 통해 가하였다. 고체는 신속하게 용해하여 암 적갈색 용액을 형성하였다. 실온에서 20분 동안 계속 교반한 후 오일욕중 반응 혼합물을 50℃

로 예비가열하였다. 50℃에서 5시간 후, 제2 부분의 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiI(54 μl; 75 mg; 0.378mmol)을 가하고 50℃에서 다른 2.5시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물(고상 및 액상으로 이루어짐)을 가열 욕으로부터 제거하고 2개 부분으로 가해진 CH<sub>3</sub>OH(2.5ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 교반하고 수분 동안 50℃로 가온하고, 냉각시킨 후 여과하였다. 수집된 고체를 1:1(v/v) CH<sub>3</sub>OH-EtOAc로 세척하여 담황갈색 분말(356mg)로서 하이드로요오다이드 염 형태의 화합물 6C를 수득하고 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. FABMS: 372(MH<sup>+</sup>; 100%).

<385> 단계 4:

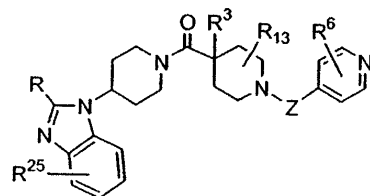


<386>  
<387> DMF(13ml)중 화합물 6C(340mg; 0.681mmol), 제조 1의 화합물(228mg; 0.681 mmol), HOBT(9.2mg; 0.0681mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(379μl ; 275mg; 2.72 mmol)의 교반된 현탁액에 고체 EDCI(163mg; 0.851mmol)을 가하였다. 혼합한 반응 혼합물을 예비가열시킨 오일 욕에 두고 50℃에서 30분 동안 교반한 후, 수득되는 선명한, 호박색 용액을 23.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 몇 방울의 물을 가하고, 반응 혼합물을 진공하에 60℃에서 농축시켰다. 농축물을 EtOAc(20 ml) 및 물(5ml)-염수(2.5ml)사이에 분배시켰다. 수성 상을 EtOAc(2 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(2.5ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시키고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>4</sub>OH(97:3:0.5 → 96:4:0.5)의 구배로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 6D(222mg; 47%)를 담황색 분말로서 수득하였다. FABMS: 689 (MH<sup>+</sup>; 약 93%) ; 578(약 58%) ; 478 (100%).

<388> 단계 5:

<389> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)중 화합물 6D(208mg; 0.302mmol)의 용액에 플라스크를 흔들면서 TFA(928μl; 1.37g ; 12.1mmol)를 가한 후 무수 N<sub>2</sub>로 플라스크를 헹구고 밀봉한 후, 실온에서 6시간 동안 정치시켰다. 반응 용액을 진공하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc(20ml) 및 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3ml)와 충분한 물사이에 분배시켜 2개의 선명한 상을 수득하였다. 수성 상을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(3ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 용매를 제거하고, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>4</sub>OH(97:3:0.5)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 표제 화합물(130mg; 72%)을 담황색 분말로서 수득하였다. FABMS: 589(MH<sup>+</sup>; 약 64%) ; 478(100%).

<390> 적절한 출발물질을 사용하고 위에서 기술한 공정들과 유사한 공정들을 이용하여, 하기 표의 화합물을 제조한다:

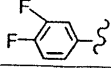
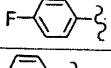
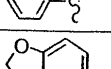
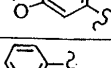
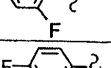
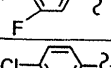
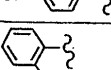
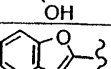
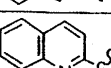
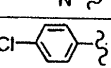
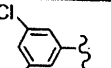
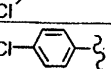
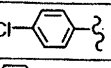
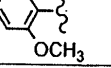
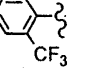
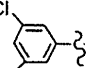
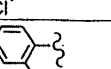
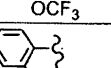
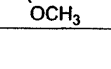


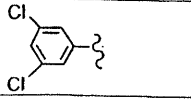
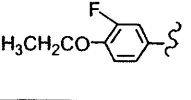
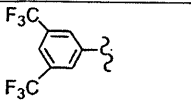
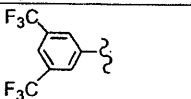
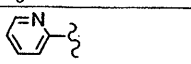
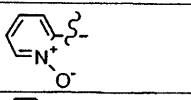
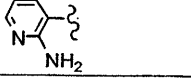
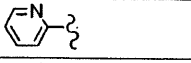
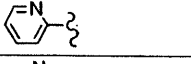
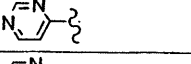
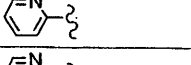
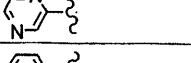
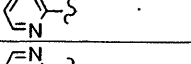
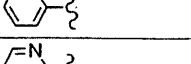
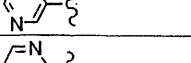
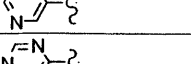
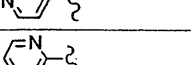
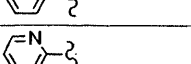
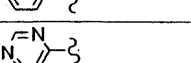
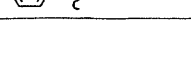
	R	R <sup>25</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>13</sup>	Z	R <sup>6</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
7	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	463
8	-CH <sub>3</sub>	6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467
9	-CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467

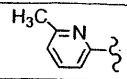




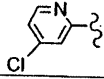


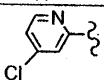


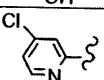
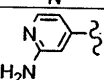
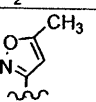




<391>














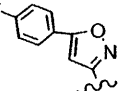
10	-CH <sub>3</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	512
11		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	535
12	벤질	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	527
13	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
14	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	488
15	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	526
16	-CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	524
17	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	481
18	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	482
19	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	499
20		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
21		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
22		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
23		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	520
24		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	521
25		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	568
26		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
27		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	507
28		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
29		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	549
30		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
31		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	567
32		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
33		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
34		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	565

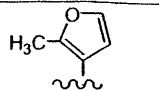
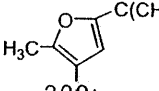
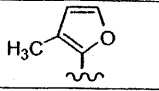
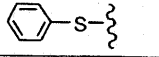
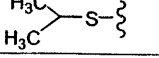
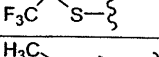
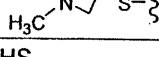
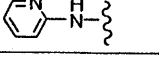
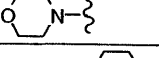
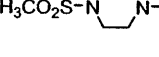
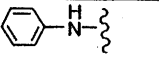
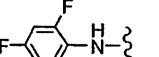
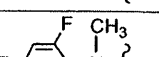
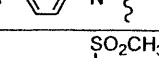
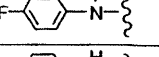
<392>

35		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
36		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
37		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
38		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	557
39		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	592
40		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	610
41		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
42		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
43		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	553
44		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
45		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
46		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
47		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
48		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
49		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	543
50		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
51		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
52		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
53		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	604

54		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	597
55		5-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	571
56		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	665
57		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	710
58		6-에톡시	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
59		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	546
60		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
61		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	H	499
62		6-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
63		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
64		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
65		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
66		7-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
67		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	496
68		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
69		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
70		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
71		5,6-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
72		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	575
73		6-ethoxy	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	541

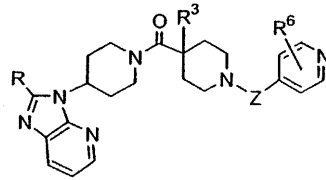
74		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
75		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
76		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	591
77		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
78		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
79		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	548
80		5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	565
81		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
82		6,7-Cl-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	567
83		6,7-Cl-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
84		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
85		5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	617
86		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
87		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	500
88		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	485
89		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	489
90		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
91		6-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503

92		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503
93		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
94		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	518
95		5-Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	534
96		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	519
97		6,7-di-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	536
98		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	579
99		6-에톡시	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	544
100		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	503
101		5-Br	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
102		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	502
103		5-CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	568
104		5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	586
105		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	598



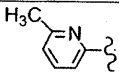




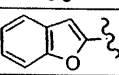
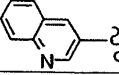
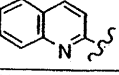
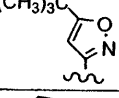
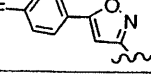






106		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
107		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	573
108		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
109	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	483
110	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
111	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515
112		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	545
113		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
114		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	551
115		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
116	HS-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	469
117	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
118	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
119		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
120		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	522
121		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	599
123		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
124		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
125		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	578
126		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	624
127		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	546

128		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	653
129	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	510
130		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	563
131		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	480
132	CH <sub>3</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	467
133	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	481
134	CH <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
135	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-O-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	495
136		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	529
137		H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
138		5-CF <sub>3</sub> ,7-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	582
139		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	528
140		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
141		5-F	OH	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
142		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	529
143		5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	529
144		5-F	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
145		6-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	528
146	H	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	437
147		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
148		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531
149		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	585

150		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	549
151		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	571
152		H	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
153	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	523
154	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	H	H		2-NH <sub>2</sub>	497
155		5-F	H	2-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	528
156		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
157		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	514
158		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	589
159		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	520
160	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-	5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	499
161		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	537
162		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	535
163		5-F	H	5-OH	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
164		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	532
165		5-F	F	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
166		5-F	H	H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	515

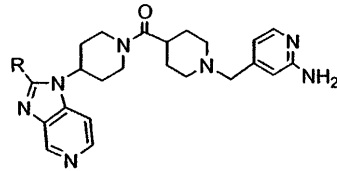


번호	R	R <sup>3</sup>	Z	R <sup>6</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
167		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	502
168	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	464
169		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	504
170		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	460
171	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	462
172		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	477
173		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	514
174		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
175		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	530
176		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	532
177		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	540
178		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	564
179		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	526
180		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	558
181		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
182		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	512
183		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	531

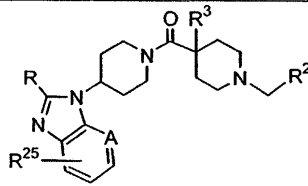
184		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	498
185		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	497
186		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	511
187		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	501
188		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	486
189		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	486
190		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	501
191		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	536
192		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
193		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	547
194		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	543
195		H	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	581
196		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	519
197		H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH-} \end{matrix}$	2-NH <sub>2</sub>	515
198		OH	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	517
199			-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	577
200		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	515

<401>

201		F	-CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub>	504
202		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	497
203		H	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	532
204		F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	515
205		F	-CH <sub>2</sub> -	3-NH <sub>2</sub>	550

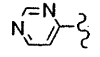
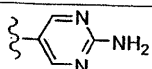

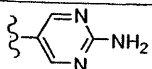

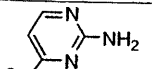
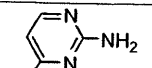
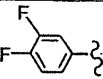
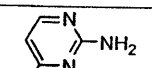

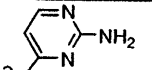

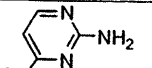
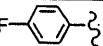
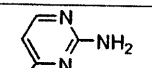

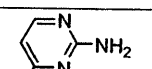

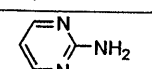

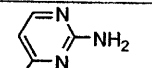

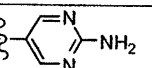

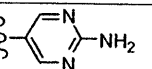

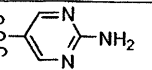

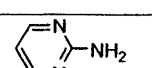


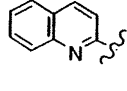
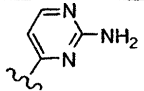
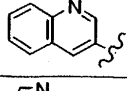
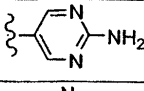
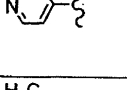
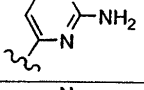
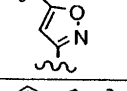
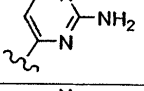
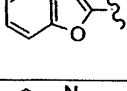
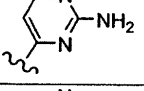
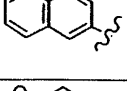
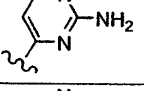
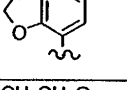
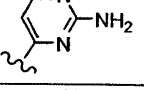
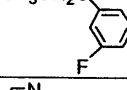
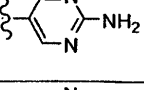
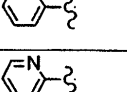
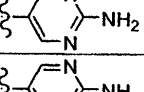
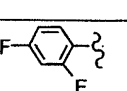
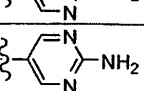
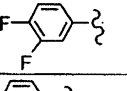
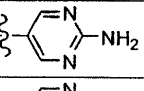
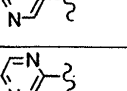
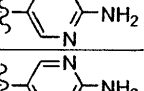
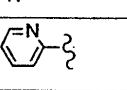
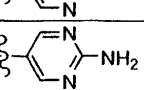
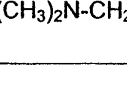
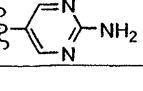



번호	R	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
206	-CH <sub>3</sub>	434
207		497
208		514
209		530

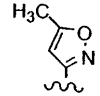
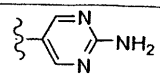
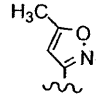
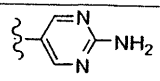
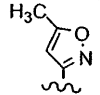
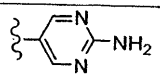

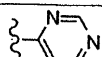

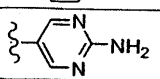
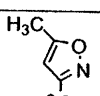
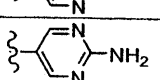

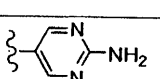

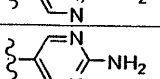

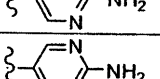
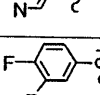
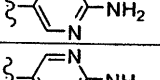
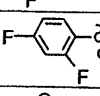
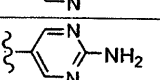

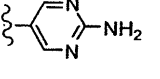

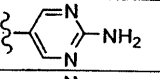
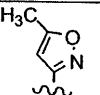
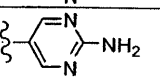

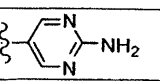

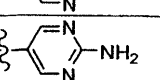

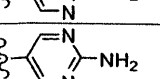


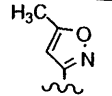
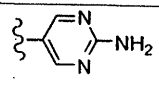
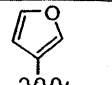
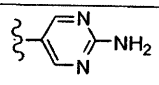
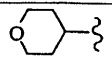
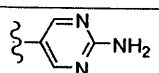

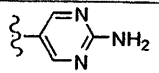
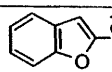
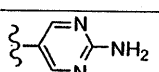
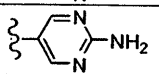

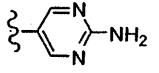
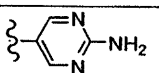
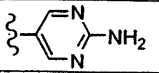
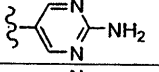
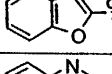
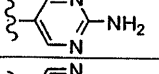
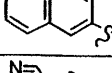
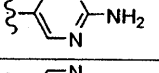
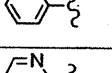
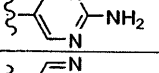
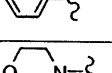
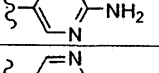
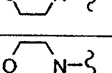
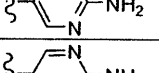
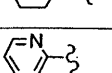
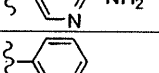
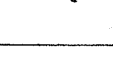
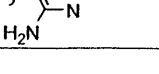
번호	R	R <sup>25</sup>	A	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
210		5-Cl	C	H		532
211		5-F	C	H		515
212		5-Cl	C	H		532


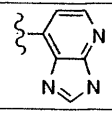
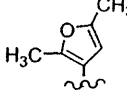
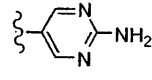
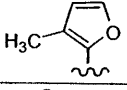
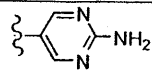

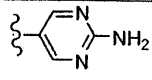
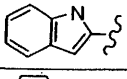
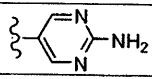

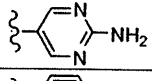

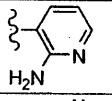
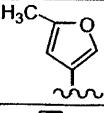
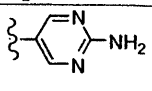
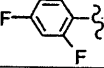
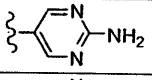

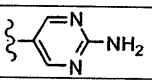
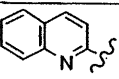
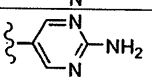
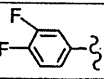
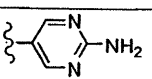
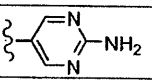

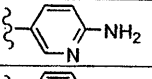

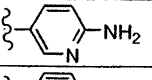

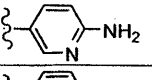

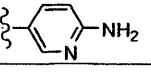
<402>

213		5-F	C	H		516
214		H	N	H		503
215		H	N	H		503
216	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	N	H		463
217		5-F	C	H		550
218		5-F	C	H		515
219		5-Cl	C	H		532
220		6-Cl	C	H		548
221		5-F	C	H		516
222		6-Cl	C	H		600
223		5-Cl	C	H		532
224		6-F	C	H		515
225		H	N	H		499
226		H	N	H		502
227		H	N	H		487


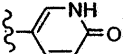
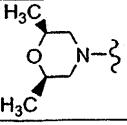
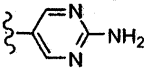
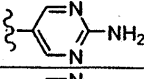
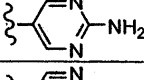

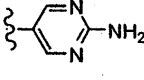









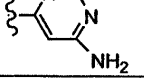

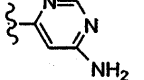
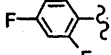

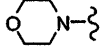
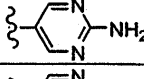
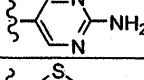









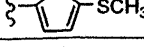
228		H	N	H		548
229		H	N	H		548
230		H	N	H		499
231		H	N	H		502
232		H	N	H		537
233		H	N	H		548
234		H	N	H		541
235		H	N	H		559
236		H	N	H		498
237		5-F	C	F		533
238		5-F	C	H		550
239		5-F	C	H		550
240		5-F	C	H		515
241		5-F	C	H		516
242		H	C	H		497
243	$(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2^-$	H	N	H		478


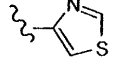

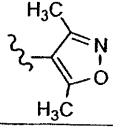

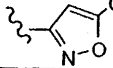
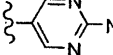

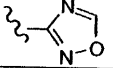

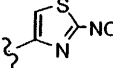

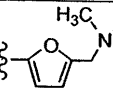

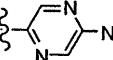

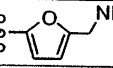

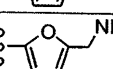

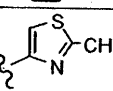

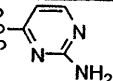

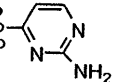
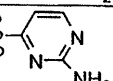
244		5-F	C	H		519
245		H	C	H		501
246		5,6-□-F	C	H		537
247		5-F	C	H		500
248		5,6-□-F	C	H		534
249		5-F	C	F		537
250		5-F	C	F		534
251		5-F	C	F		534
252		5-F	C	F		533
253		5-F	C	F		568
254		5-F	C	F		568
255		H	N	H		487
256		H	C	F		515
257		H	C	F		519
258		H	N	F		516
259		H	N	H		505
260		H	N	F		516

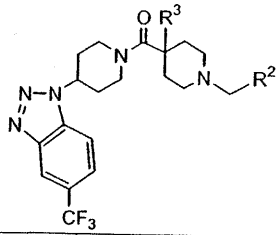
261		H	N	F		520
262		5-F	C	H		504
263		5-F	C	H		522
264		5-F	C	H		504
265		H	N	H		537
266	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -	H	N	F		496
267		H	N	F		505
268	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	H		482
269	CH <sub>3</sub> -S-	5-F	C	H		484
270	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	5-F	C	F		500
271		H	N	F		555
272		H	N	F		566
273		H	N	H		498
274		5,6- □-F	C	F		551
275		5-F	C	F		541
276		5-F	C	H		523
277		5-F	C	H		514

278		5-F	C	H		539
279		H	N	H		515
280		H	N	H		501
281		H	N	F		505
282		H	N	H		536
283		H	N	F		523
284		5-F	C	F		532
285		H	N	H		501
286		H	N	H		533
287		H	N	F		517
288		H	N	H		548
289		H	N	H		533
290	CH <sub>3</sub> S-	5-F	C	F		502
291		H	N	F		515
292		5-F	C	F		532
293		5-F	C	H		514
294		H	N	H		497

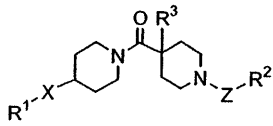
295	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F		499
296	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -S-	5-F	C	F		516
297	CH <sub>3</sub> -O-	5-F	C	F		486
298		H	N	H		512
299		H	N	F		530
300		5-F	C	F		547
301		5-F	C	H		529
302		5-F	C	H		517
303		5-F	C	F		535
304		H	N	H		551
305		H	N	F		551
306		5-F	C	H		500
307		5-F	C	H		500
308		5-F	C	F		547
309	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	5-F	C	F		527
310		H	N	H		498
311		H	N	F		516
312		5-F	C	H		515

313		5-F	C	F		533
314		5-F	C	F		569
315	CH <sub>3</sub> -S-	H	N	F		485
316	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-	H	N	F		483
317		H	N	F		566
318		H	N	F		489
319		H	N	F		489
320		H	N	F		505
321		H	N	F		505
322		5-F	C	F		533
323		H	N	F		516
325		H	N	F		540
325		H	N	F		524
326	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-	5-F	C	F		514
327		H	N	F		506
328		H	N	F		488
329		H	N	F		489
330		H	N	F		507
331		H	N	F		551

332		H	N	F		506
333		H	N	F		518
334		H	N	F		504
335	CH <sub>3</sub> -O-	H	N	F		464
336		H	N	F		491
337		H	N	F		563
338		5-F	C	H		545
339		5-F	C	F		533
340		H	N	F		518
341		5-F	C	H		535
342		H	N	F		520
343		6-Cl	C	H		548
345		H	N	H		503
346	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	H	N	H		463

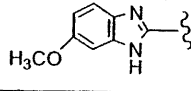
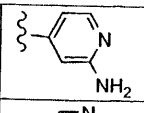
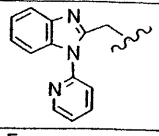
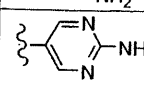
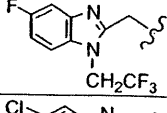
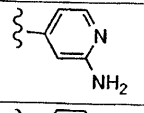
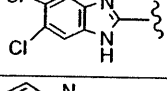
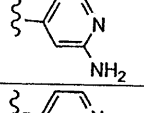
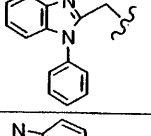
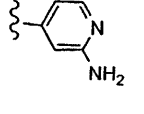
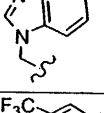
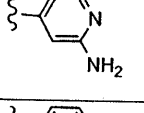
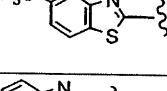
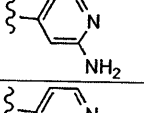
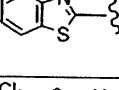
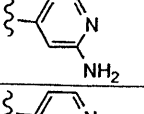
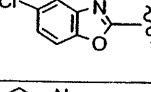
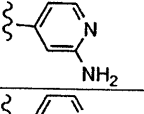
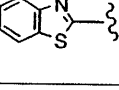
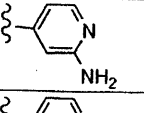
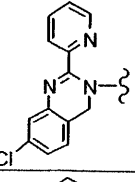
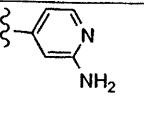
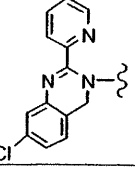
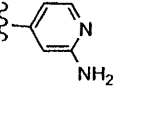


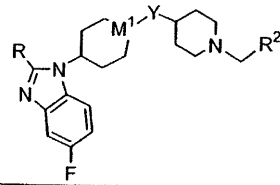
번호	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
347	H		489
348	F		506
349	F		488
350	F		507
351	F		506



번호	R <sup>1</sup> -X-	Z	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
352		-CH <sub>2</sub> -	H		509
353		-CH <sub>2</sub> -	H		510
354		-CH <sub>2</sub> -	H		523

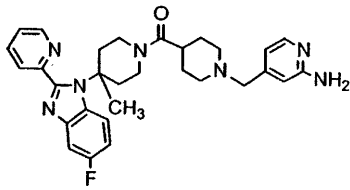
355		-CH <sub>2</sub> -	H		532
356		-CH <sub>2</sub> -	H		496
357		-CH <sub>2</sub> -	H		506
358		-CH <sub>2</sub> -	H		542
359		-CH <sub>2</sub> -	H		451
360		-CH <sub>2</sub> -	H		537
361		-CH <sub>2</sub> -	H		495
362		-CH <sub>2</sub> -	H		501
363		-CH <sub>2</sub> -	H		510
364		-CH <sub>2</sub> -	H		533
365		-CH <sub>2</sub> -	H		420

366		-CH <sub>2</sub> -	H		449
367		-CH <sub>2</sub> -	H		497
368		-CH <sub>2</sub> -	H		533
369		-CH <sub>2</sub> -	H		487
370		-CH <sub>2</sub> -	H		509
371		-CH <sub>2</sub> -	H		433
372		-CH <sub>2</sub> -	H		504
373		-CH <sub>2</sub> -	H		436
374		-CH <sub>2</sub> -	H		472
375		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		464
376		-CH <sub>2</sub> -	H		544
377		-CH <sub>2</sub> -	F		562



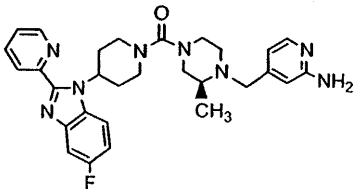
번호	R	M <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	물리적 데이터 MS (MH <sup>+</sup> )
378		CH	-CH <sub>2</sub> -		500
379		N	-NH-		502
380		N	-NH-		490
381		N	-NH-		494
382		N	-NH-		501
383		N	-NH-		500

384:



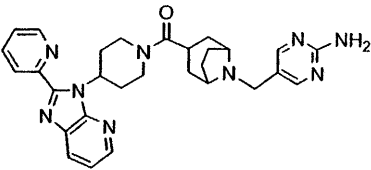
MS: 528 (MH<sup>+</sup>)

385:



MS 385 (MH<sup>+</sup>)

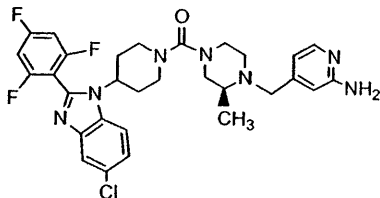
386:



MS 529 (MH<sup>+</sup>)

<414>

387:



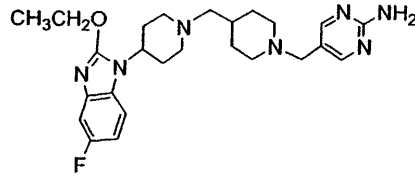
MS 583 (MH<sup>+</sup>)

<415>



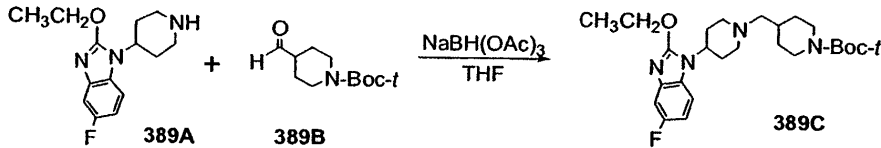
<429>

실시예 389



<430>

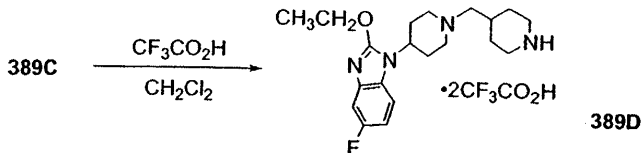
<431> 단계 1 :



<432>

<433> THF(15ml)중 화합물 389A(300mg, 1.14mmol)의 교반된 혼합 용액에 THF(1ml)중 화합물 389B(292mg, 1.37mmol)에 이어, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(483mg, 2.28mmol)를 가하였다. 실온에서 39시간 동안 교반한 후, TLC는 혼합한 백색 반응 혼합액중 변하지 않은 출발물질의 존재를 나타내었다. 따라서, 다른 양의 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(242mg, 1.14mmol)를 가하고 실온에서 총 113시간 동안 계속 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 골고루 세척하였다. 합한 여액과 세척물을 진공하에 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc(60ml)와, 물(2.5ml), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.5ml) 및 6N NaOH(5ml)로 이루어진 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 15ml)로 추가로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(5ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(EtOAc/헥산 = 1:1)에 의해 정제하여 TLC에 대해 균질한 무색 검과 백색 발포체의 혼합물로서의 화합물 389C(368mg, 70%)를 수득하였으며, 이는 정치 시 고화되었다. ES-MS: 461(MH<sup>+</sup>; 100%).

<434> 단계 2:



<435>

<436> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7ml)중 화합물 389C(358mg, 0.777ml)의 교반된 빙냉 용액에 주사기를 통해 냉각되고 정제된 TFA(576μl, 886mg, 7.77mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 빙수 욕 속에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 29.5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 검성 잔사(gummy residue)를 Et<sub>2</sub>O(35ml)로 16시간 동안 연마(자기 교반기)하였다. 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 백색 분말로서의 화합물 389D의 비스-트리플루오로아세트이트 염(449mg, 98%)을 수득하였다.

<437> 단계 3:

<438> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)중 화합물 389D(100mg, 0.170mmol)의 교반된 혼합액에 Et<sub>3</sub>N (47.4μl, 34.4mg, 0.340mmol)을 가하여, 모든 고체를 용해시켰다. 다음에, 교반된 용액에 화합물 5G(25.1mg, 0.204mmol)에 이어, NaBH(OAc)<sub>3</sub>(72.1mg, 0.340mmol)를 가하였다. 실온에서 66시간 동안 교반한 후, TLC는 담황색 반응 혼합액중 변하지 않은 출발물질의 존재를 나타내었다. 따라서, 다른 양의 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(72.1mg, 0.340mmol)를 가하고 실온에서 총 90시간 동안 계속 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 여과하고 수집된 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 완전히 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 진공하에 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc(20ml)와, 물(0.6ml), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5ml) 및 6N NaOH (1.2ml)로 이루어진 용액사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 5 ml)로 추가로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(2 ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 예비 TLC(실리카 겔 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/진한 NH<sub>4</sub>OH = 90:9:1)로 정제하여 담 베이지색 발포체로서의 표제 화

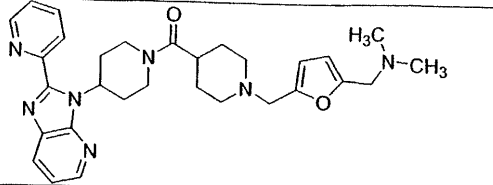
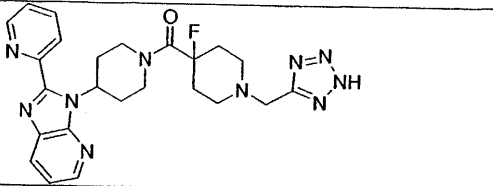
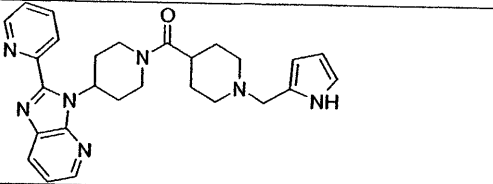
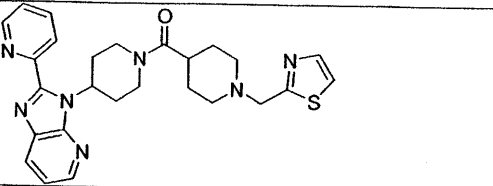
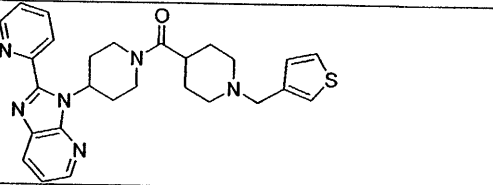
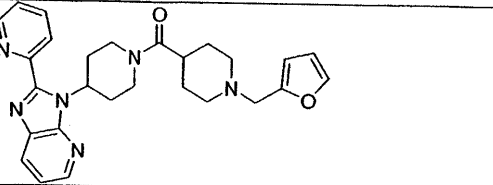
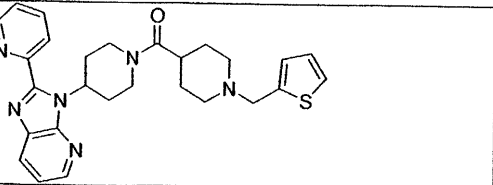
합물(36mg, 45%)을 수득하였다. FABMS: 468(MH<sup>+</sup>; 100%).

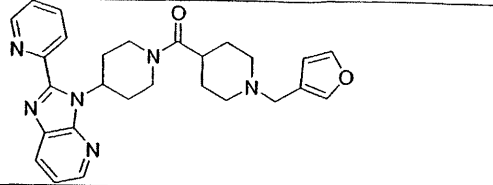
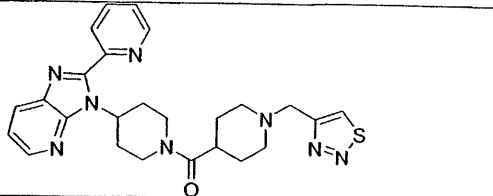
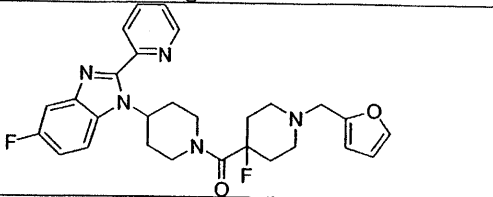
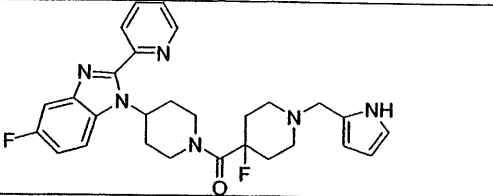
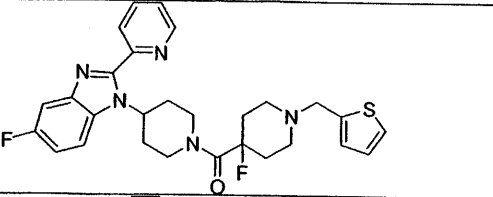
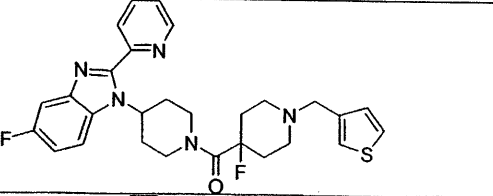
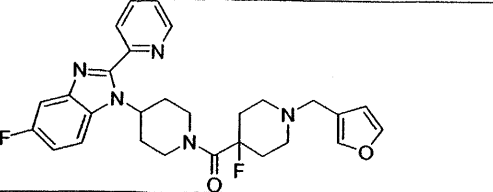
<439>

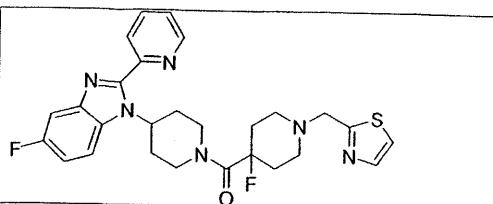
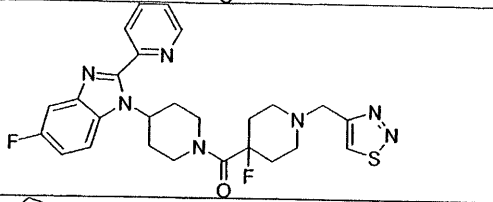
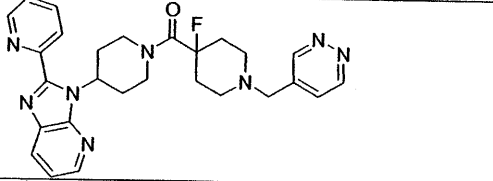
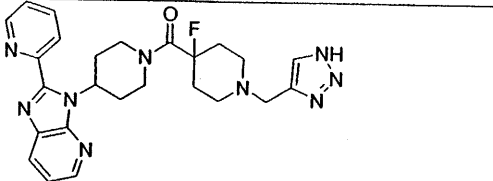
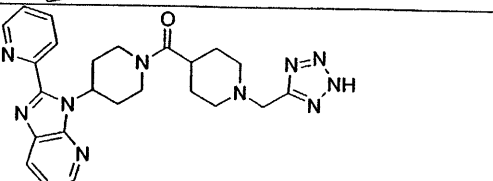
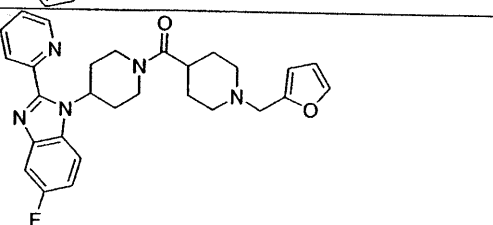
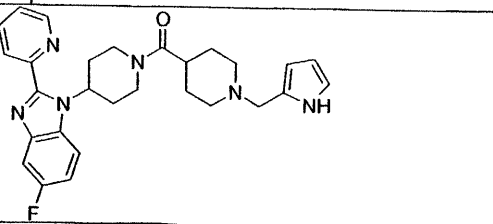
실시예 1 내지 6 및 실시예 388과 389에 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여, 하기 화합물들을 제조하였다:

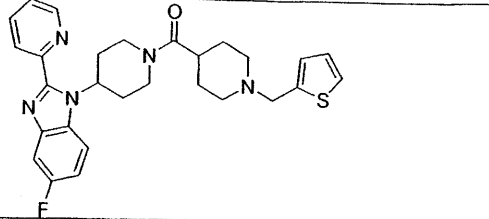
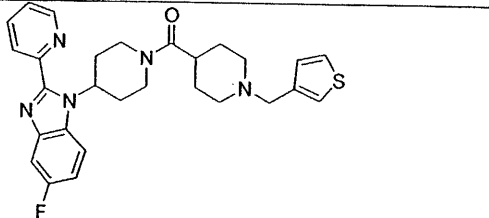
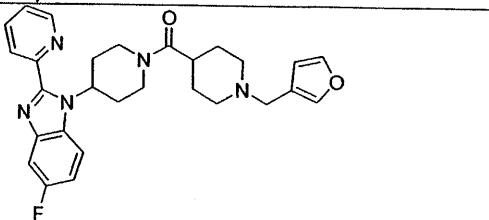
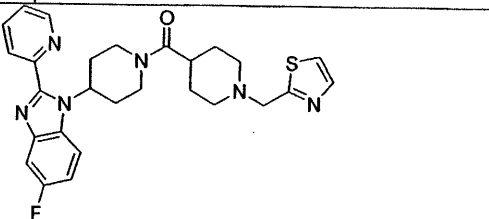
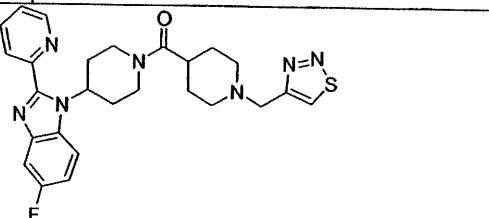
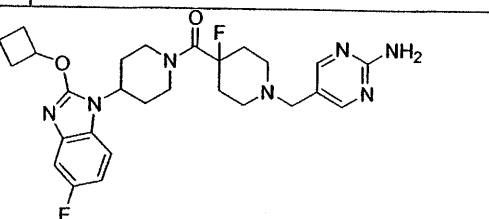
실시예	구조식	질량 스펙트럼 (M+H)
390		533 (ESMS)
391		518 (ESMS)
392		535 (ESMS)
393		520 (ESMS)
394		592 (FAB)
395		670 (FAB)

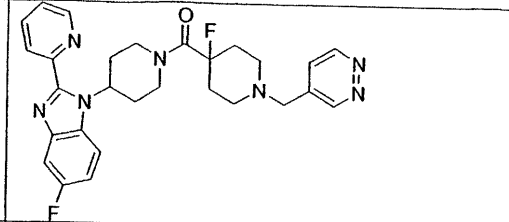
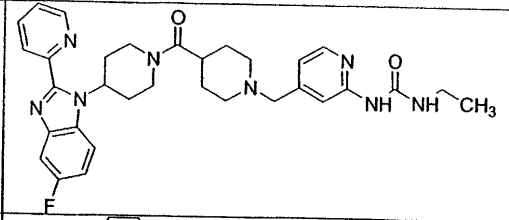
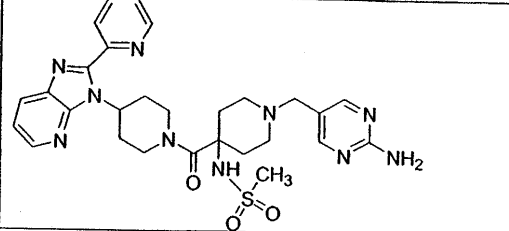
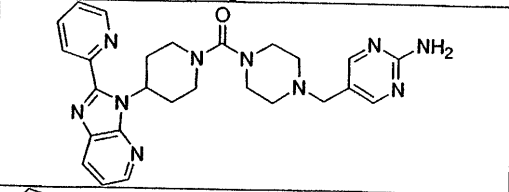
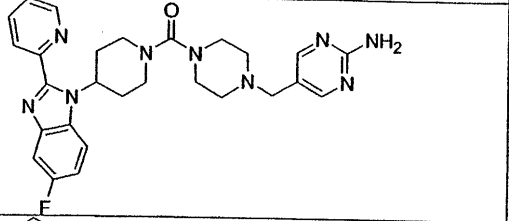
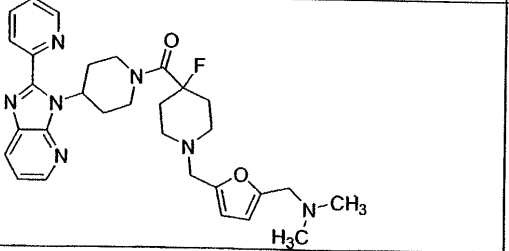
<440>

396		528 (ESMS)
397		491 (ESMS)
398		470 (ESMS)
399		488 (ESMS)
400		487 (ESMS)
401		471 (ESMS)
402		487 (ESMS)

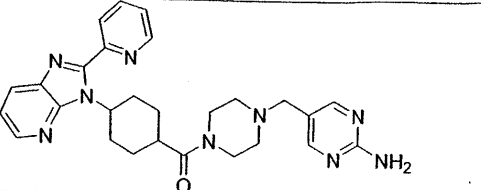
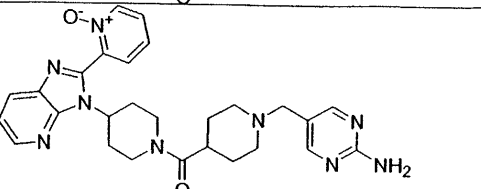
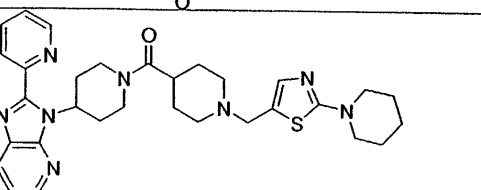
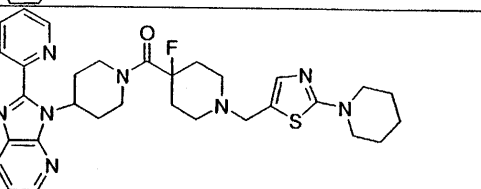
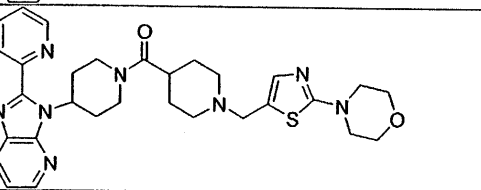
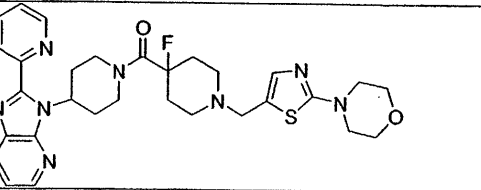
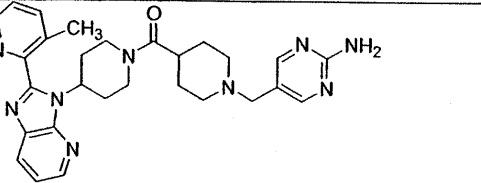
403		471 (ESMS)
404		489 (ESMS)
405		506 (ESMS)
406		505 (ESMS)
407		522 (ESMS)
408		522 (ESMS)
409		506 (ESMS)

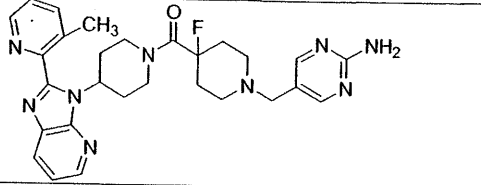
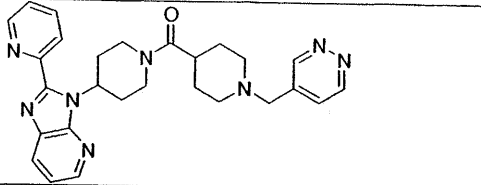
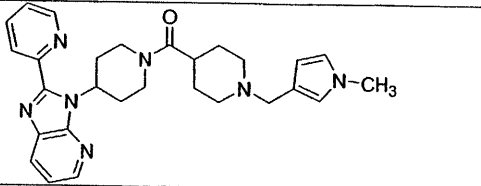
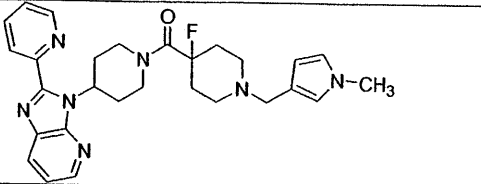
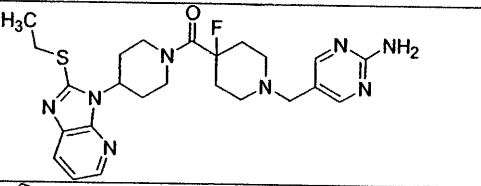
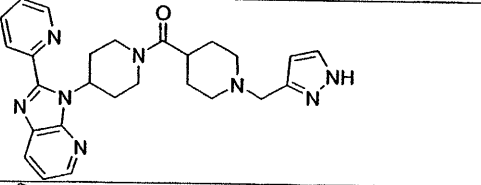
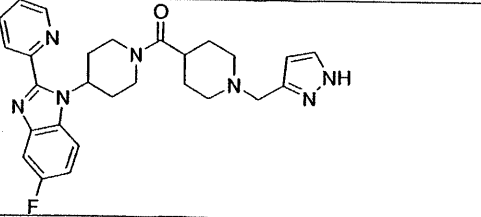
410		523 (ESMS)
411		524 (ESMS)
412		501 (ESMS)
413		490 (ESMS)
414		473 (ESMS)
415		488 (ESMS)
416		487 (ESMS)

417		504 (ESMS)
418		504 (ESMS)
419		488 (ESMS)
420		505 (ESMS)
421		506 (ESMS)
422		526 (FAB)

423		518 (ESMS)
424		585 (FAB)
425		591 (ESMS)
426		499 (ESMS)
427		516 (ESMS)
428		546 (ESMS)

<445>

429		498 (ESMS)
430		514 (ESMS)
431		571 (ESMS)
432		589 (ESMS)
433		573 (ESMS)
434		591 (ESMS)
435		512 (ESMS)

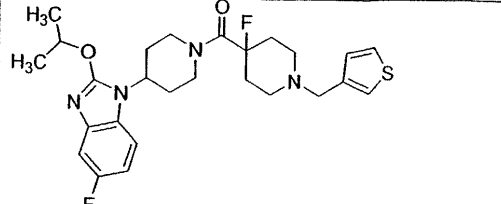
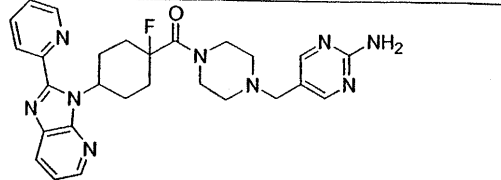
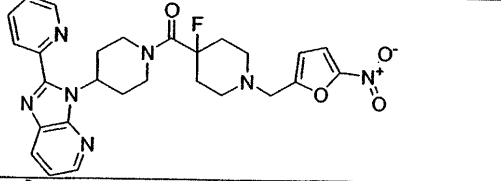
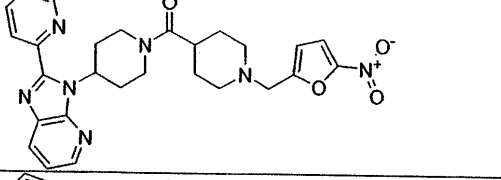
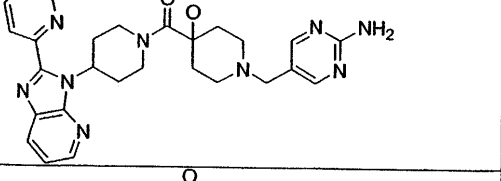
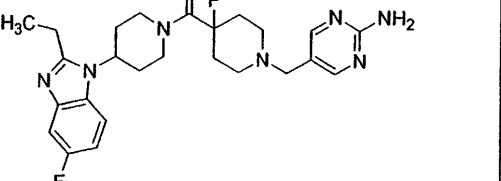
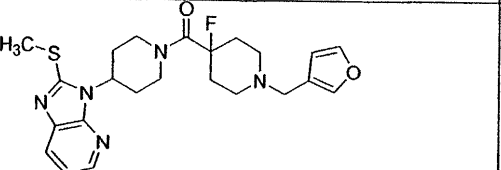
436		530 (ESMS)
437		483 (ESMS)
438		484 (ESMS)
439		502 (ESMS)
440		499 (FAB)
441		471 (ESMS)
442		488 (ESMS)

<447>

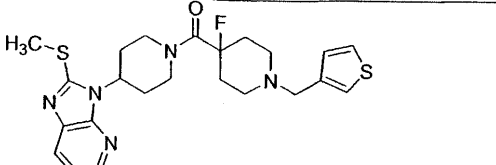
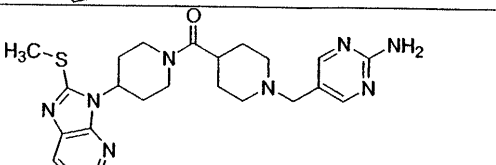
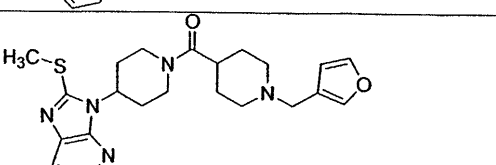
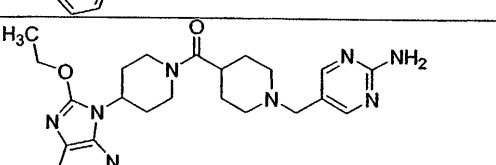
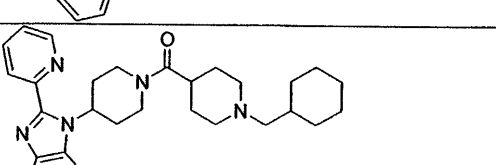
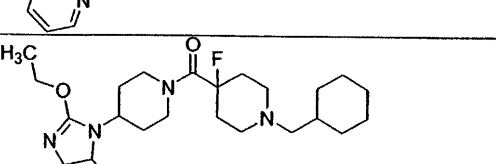
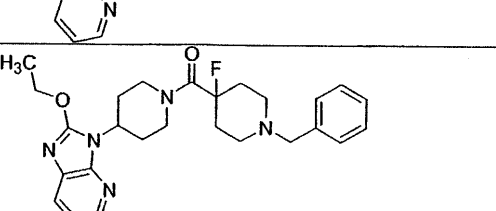


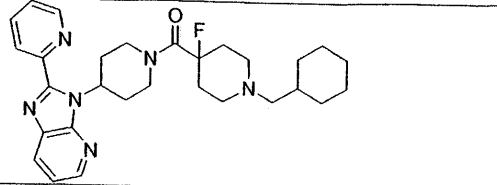
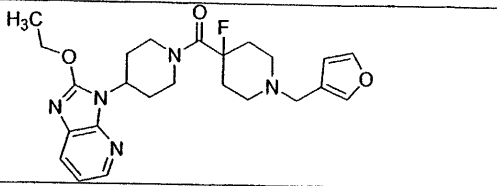
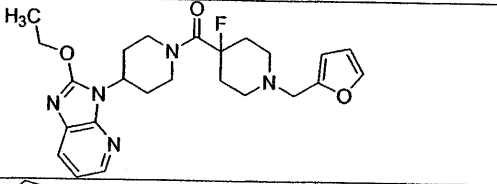
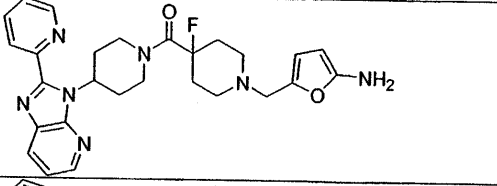
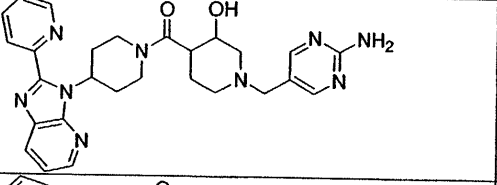
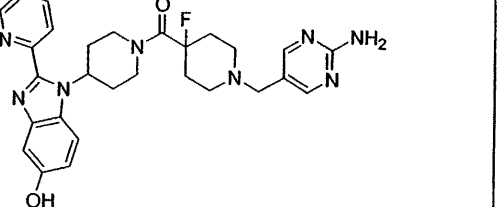
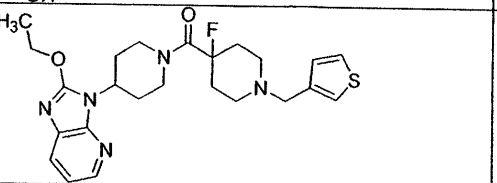


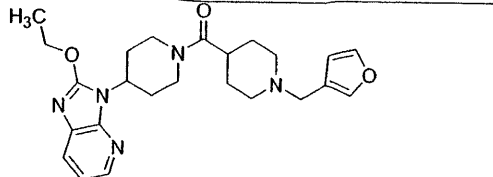
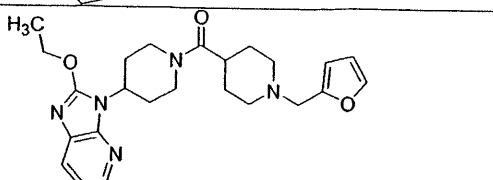
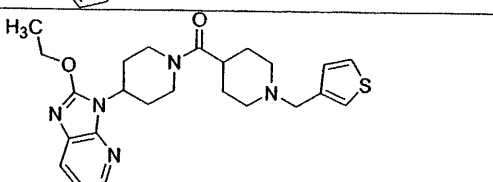
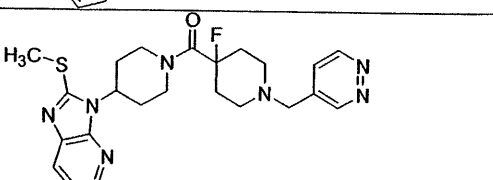
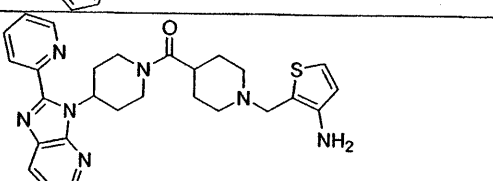
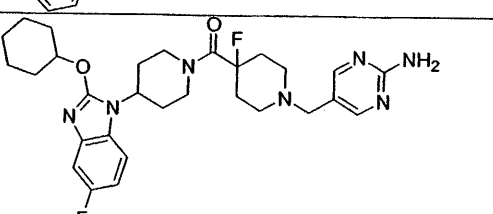
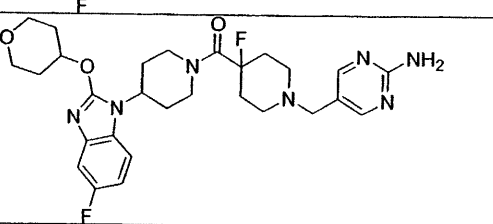
457		545 (ESMS)
458		513 (ESMS)
459		514 (FAB)
460		496 (FAB)
461		442 (ESMS)
462		458 (ESMS)

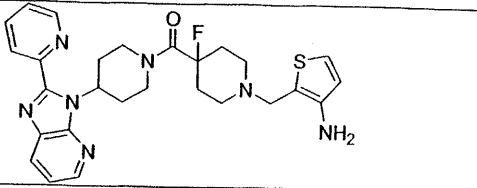
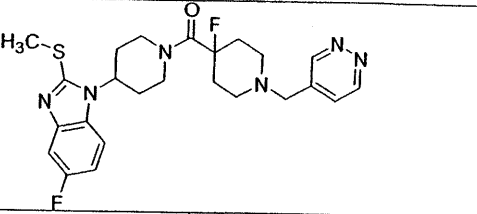
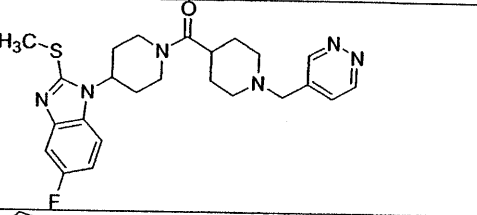
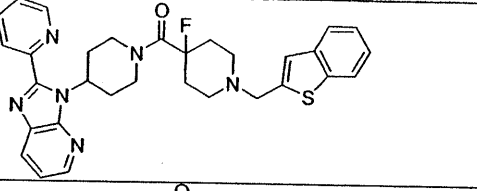
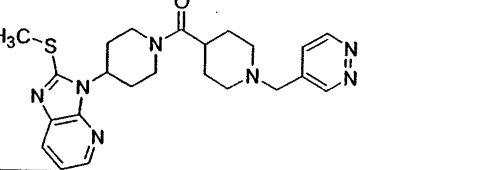
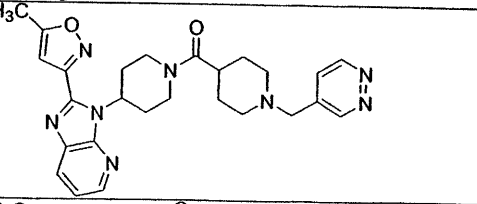
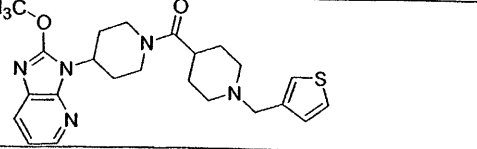
463		503 (ESMS)
464		407 (ESMS)
465		534 (ESMS)
466		516 (ESMS)
467		514 (ESMS)
468		484 (ESMS)
469		458 (ESMS)

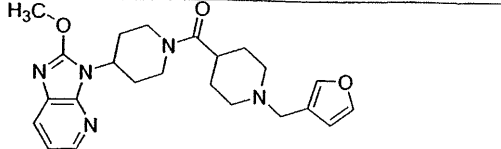
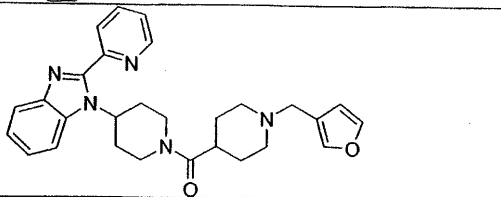
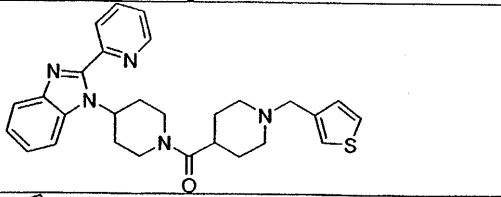
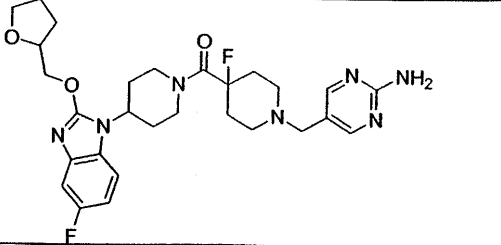
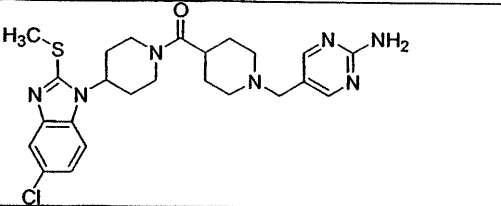
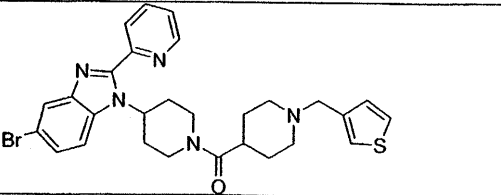
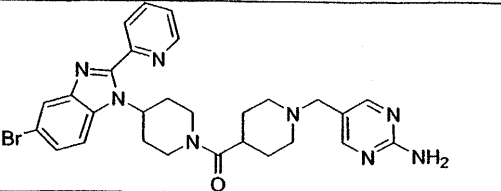
<451>

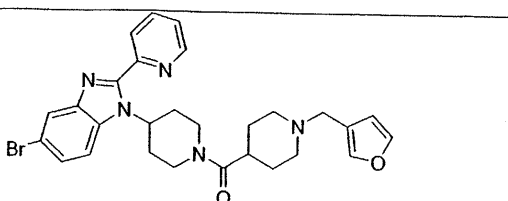
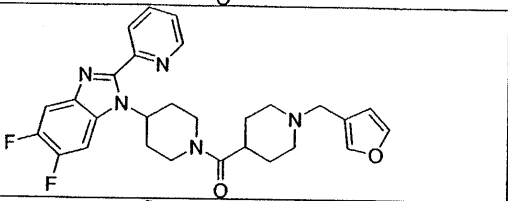
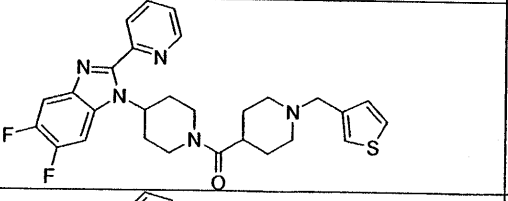
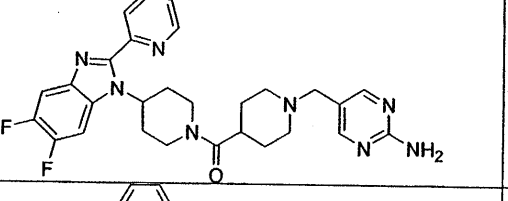
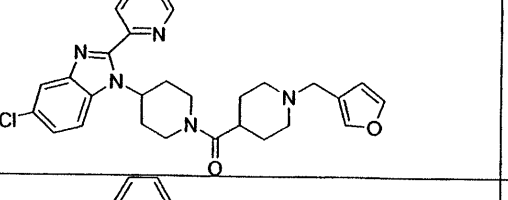
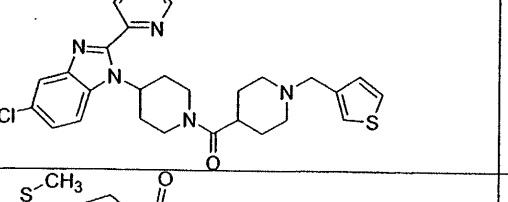
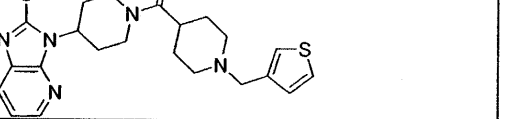
470		474 (ESMS)
471		467 (ESMA)
472		440 (ESMS)
473		465 (ESMS)
474		487 (ESMS)
475		472 (ESMS)
476		466 (ESMS)

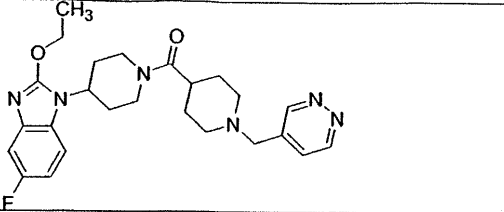
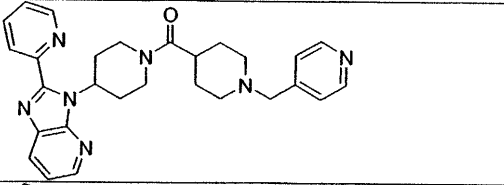
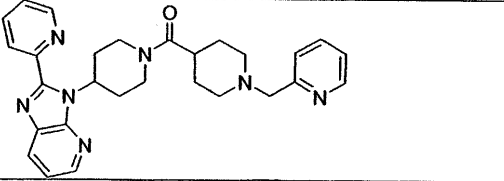
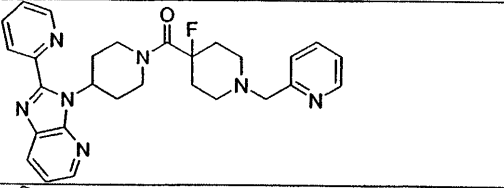
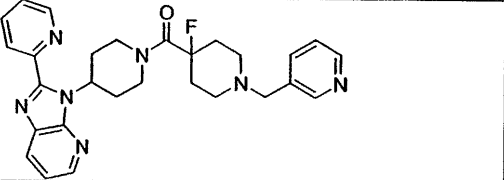
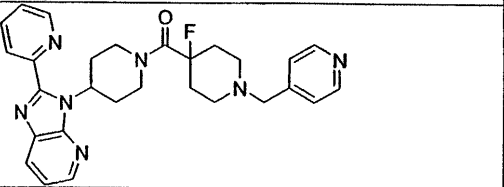
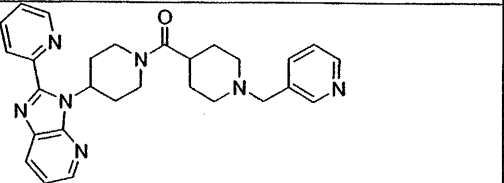
477		505 (ESMS)
478		456 (ESMS)
479		456 (ESMS)
480		504 (ESMS)
481		514 (ESMS)
482		531 (FAB)
483		472 (ESMS)

484		438 (ESMS)
485		438 (ESMS)
486		454 (ESMS)
487		470 (ESMS)
488		502 (ESMS)
489		554 (FAB)
490		556 (FAB)

491		470 (ESMS)
492		487 (ESMS)
493		469 (ESMS)
44		555 (ESMS)
495		452 (ESMS)
496		487 (ESMS)
497		440 (ESMS)

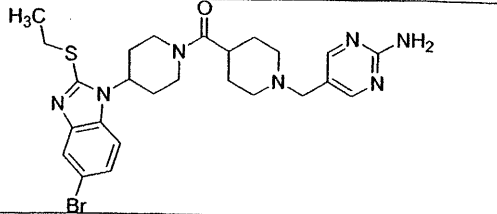
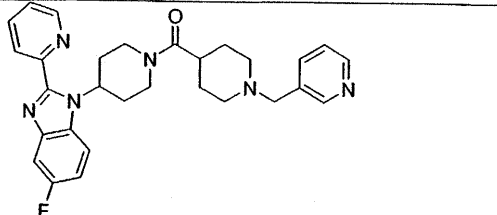
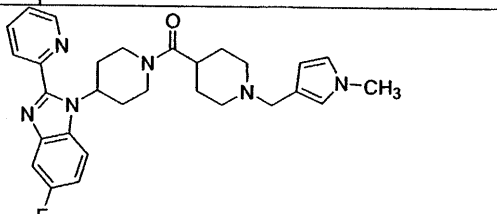
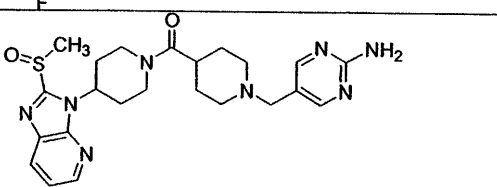
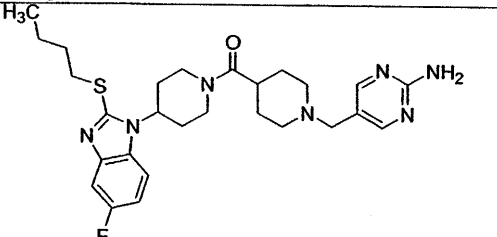
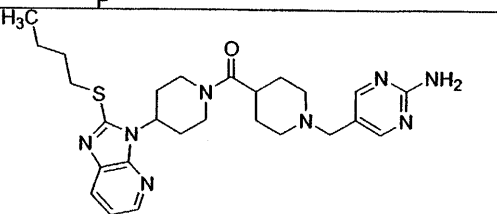
498		424 (ESMS)
499		470 (ESMS)
500		486 (ESMS)
501		556 (ESMS)
502		500 (ESMS)
503		566 (ESMS)
504		577 (ESMS)

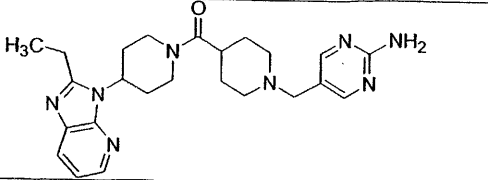
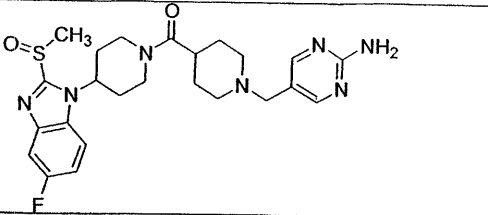
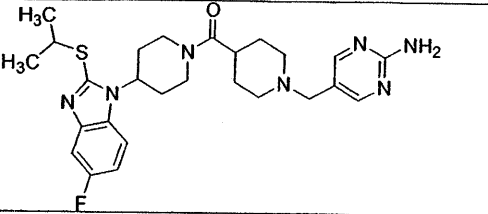
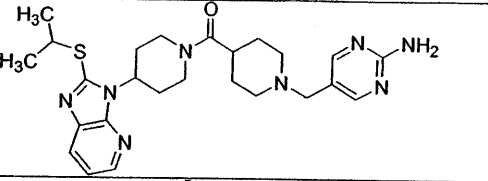
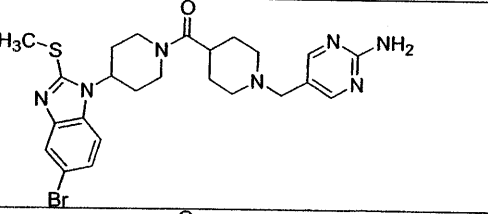
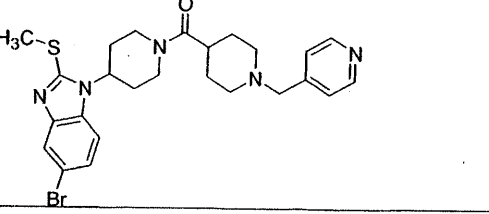
505		550 (ESMS)
506		506 (ESMS)
507		522 (ESMS)
508		533 (ESMS)
509		504 (ESMS)
510		520 (ESMS)
511		456 (ESMS)

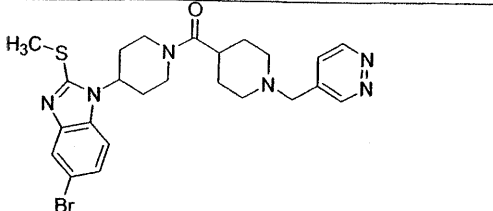
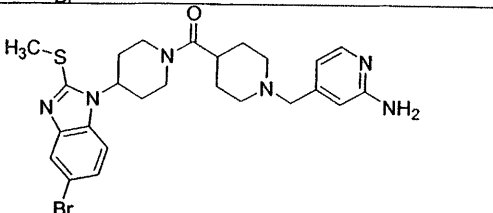
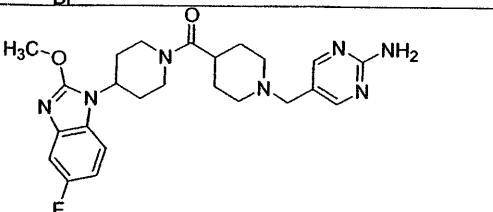
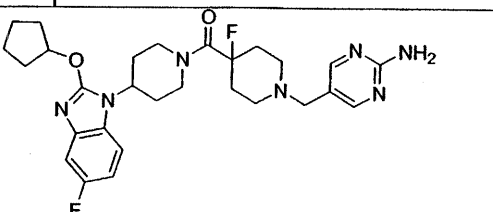
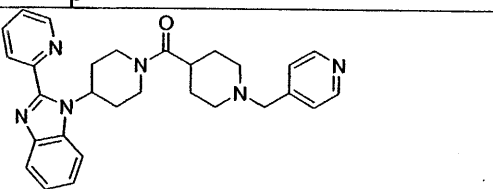
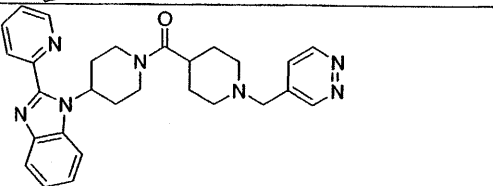
512		467 (ESMS)
513		482 (ESMS)
514		482 (ESMS)
515		500 (ESMS)
516		500 (ESMS)
517		500 (ESMS)
518		482 (ESMS)

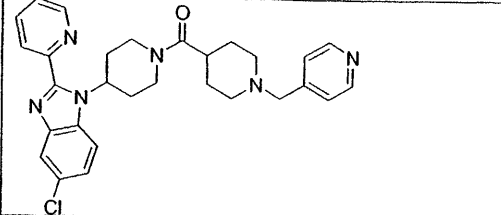
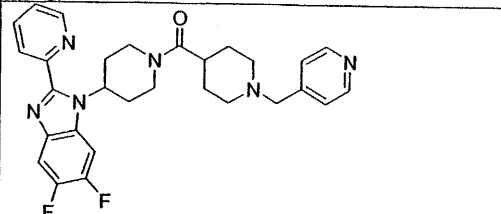
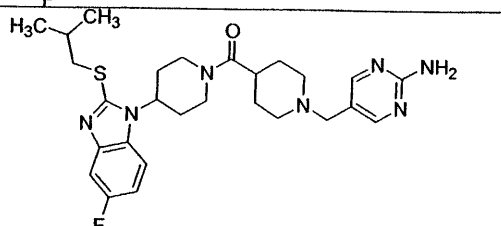
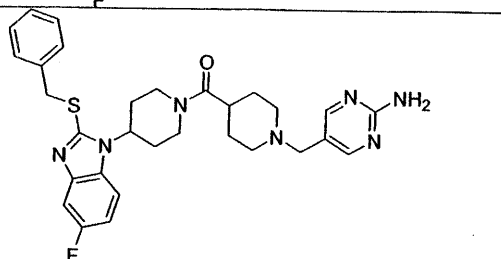
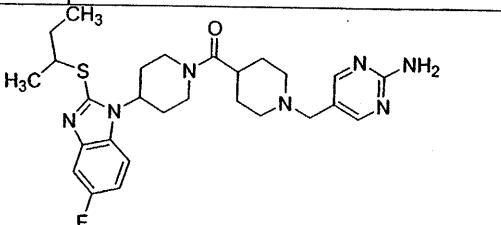
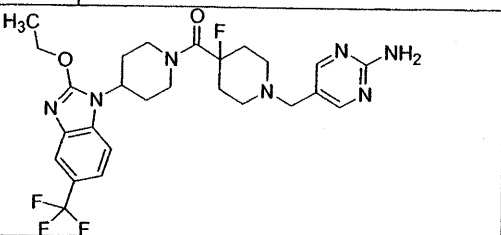
519		498 (ESMS)
520		481 (ESMS)
521		516 (ESMS)
522		512 (FAB)
523		495 (FAB)
524		499 (FAB)
525		499 (ESMS)

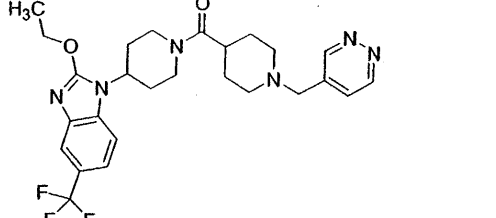
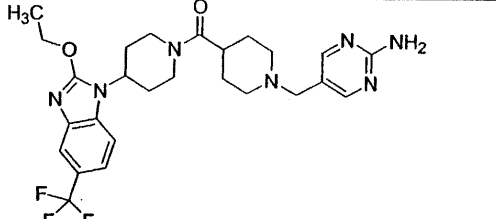
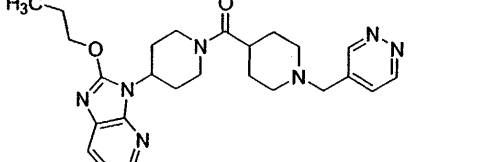
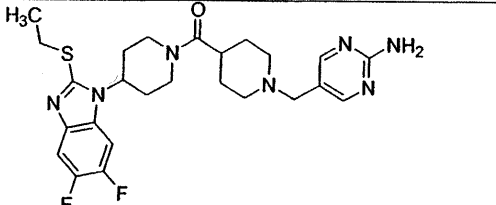
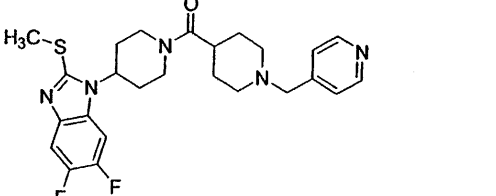
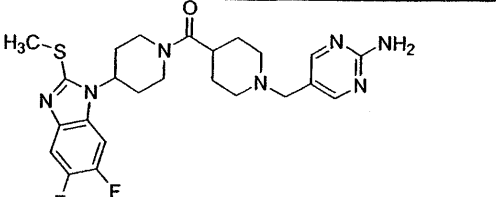
<459>

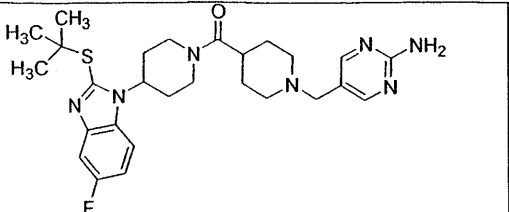
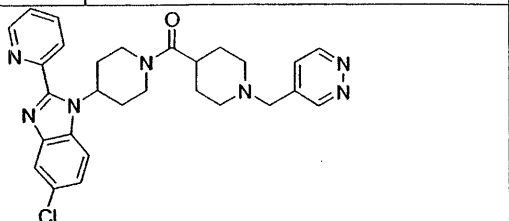
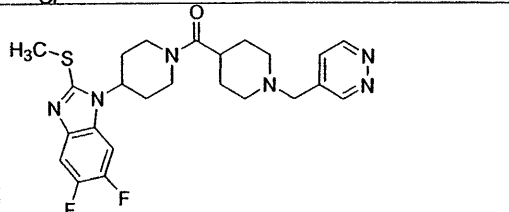
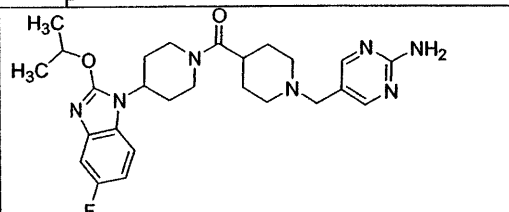
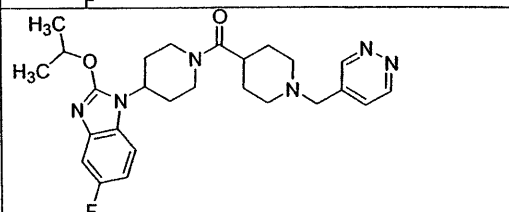
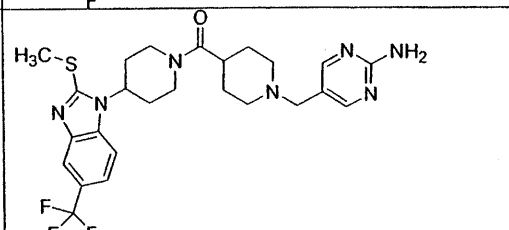
526		560 (ESMS)
527		499 (ESMS)
528		501(ESMS)
529		483 (ESMS)
530		526 (ESMS)
531		509 (ESMS)

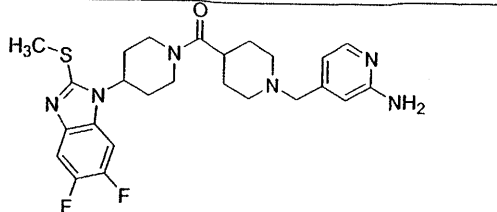
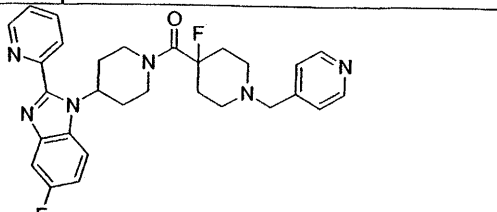
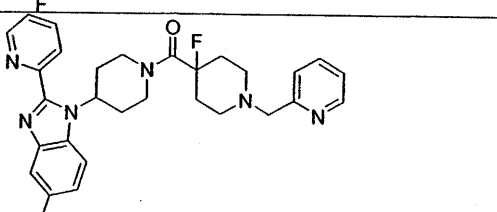
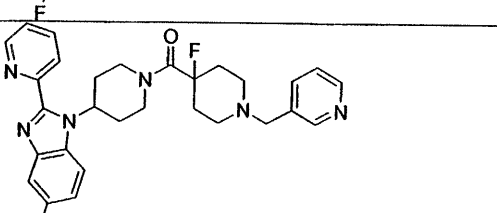
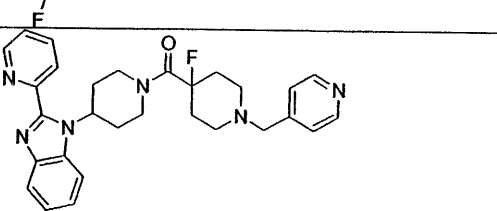
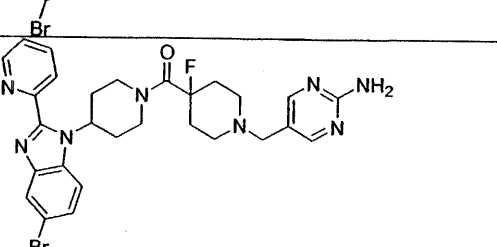
532		449 (ESMS)
533		500 (ESMS)
534		512 (ESMS)
535		495 (ESMS)
536		546 (ESMS)
537		530 (ESMS)

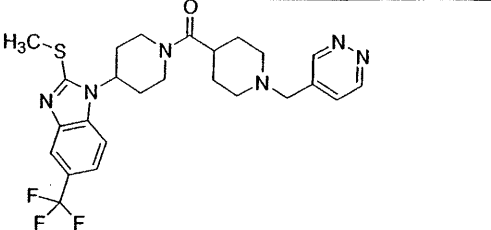
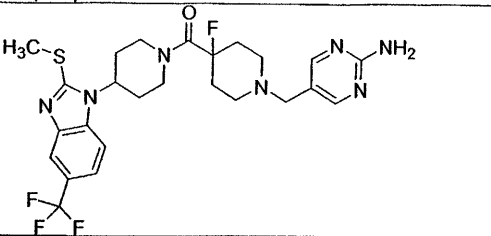
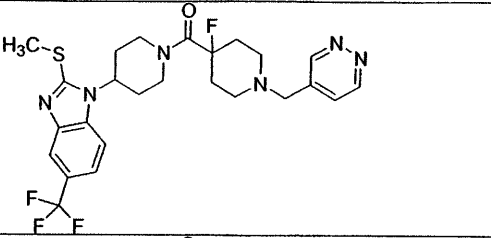
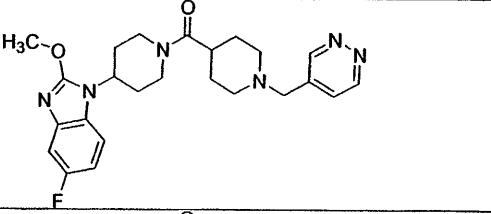
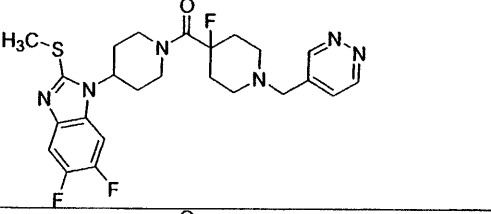
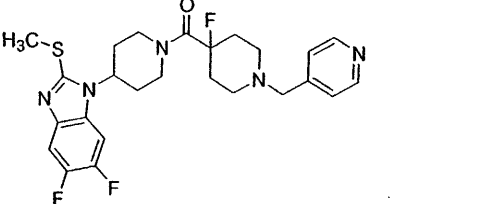
538		531 (ESMS)
539		545 (ESMS)
540		468 (ESMS)
541		540 (ESMS)
542		481 (ESMS)
543		482 (ESMS)

544		515 (ESMS)
545		517 (ESMS)
546		526 (ESMS)
547		5560 (ESMS)
548		526 (ESMS)
549		550 (ESMS)

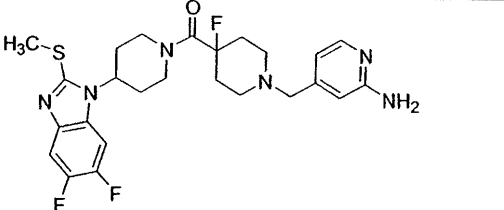
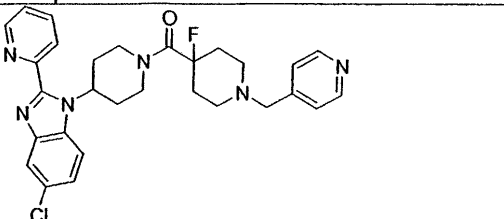
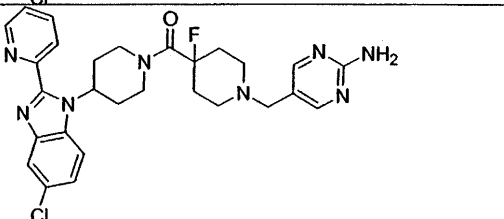
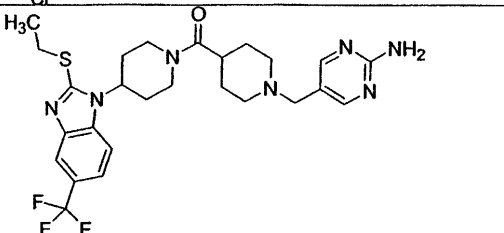
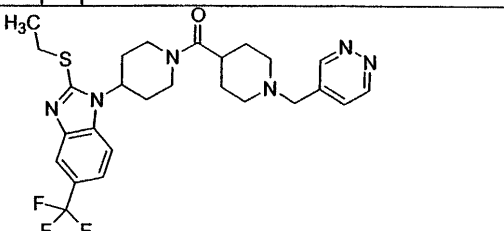
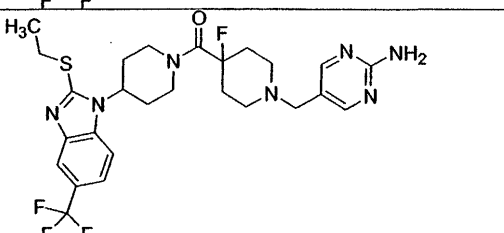
550		517 (ESMS)
551		532 (ESMS)
552		464 (ESMS)
553		516 (ESMS)
554		486 (ESMS)
555		502 (ESMS)

556		526 (ESMS)
557		516 (ESMS)
558		487 (ESMS)
559		496 (ESMS)
560		481 (FAB)
561		534 (ESMS)

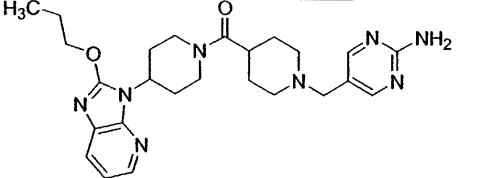
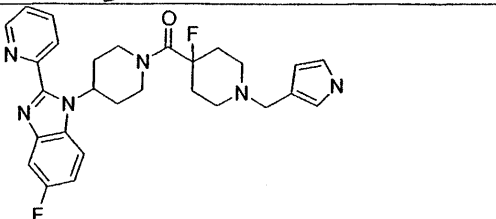
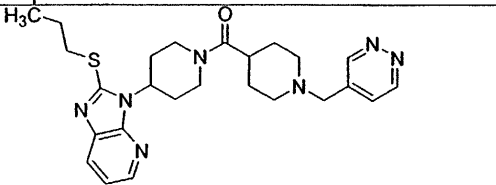
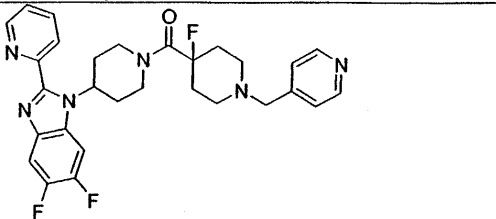
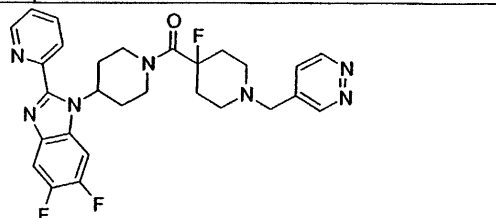
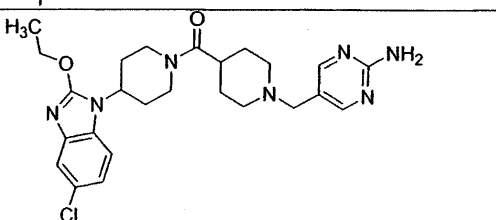
562		501 (ESMS)
563		517 (ESMS)
564		517 (ESMS)
565		517 (ESMS)
566		577 (ESMS)
567		592 (ESMS)

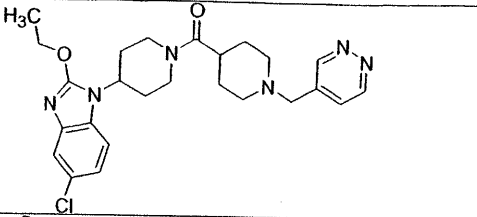
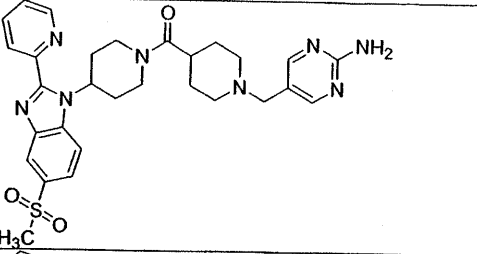
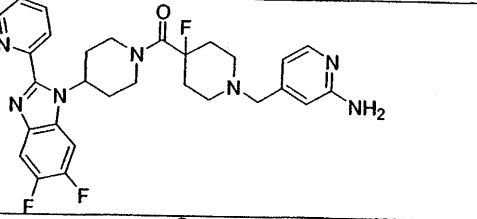
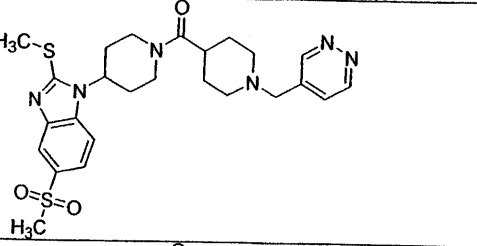
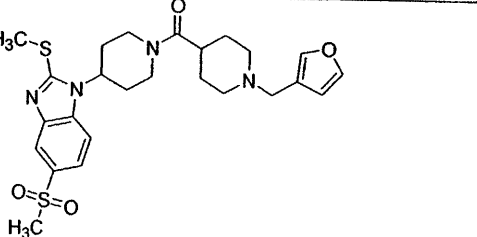
568		519 (ESMS)
569		552 (ESMS)
570		537 (ESMS)
571		453 (ESMS)
572		505 (ESMS)
573		504 (ESMS)

<467>

574		519 (ESMS)
575		533 (ESMS)
576		549 (ESMS)
577		548 (ESMS)
578		533 (ESMS)
579		566 (ESMS)

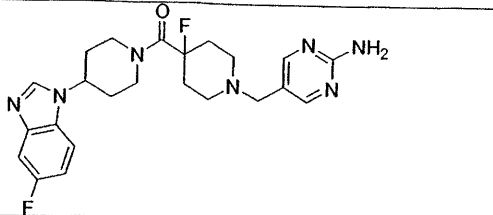
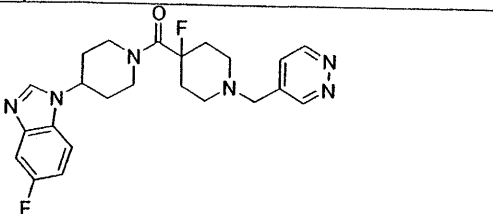
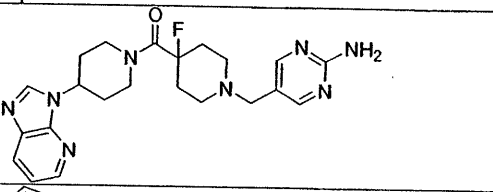
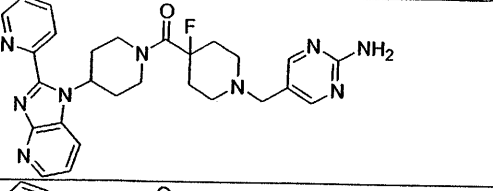
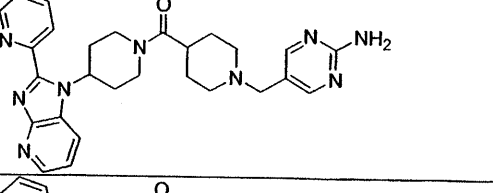
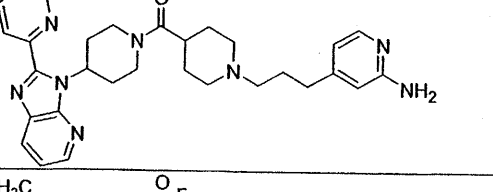
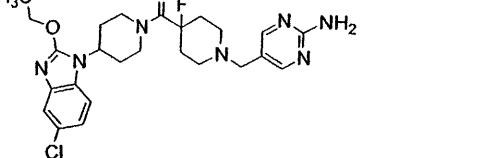
580		551 (ESMS)
581		559 (ESMS)
582		560 (ESMS)
583		592 (ESMS)
584		579 (ESMS)
585		466 (ESMS)

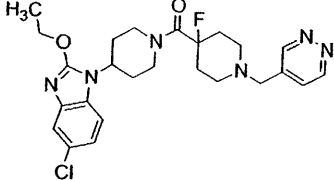
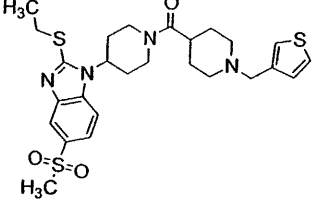
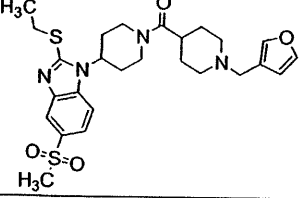
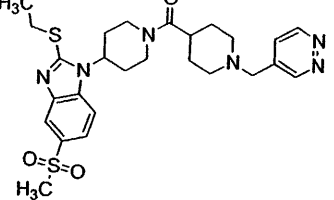
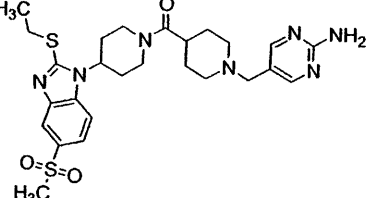
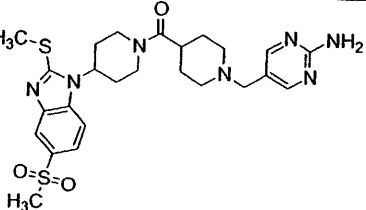
586		479 (FAB)
587		505 (ESMS)
588		480 (ESMS)
589		535 (ESMS)
590		536 (ESMS)
591		498 (ESMS)

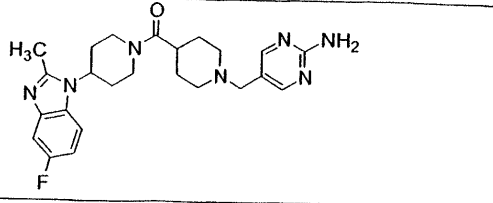
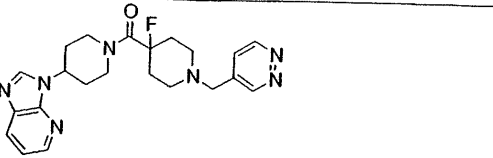
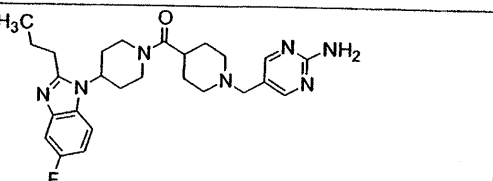
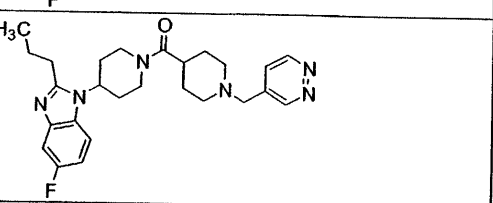
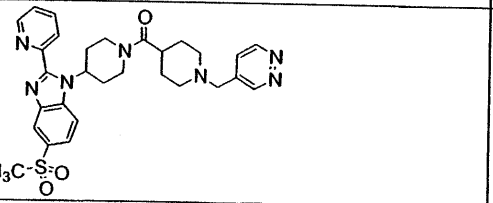
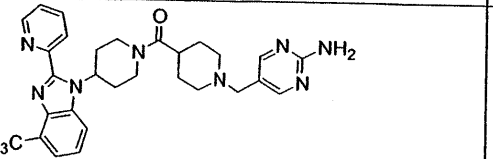
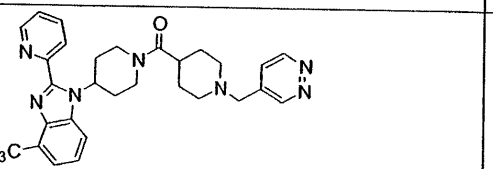
592		483 (ESMS)
593		575 (ESMS)
594		550 (ESMS)
595		529 (ESMS)
596		517 (ESMS)

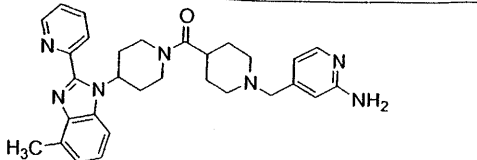
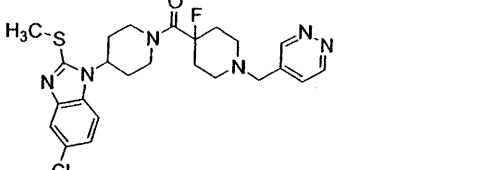
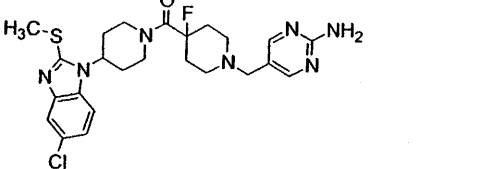
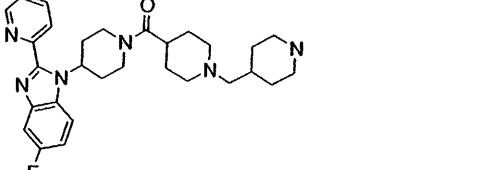
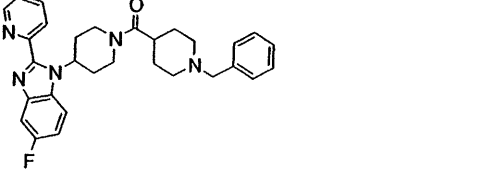
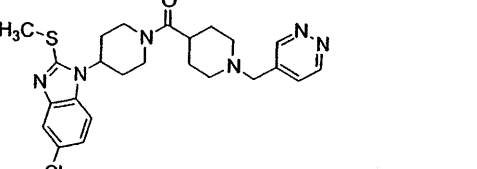
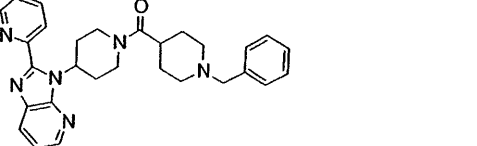
<471>

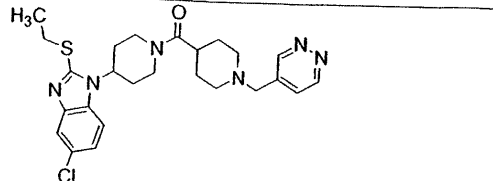
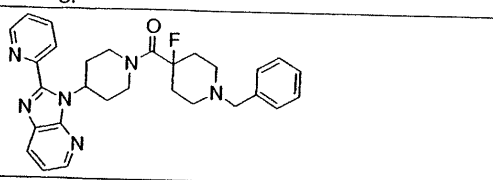
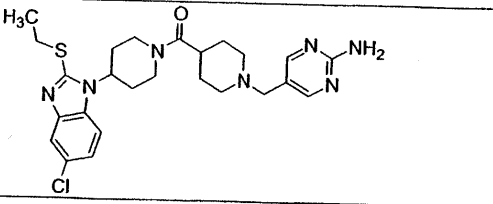
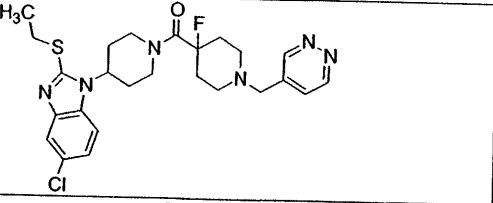
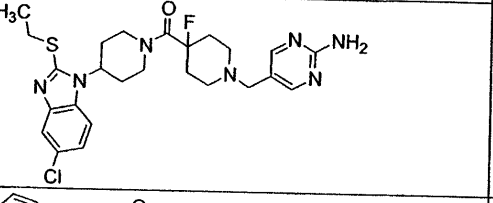
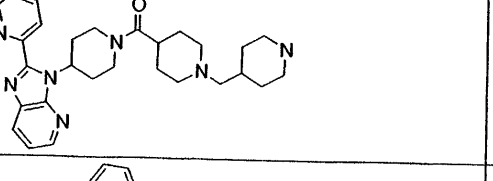
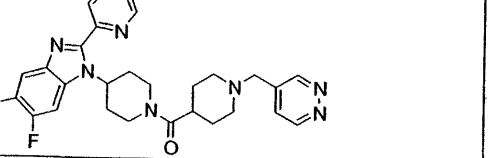
597		533 (ESMS)
598		466 (ESMS)
599		438 (ESMS)
600		421 (ESMS)
601		423 (ESMS)
602		406 (ESMS)

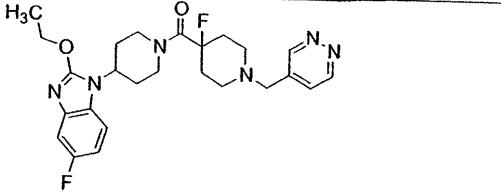
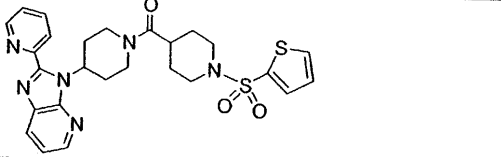
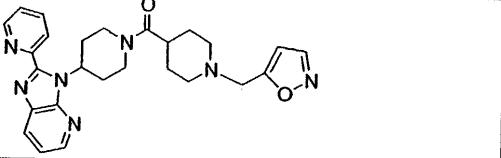
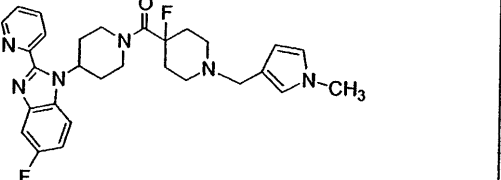
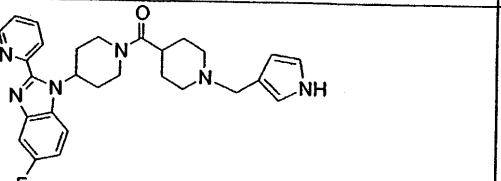
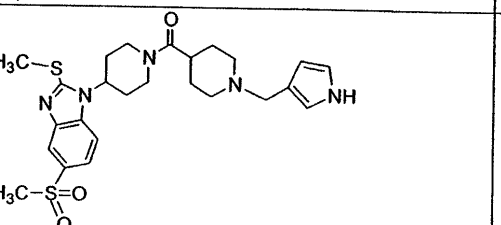
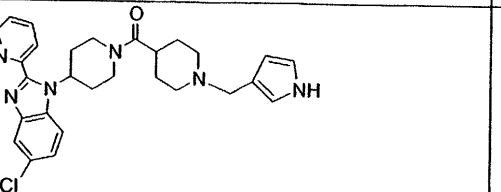
603		456 (ESMS)
604		441 (ESMS)
605		439 (ESMS)
606		516 (ESMS)
607		498 (ESMS)
608		525 (ESMS)
609		516 (ESMS)

610		501 (ESMS)
611		547 (ESMS)
612		531 (ESMS)
613		543 (ESMS)
614		558 (ESMS)
615		544 (ESMS)

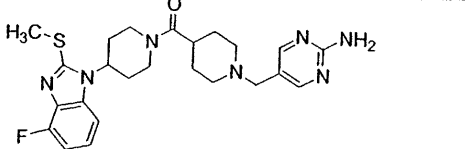
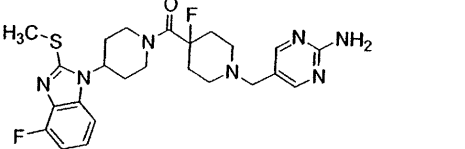
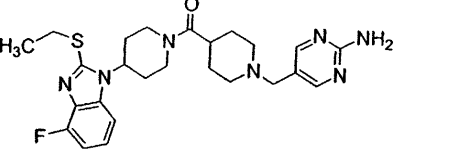
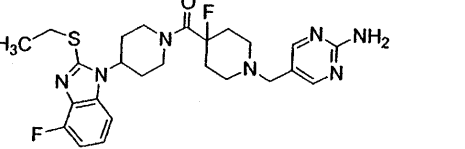
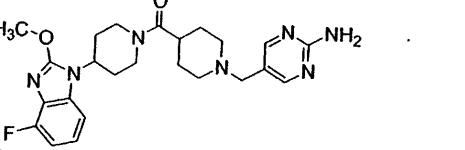
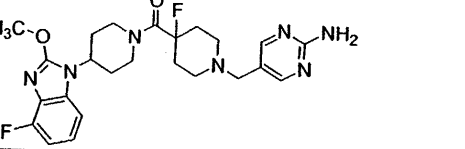
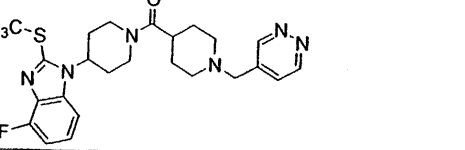
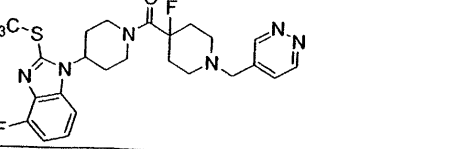
616		452 (FAB)
617		424 (ESMS)
618		480 (ESMS)
619		465 (ESMS)
620		560 (ESMS)
621		511 (ESMS)
622		496 (ESMS)

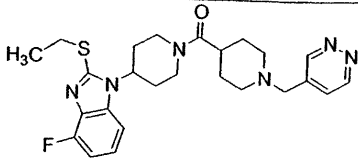
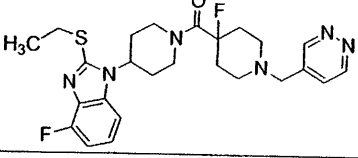
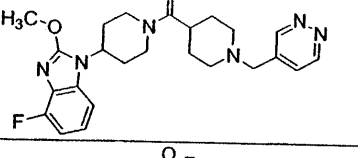
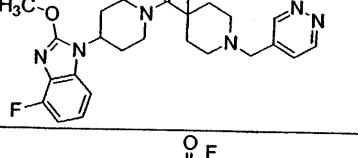
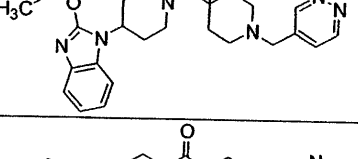
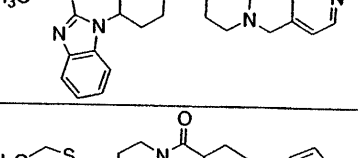
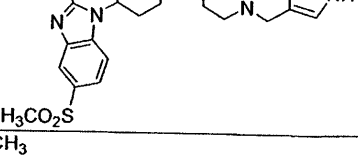
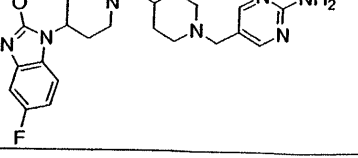
623		510 (ESMS)
624		503 (ESMS)
625		518 (ESMS)
626		505 (ESMS)
627		498 (ESMS)
628		485 (ESMS)
629		481 (ESMS)

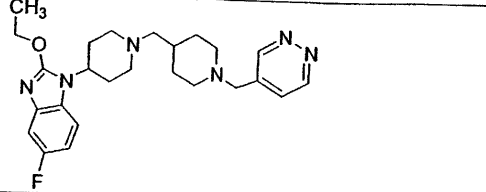
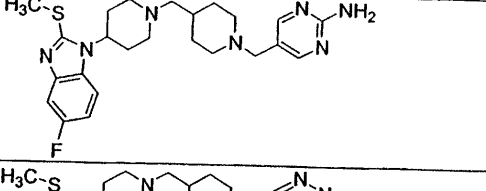
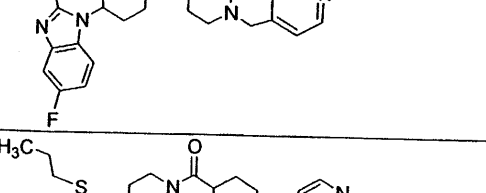
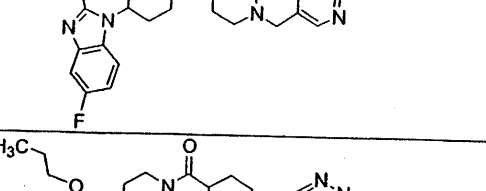
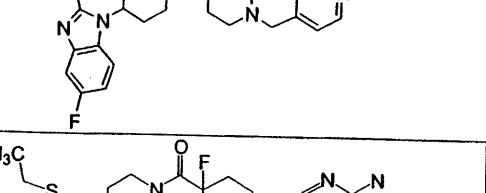
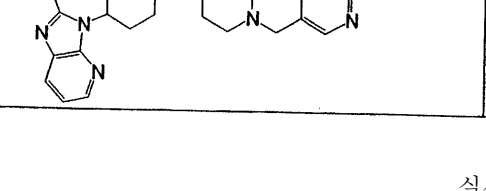
630		499 (ESMS)
631		499 (ESMS)
632		514 (ESMS)
633		517 (ESMS)
634		532 (ESMS)
635		488 (ESMS)
636		518 (ESMS)

637		451 (ESMS)
638		537 (MH+)
639		472 (MH+)
640		519 (MH+)
641		487 (MH+)
642		516 (MH+)
643		503 (MH+)

<478>

644		484 (ESMS)
645		503 (ESMS)
646		498 (ESMS)
647		516 (ESMS)
648		468 (ESMS)
649		486 (ESMS)
650		469 (ESMS)
651		487 (ESMS)

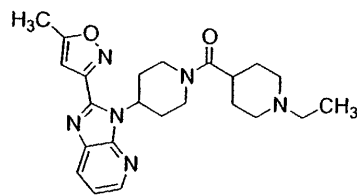
652		483 (ESMS)
653		501 (ESMS)
654		453 (ESMS)
655		471 (ESMS)
656		468 (ESMS)
657		450 (ESMS)
658		530 (ESMS)
659		

660		453 (FAB)
661		470 (FAB)
662		455 (FAB)
663		497 (ESMS)
664		481 (FAB)
664A		499 (FAB)

<481>

<482>

실시예 665



<483>

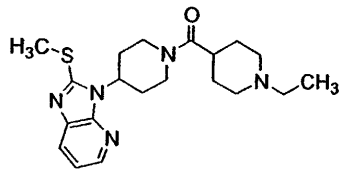
<484>

4-[[4-[2-(5-메틸-3-이속사졸릴)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-1-(4-피페리디닐카보닐)피페리딘(0.99g, 2.51mmoles) 및 피리다진 4-카복스알데하이드(0.35g, 3.26mmoles)을 실온에서 활성화된 3Å 분자 체(6.5g)을 함유하는 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25ml)속에서 교반하였다. 5시간 후, 트리아세톡시 보로하이드라이드(3.2g, 15mmoles)를 가하고 당해 혼합물을 70시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 20분 동안 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>와 함께 교반한 후, 분리하고, 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 반응 혼합물을 예비 TLC로 정제하였다. 판을 EtOAc:헥산:CH<sub>3</sub>OH(NH<sub>3</sub>)(75: 20:5)로 용출시켰다. 밴드를 13% CH<sub>3</sub>OH(NH<sub>3</sub>)/EtOAc로 추출하여 실시예 665 및 실시예 496의 화합물의 혼합물을 수득하였다: MS (M+H): 423.

<485>

유사한 방식으로, 4-[[4-[2-(메틸티오)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-1-(4-피페리디닐카보닐)피페리딘

(0.88g; 2.44mmoles), 피리다진 4-카복스알데하이드(0.34g, 3.18mmoles) 및 트리아세톡시 보로하이드라이드를 사용하여 실시예 666 및 실시예 495의 화합물의 혼합물을 제조하였다:



- <486>
- <487> 실시예 666: MS (M+H): 388
- <488> H<sub>3</sub>-수용체 결합 검정에 대한 일반적인 과정
- <489> 본 실험에서 H<sub>3</sub> 수용체의 공급원은 기니아 피그 뇌이다. 이 동물의 체중은 400 내지 600g이다. 상기 뇌 조직을 50mM 트리스(pH 7.5)의 용액으로 균질화시킨다. 이러한 균질화 완충액 중의 조직의 최종 농도는 10%w/v이다. 이 균질화물을 1,000xg로 10분 동안 원심분리시켜 조직 덩어리와 부스러기를 제거한다. 이어서, 이로써 생성된 상등액을 50,000 x g로 20분 동안 원심분리시켜 막을 침강시킨 다음, 균질화 완충액에서 3회 세척한다(각각 50,000xg으로 20분 동안 수행함). 상기 막을 동결시키고, 필요할 때까지 -70℃에서 저장한다.
- <490> 시험하고자 하는 모든 화합물을 DMSO에 용해시킨 다음, 이를 결합성 완충액(50mM 트리스, pH 7.5) 내로 희석시켜, 0.1% DMSO를 갖는 최종 농도가 2μg/ml이 되도록 한다. 이어서, 막을 반응용 튜브에 가한다(단백질 400μg). 3nM [<sup>3</sup>H]R-α-메틸 히스타민(8.8Ci/mmol) 또는 3nM [<sup>3</sup>H]N<sup>a</sup>-메틸 히스타민(80Ci/mmol)을 가함으로써, 상기 반응을 개시한 다음, 30℃에서 30분 동안 항온 배양을 지속한다. 결합된 리간드를 여과시킴으로써, 결합되지 않은 리간드로부터 분리시키고, 상기 막에 결합된 방사성 리간드의 양을 액체 신틸레이션 분광법으로 정량화한다. 모든 항온 배양을 2회 수행하는데, 표준 오차는 항상 10% 미만이다. 해당 수용체에 대한 방사성 리간드의 특이 결합도를 70% 이상 억제시키는 화합물을 일련으로 희석시켜 K<sub>i</sub>(nM)를 결정한다.
- <491> rHu H<sub>3</sub> 결합 검정에 대한 일반적인 과정
- <492> [<sup>3</sup>H]N<sup>a</sup>-메틸 히스타민(82Ci/mmol)은 공급원(Dupont NEN)으로부터 구입하였다. 티오피아미드는 공급원(Schering-Plough Research Institute의 화학 연구 부서)로부터 수득하였다.
- <493> 사람 히스타민 H<sub>3</sub> 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK-293 사람 배아 신장 세포를, 5% CO<sub>2</sub> 흡습 대기하의 37℃에서 돌백코 변형 이글스 배지/10% 태아 송아지 혈청/페니실린(100U/ml)/스트렙토마이신(100μg/ml)/제네티신(0.5mg/ml)에서 배양한다. 세포를 5mM EDTA/한크스(Hank's) 발란스 염 용액 중에서 37℃에서 계대 5와 20 사이에 수집하고, 막 제조를 위해 이를 처리하였다. 1000 x g로 10분 동안 저속 원심분리한 후, 이들을 빙냉 완충액 10 용적에 주입하고, 폴리트론(Polytron)으로 파괴시킨다(PTA 35/2 팁, 세팅 6에서 30초). 후속 저속 원심분리 후, 상등액을 50,000 x g로 10분 동안 원심분리시킨다. 고속 펠릿을 본래 용적의 완충액에 재현탁시키고, 단백질 검정용 샘플을 취하고(비신코닌산, Pierce), 현탁액을 50,000 x g으로 다시 원심분리시킨다. 막을 단백질 1mg/완충액 ml에 재현탁시키고, 사용할 때까지 -80℃에 동결시킨다.
- <494> 막(단백질 15μg)을 총 용적 200μl의 완충액 중에서, 억제제 화합물을 수반하거나 수반하지 않으면서, 1.2nM [<sup>3</sup>H]N<sup>a</sup>-메틸 히스타민과 함께 항온 배양하였다. 비-특이적 결합은 10<sup>-5</sup>M 티오피아미드(thiopeamide)의 존재하에 결정하였다. 검정용 혼합물을 폴리프로필렌, 96-웰(well), 깊은-웰 판에서 30℃에서 30분 동안 항온 배양한 다음, 0.3% 폴리에틸렌이민-침지된 GF/B 필터를 통하여 여과시킨다. 이들을 4℃ 완충액 1.2ml로 3회 세척하고, 초단파 오븐 속에서 건조시키며, 멜틸렉스 왁스 신틸라트(Meltilex wax scintillant)로 함침시킨 다음, 베타플레이트 신틸레이션 계수기(Wallac)에서 40% 효율로 계수하였다.
- <495> IC<sub>50</sub> 값은, 프리즘(Prism) 비선형 최소 제곱 곡선-고정 프로그램(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 해당 데이터에 고정된 곡선으로부터 결정하거나 또는 상기 데이터로부터 중간치를 결정하였다. K<sub>i</sub> 값은 Cheng 앤드 프루소프(Cheng and Prusoff) 방정식에 따라서 IC<sub>50</sub> 값으로부터 결정하였다.
- <496> 이들 분석에서, 화학식 I의 화합물은 K<sub>i</sub>가 약 0.1 내지 약 600nM의 범위내이다. 화학식 I의 바람직한 화합물은

$K_i$ 가 약 0.1 내지 약 100nM의 범위내이다. 화학식 I의 가장 바람직한 화합물은  $K_i$ 가 약 0.1 내지 약 20nM의 범위내이다.

<497> 상기 과정에 따라 시험된 본 발명의 대표적인 화합물은  $K_i$  값이 다음과 같다:

실시예	수용체 공급원	$K_i$
1	rHu	1
3	기니 피그	13
5	rHu	9
13	기니 피그	27
54	기니 피그	30
71	기니 피그	1
94	기니 피그	1
109	rHu	1
120	기니 피그	0.3
165	rHu	2
170	기니 피그	0.5
173	기니 피그	0.4
195	기니 피그	10
211	기니 피그	7
254	기니 피그	13
269	rHu	4
270	rHu	4
281	rHu	4
290	rHu	3
290	rHu	3
297	rHu	4
297	rHu	4
315	rHu	5
316	rHu	5
316	rHu	5
326	rHu	2

실시예	수용체 공급원	$K_i$
335	rHu	12
388	rHu	30
423	rHu	5
442	rHu	1
449	rHu	1
459	rHu	4
460	rHu	4
468	rHu	10
493	rHu	1
502	rHu	7
512	rHu	2
547	rHu	14
552	rHu	4
557	rHu	19
571	rHu	2
574	rHu	2
577	rHu	44
588	rHu	6
592	rHu	9
595	rHu	41
598	rHu	17
608	rHu	1
618	rHu	9
619	rHu	2
625	rHu	10
628	rHu	4

<498>

<499> 본 명세서에서, 용어 "하나 이상의 화학식 I의 화합물"이란, 1 내지 3개의 상이한 화학식 I의 화합물이 약제학적 조성물 또는 치료 방법에 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 1개의 화학식 I의 화합물이 사용된다. 유사하게, "하나 이상의  $H_1$  수용체 길항제"는 1 내지 3개의 상이한  $H_1$  길항제가 약제학적 조성물 또는 치료 방법에 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 1개의  $H_1$  길항제가 사용된다.

<500> 본 발명에 의해 기재된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체는 고형 또는 액상일 수 있다. 고형의 제제에는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡셀제, 카세제 및 좌제가 포함된다. 산제 및 정제는 활성 성분을 약 5 내지 약 95% 포함할 수 있다. 적합한 고형 담체는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 탄산마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당 또는 락토즈이다. 정제, 산제, 카세제 및 캡셀제는 경구 투여용으로 적합한 고형 투여 형태로서 사용될 수 있다. 각종 조성물에 대한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제조 방법의 예가 문헌[참조: A. Gennaro(ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD]에 기재되어 있다.

<501> 액상 형태 제제로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다. 예로서, 비경구 주사용수 및 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구용 용제, 현탁제 및 유제를 위한 감미제 및 유백화제의 부가물이 언급될 수 있다. 액상 형태 제제에는 또한 비내 투여용 용제가 포함될 수 있다.

<502> 흡입용으로 적합한 에어로솔 제제에는 불활성 압착 기체(예: 질소)와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있는, 분말 형태의 고형물 및 용제가 포함될 수 있다.

<503> 또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액상 형태 제제로 전환되도록 의도된 고형 제제가 포함된다. 이러한 액상 형태로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다.

- <504> 본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 이러한 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로솔 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며, 이는 이러한 목적을 위해 당해 분야에 통상적인 바와 같은 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피용 패치에 포함될 수 있다.
- <505> 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 경구 투여한다.
- <506> 바람직하게는, 당해 약제학적 제제가 단위 투여 형태로 존재한다. 이러한 형태에서는, 상기 제제가 적당한 양의 활성 성분, 예를 들면, 목적하는 바를 달성하기에 유효한 양을 함유하는, 적합한 크기의 단위 용량으로 작게 나누어진다.
- <507> 단위 제제 용량 내의 활성 성분의 양은 특정 적용 분야에 따라서, 약 1mg 내지 약 350mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 150mg, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 50mg으로 다양하거나 조정할 수 있다.
- <508> 이용된 실제적인 투여량은 환자의 요구 사항 및 치료하고자 하는 질환의 중증도에 따라서 결정될 수 있다. 특정한 상황에 대한 적당한 투여량 섭생의 결정은 당해 분야의 기술 수준 내에서 이루어진다. 편의상, 총 1일 투여량은 나눌 수 있고, 요구되는 일 수 동안 여러 분획으로 나누어 투여할 수 있다.
- <509> 본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 횟수는 환자의 연령, 상태 및 크기 뿐만 아니라 치료받는 증상의 중증도와 같은 요인들을 고려하여 담당의의 판단에 따라서 조절될 수 있다. 경구 투여의 경우에 전형적으로 권장되는 1일 투여량 섭생은 1일 약 1mg 내지 약 300mg, 바람직하게는 1일 1mg 내지 75mg으로, 이를 2 내지 4회분으로 나누어 투여할 수 있다.
- <510> 본 발명이 H<sub>3</sub> 길항제와 H<sub>1</sub> 길항제 화합물의 조합물을 포함하는 경우에는, 이러한 2가지 활성 성분을 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있거나, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 중에 H<sub>3</sub> 길항제와 H<sub>1</sub> 길항제를 포함하는 단일 약제학적 조성물을 투여할 수 있다. 상기 조합물의 성분은 통상적인 모든 투여 형태, 예를 들면, 캡셀제, 정제, 산제, 카세제(cachet), 현탁제, 용액제(solution), 좌제, 비내 분무제 등으로 개별적으로 또는 함께 투여할 수 있다. H<sub>1</sub> 길항제의 투여량은 공개된 문헌으로부터 결정할 수 있고, 1회 용량당 1 내지 1000mg의 범위일 수 있다.
- <511> 별개의 H<sub>3</sub> 및 H<sub>1</sub> 길항제 약제학적 조성물을 투여해야 하는 경우에는, 이들을, 단일 패키지 안에, 약제학적으로 허용되는 담체 중에 H<sub>3</sub> 길항제를 포함하는 1개의 용기와, 약제학적으로 허용되는 담체 중에 H<sub>1</sub> 길항제를 포함하는 별도의 용기를 포함하는 키트(이러한 H<sub>3</sub> 길항제와 H<sub>1</sub> 길항제는, 조합물이 치료학적으로 유효하도록 하는 양으로 존재한다)에 제공될 수 있다. 키트는, 예를 들어, 성분들을 상이한 시간 간격으로 투여해야만 하는 경우 또는 이들 성분이 상이한 투여 형태로 존재하는 경우에, 조합물을 투여하는데 유리하다.
- <512> 본 발명이 상기 제시된 구체적인 양태와 연계해서 기재되긴 하였지만, 본 발명의 많은 대체 방안, 변형 및 변화가 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 대체 방안, 변형 및 변화는 본 발명의 요지 및 범위 내에 속한다.