



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0036607
(43) 공개일자 2011년04월07일

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7002783

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월03일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월01일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2009/000923

(87) 국제공개번호 WO 2010/000073

국제공개일자 2010년01월07일

(30) 우선권주장

61/133,887 2008년07월03일 미국(US)

(71) 출원인

네우렉스 인코포레이티드

캐나다, 온타리오 엘5케이 1비3, 미씨싸우가, 스위트 1001, 스피크맨 드라이브 2395

(72) 발명자

램나우스 제일을

캐나다 온타리오 엘7에이 3엠3 브램턴 멘도자 드라이브 12

안네디 수바쉬 씨.

캐나다 온타리오 엘5엠 7더블유4 미시소거 오스카 페터슨 볼러바드 5108

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김학제, 문혜정

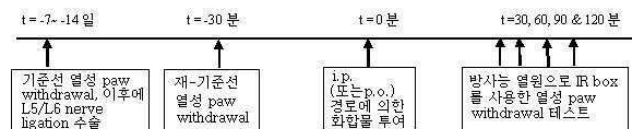
전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) NOS 저해 활성을 갖는 벤즈옥사진, 벤조티아진 및 이와 관련된 화합물

(57) 요약

본 발명은 산화질소 신타아제 (NOS)를 저해하는, 특히 선택적으로 신경 산화 질소 신타아제(nNOS)를 다른 NOS 이소폼들에 우선하여 저해하는 벤즈옥사진, 벤조티아진 및 이들에 관련된 화합물 및 이들의 의학적 용도에 관한 것이다. 본 발명의 NOS 저해제들은 단독 또는 다른 약학적으로 활성인 제제들과의 조합에 의해 다양한 의학적 상태들을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

실버맨 사라

캐나다 온타리오 엠5브이 1와이5 토론토 에이퍼티.
903 리치몬드 스트리트 더블유 525

도브 피터

캐나다 온타리오 엠6취 2피7 토론토 팔머스톤 애비
뉴 568

매드대포드 손

캐나다 온타리오 엘5엘 1와이3 미시소거 포크웨이
드라이브 3179

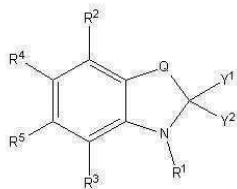
라키투 수만

캐나다 온타리오 엘5에이치 4엘2 미시소거 히든 그
로브 레인 856

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이의 프로드러그:



(I),

위의 화학식(I)에서,

Q는 $O-(CHR^6)_{1-3}$ 또는 $S-(CHR^6)_{1-3}$ 이고;

R^1 및 각각의 R^6 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로사이클릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 또는 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 이고;

R^{1A} 및 R^{1B} 은 독립적으로 H, 하이드록시, 할로젠, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴이거나, R^{1A} 및 R^{1B} 는 결합하여 $=O$ 을 형성하고;

R^{1C} 및 R^{1D} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 N -보호기이거나, R^{1C} 및 R^{1D} 은 결합하여 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴 또는 N -보호기를 형성하고;

n 은 1 내지 6의 정수이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, hal, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 하이드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$, 또는 $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}$, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로사이클릴이고,

여기에서 $r2$ 는 0 내지 2의 정수이고, R^{2A} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크테트로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 티오알콕시, 임의로 치환된 아릴로일, 임의로 치환된 C_{1-4} 티오알크테트로사이클릴, 또는 임의로 치환된 아미노이고;

R^4 및 R^5 은 각각 독립적으로 H, hal, $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$, 또는 $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}$ 이고;

여기에서 Y^1 및 Y^2 는 각각 H이거나, Y^1 및 Y^2 는 함께 $=O$ 이거나, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 하이드록시, 임

의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환된 C₁₋₆ 티오알콕시, 또는 임의로 치환된 C₁₋₄ 알크테로사이클릴이고;

여기에서 R², R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나는 (CH₂)_{r2}NHC(NH)R^{2A} 또는 (CH₂)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}이다.

청구항 2

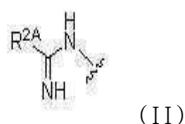
청구항 1항에 있어서,

Q는 O-(CHR⁶)₁₋₂ 또는 S-(CHR⁶)₁₋₂이고,

R¹ 및 각각의 R⁶은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₁₋₄ 알크아릴, 임의로 치환된 C₁₋₄ 알크테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C₂₋₉ 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 3

청구항 1항 또는 2항에 있어서, R², R³, R⁴ 또는 R⁵가 하기 화학식(II)을 갖는 화합물:



청구항 4

청구항 3항에 있어서,

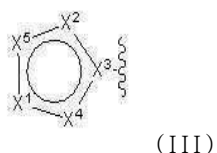
R^{2A}가 하기 화학식(III)을 갖고,

X¹, X², X⁴, 및 X⁵가 각각 독립적으로 O, S, NR⁷, N 및 CR⁸로부터 선택되고(여기서, X¹, X², X⁴ 및 X⁵ 중 적어도 하나는 CR⁸가 아니다);

X³은 N 또는 C로부터 선택되고;

R⁷은 H 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R⁸은 H, hal, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 하이드록시, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 티오알콕시인 화합물.

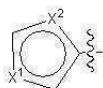


청구항 5

청구항 4항에 있어서,

R^{2A}가 하기 화학식(III-A)을 갖고,

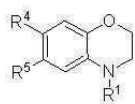
X¹ 및 X²가 각각 독립적으로 O, S, NH, N 및 CH로부터 선택되는(여기서, X¹ 및 X² 중 적어도 하나는 CH가 아니다)인 화합물.



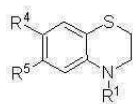
(III-A)

청구항 6

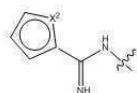
청구항 1항에 있어서,



또는



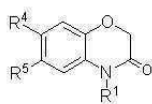
로부터 선택된 구조식[여기서, R^4 및 R^5 중 하나는 구조식



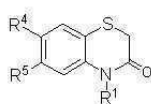
(여기서, X^2 는 O 또는 S이다)를 갖는다]를 갖는 화합물.

청구항 7

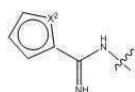
청구항 1항에 있어서,



또는



로부터 선택된 구조식[여기서, R^4 및 R^5 중 하나는 구조식



(여기서, X^2 는 O 또는 S이다)를 갖는다]를 갖는 화합물.

청구항 8

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $O-CHR^6$ 인 화합물.

청구항 9

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $S-CHR^6$ 인 화합물.

청구항 10

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $O-CHR^6$ 인 화합물.

청구항 11

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $S-CHR^6$ 인 화합물.

청구항 12

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $O-(CHR^6)_2$ 인 화합물.

청구항 13

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $S-(CHR^6)_2$ 인 화합물.

청구항 14

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $S-(CHR^6)_2$ 인 화합물.

청구항 15

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $O-(CHR^6)_2$ 인 화합물.

청구항 16

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $O-(CHR^6)_3$ 인 화합물.

청구항 17

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $S-(CHR^6)_3$ 인 화합물.

청구항 18

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 함께 =O이고 Q가 $S-(CHR^6)_3$ 인 화합물.

청구항 19

청구항 1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 각각 H이고 Q가 $O-(CHR^6)_3$ 인 화합물.

청구항 20

청구항 1항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 21

청구항 20항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 아미노 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 22

청구항 20항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴(여기서, 헤테로사이클릴은 5 또는 6원 사이클릭 아민이다)인 화합물.

청구항 23

청구항 26항에 있어서, 사이클릭 아민이 카복실산, C_{1-6} 에스테르, 또는 아마이드로 치환된 화합물.

청구항 24

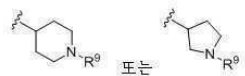
청구항 20항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 25

청구항 24항에 있어서, 헤테로사이클릴이 임의로 치환된 피롤리딘닐 또는 임의로 치환된 피페리딘닐인 화합물.

청구항 26

청구항 25항에 있어서, R^1 이



(여기서, R^9 은 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크아릴이다)인 화합물.

청구항 27

청구항 26항에 있어서, R^9 은 H인 화합물.

청구항 28

청구항 1 항 및 3항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 인 화합물.

청구항 29

청구항 28항에 있어서, R^1 은 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 인 화합물.

청구항 30

청구항 29항에 있어서, R^{1A} 및 R^{1B} 은 각각 H이고 n은 2 또는 3인 화합물.

청구항 31

청구항 29항에 있어서, NR^{1C} 은 H 이고 NR^{1D} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OH$ 또는 $-CH_2CO_2H$ 인 화합물.

청구항 32

청구항 29항에 있어서, R^1 이 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 인 화합물.

청구항 33

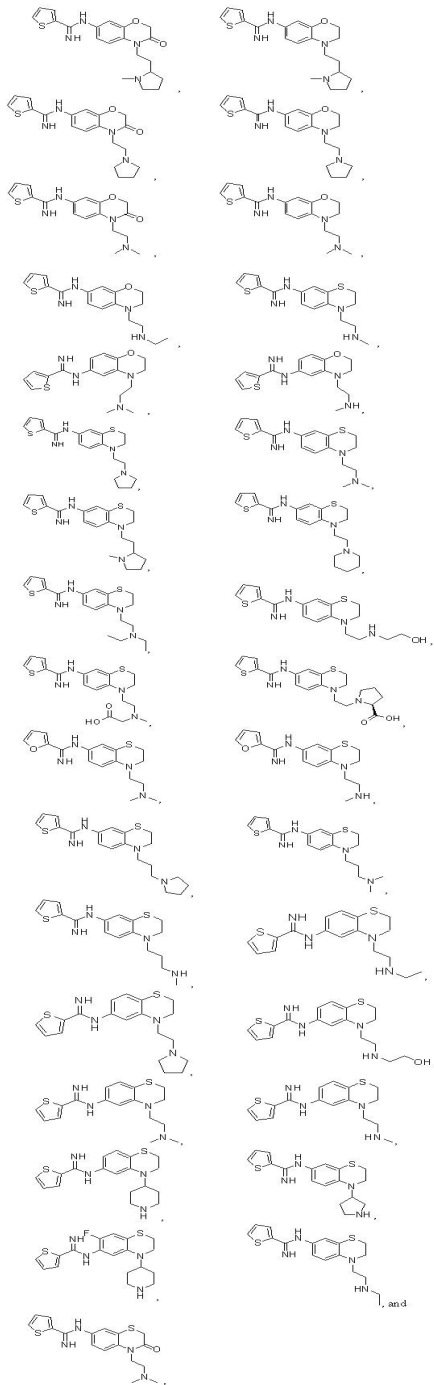
청구항 28항에 있어서, C_3-C_8 사이클로알킬이 아미노에 의해 치환된 화합물.

청구항 34

청구항 1항 내지 33항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중의 하나가 H 또는 F인 화합물.

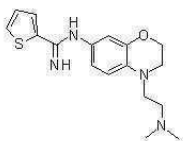
청구항 35

청구항 1항에 있어서, 아래 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염:



청구항 36

청구항 31항에 있어서, 하기 화학식으로 표현되는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염.



청구항 37

청구항 31항에 있어서, 하기 화학식으로 표현되는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염.



청구항 38

청구항 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이의 프로드러그와 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 39

산화질소 신타아제 (NOS)의 작용에 의해 야기되는 포유류 내에서의 상태(condition)를 치료 또는 예방하는 방법으로, 청구항 1항 내지 37항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이의 프로드러그 유효량을 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 40

청구항 39항에 있어서, 포유류가 인간인 방법.

청구항 41

청구항 39항에 있어서, 상태가 두통, 신경병변성 통증, 만성 염증성 통증, 내장통, 신경염증, 약물-유도된 통각 과민 및/또는 이질통, 급성 통증, 만성 통증, 뼈 통증; 화학적 의존 또는 중독, CNS 질환들, 퇴행성 신경질환 또는 신경 손상, 심혈관 관련 질환, 또는 위장 질환인 방법.

청구항 42

청구항 41항에 있어서, 통증이 편두통 (오라를 동반하거나 동반하지 않는), 만성 긴장형 두통(CTTH), 이질통을 동반한 편두통, 약물 남용에 의한 두통, 클러스터 두통(cluster headache), 만성 두통 또는 변형된 편두통인 방법.

청구항 43

청구항 41항에 있어서, 두통이 중추성 민감화(central sensitization)의 하부 메커니즘(underlying mechanism)을 갖는 두통인 방법.

청구항 44

청구항 41항에 있어서, 상기 만성 통증은 중추성 민감화 요소들을 갖는 방법.

청구항 45

청구항 44항에 있어서, 상기 만성 통증은 신경병변성 통증인 방법.

청구항 46

청구항 45항에 있어서, 상기 신경병변성 통증은 AIDS 연관된 통증성 신경통, 중심 발작 후 통증(CPSP), 당뇨병 신경병증, 화학요법 유도된 신경병변성 통증, 대상포진후 신경통, 또는 삼차 신경통인 방법.

청구항 47

청구항 43항에 있어서, 상기 신경병변성 통증은 대상포진 후 신경통인 방법.

청구항 48

청구항 41항에 있어서, 상기 만성 염증성 통증은 골관절염, 류마티스 관절염, 강직척추염, 건선관절염, 미분화된 척추관절염, 또는 반응성 관절염으로부터 발생하는 방법.

청구항 49

청구항 41항에 있어서, 상기 약물-유도된 통각과민 또는 이질통은 오피오이드-유도된 통각과민/이질통 또는 트립탄 (5-HT_{1D/1B} 효능제)-유도된 통각과민 또는 이질통인 방법.

청구항 50

청구항 41항에 있어서, 상기 신경병변성 통증 유도된 화학요법은 파클리탁셀, 시스-플라틴 또는 독소루비신에 의해 유도되는 방법.

청구항 51

청구항 41항에 있어서, 상기 화학적 의존 또는 중독은 약물 중독, 코카인 중독, 니코틴 중독, 메트암페타민-유도된 신경독성, 에탄올 내성, 의존, 또는 금단, 또는 모르핀/오피오이드 유도된 내성, 의존, 통각과민, 또는 금단인 방법.

청구항 52

청구항 41항에 있어서, 상기 CNS 질환은 간질, 불안 장애, 우울증, 주의결핍 과잉활동장애 질환 (ADHD), 정신병, 또는 치매인 방법.

청구항 53

청구항 41항에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환 또는 신경 손상은 급성 척추 코드 손상, AIDS 연관된 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)), 헌팅톤병, 다발성 경화증, 신경독성, 또는 두부 손상인 방법.

청구항 54

청구항 41항에 있어서, 상기 심혈관 관련 질환은 발작, 심장동맥우회술 (CABG)관련된 신경계 손상, 저체온 심장 정지(HCA), 발작 후 통증, 심인성 쇼크, 재관류 손상, 또는 혈관성 치매인 방법.

청구항 55

청구항 41항에 있어서, 상기 위장질환은 회장루형성술(ileostomy)-연관된 설사 또는 덤핑 증후군인 방법.

청구항 56

청구항 41항에 있어서, 상기 상태는 내장통인 방법.

청구항 57

청구항 41항에 있어서, 상기 상태는 발작, 재관류 손상, 신경퇴행, 두부 손상, CABG, 이질통을 동반한 편두통, 중심 발작 후 통증(CPSP), 모르핀/오피오이드 유도된 내성 또는 만성 통증인 방법.

청구항 58

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에 오피오이드를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 59

청구항 58항에 있어서, 상기 오피오이드는 알펜타닐(alfentanil), 부토파놀(butorphanol), 부프레노핀(buprenorphine), 텍스트로모아미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 텍스트로프로폭실펜(dextropropoxyphene), 코데인(codeine), 디하이드로코데인, 디페녹시레이트, 에토핀(etorphine), 펜타닐(fentanyl), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 케토베미돈(ketobemidone), 로퍼아미드(loperamide), 레보파놀(levorphanol), 레보메타돈(levomethadone), 메퍼리딘(meperidine), 맵타지놀(meptazinol), 메타돈(methadone), 모르핀(morphine), 모르핀-6-글루쿠로나이드(morphine-6-glucuronide), 날부핀(nalbuphine), 나록손(naloxone), 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신(pentazocine), 페티딘(pethidine), 피리트라미드(piritramide), 프로폭실펜, 레미펜타닐(remifentanil), 설펜타닐(sulfentanil), 티리딘(tilidine) 또는 트라마돌(tramadol)인 방법.

청구항 60

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 항우울제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 61

청구항 60항에 있어서, 상기 항우울제는 선택적인 세로토닌 재흡수(serotonin re-uptake) 저해제, 노르에피네프린(norepinephrine) 재흡수 저해제, 이중 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 저해제, 모노아민 옥시다제 저해제, 가역적인 모노아민 옥시다제 타입 A 저해제 또는 트리시클릭(tricyclic)인 방법.

청구항 62

청구항 61항에 있어서, 상기 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제는 시타로프램(citalopram), 에시타로프램(escitalopram), 플루오세틴(fluxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline)인 방법.

청구항 63

청구항 61항에 있어서, 상기 노르에피네프린 재흡수 저해제는

아미트립틸린(amitriptyline), 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion), 데스메틸아미트립틸린(desmethyramitriptyline), 클로미프라민(clomipramine), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 이미프라민옥사이드(imipramine oxide), 트리미프라민(trimipramine); 아디나졸람(adinazolam), 아밀트립틸리독사이드

(amitriptylinoxide), 아목사핀(amoxapine), 데시프라민(desipramine), 마프로틸린(maprotiline), 노트립틸린(nortriptyline), 프로트립틸린(protriptyline), 아미넵틴(amineptine), 뷰트립틸린(butriptyline), 데멕시프틸린(demexiptiline), 디벤제핀(dibenzepin), 디메타크린(dimetacrine), 도티에핀(dothiepin), 플루아시진(fluacizine), 이프린돌(iprindole), 로페프라민(lofepramine), 멜리트라센(melitracen), 메타프라민(metapramine), 노르클로리프라민(norclolipramine), 녹시프틸린(noxiptilin), 오피프라몰(opipramol), 펄라핀(perlapine), 피조틸린(pizotyline), 프로피제핀(propizepine), 퀴누프라민(quinupramine), 레복세틴(reboxetine), 티아넵틴(tianeptine) 또는 토목세틴(tomoxetine)인 방법.

청구항 64

청구항 61항에 있어서, 상기 이중 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 저해제는 둘로세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 네파조돈(nefazodone), 벤라팍신(venlafaxine) 또는 데스벤라팍신(desvenlafaxine)인 방법.

청구항 65

청구항 61항에 있어서, 상기 모노아민 옥시다제 저해제는 아미플라민(amiflamine), 이프로니아지드(iproniazid), 이소카르복사지드(isocarboxazid), M-3-PPC (드락시스(Draxis)), 모클로베미드(moclobemide), 파질린(pargyline), 페넬리진(phenelzine), 트라닐사이프로민(tranylcypromine), 또는 바녹세린(vanoxerine)인 방법.

청구항 66

청구항 61항에 있어서, 상기 가역적인 모노아민 옥시다제 타입 A 저해제는 바지나프린(bazinaprine), 베프록사톤(befloxatone), 브로파로민(brofaromine), 시목사톤(cimoxatone), 또는 클로지린(clorgyline)인 방법.

청구항 67

청구항 61항에 있어서, 상기 트리스클릭은 아미트립틸린(amtiripityline), 클로미프라민(clomipramine), 데시프라민(desipramine), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 마프로틸린(maprotiline), 노트립틸린(nortriptyline), 프로트립틸린(protriptyline) 또는 트리미프라민(trimipramine)인 방법.

청구항 68

청구항 60항에 있어서, 상기 항우울제는 아디나졸람(adinazolam), 알라프로클레이트(alaproclate), 아미넵틴(amineptine), 아미트립틸린/클로디아제폭사이드 조합(amitriptyline/chlordiazepoxide combination), 아티파메졸(atipamezole), 아자미안세린(azamianserin), 바지나프린(bazinaprine), 베퓨랄린(befuraline), 비페멜란(bifemelane), 비노달린(binodoline), 비페나몰(bipenamol), 브로파로민(brofaromine), 카록사존(caroxazone), 세리클라민(sericlamine), 시아노프라민(cianopramine), 시목사톤(cimoxatone), 시타로프램(citalopram), 클레메프롤(clemeprol), 클로복사민(clovoxamine), 다제피닐(dazepiml), 데놀(deanol), 데멕시프틸린(demexiptiline), 디벤제핀(dibenzepin), 도티에핀(dothiepin), 드록시도파(droxidopa), 에네펙신(enefexine), 에스타졸람(estazolam), 에토펬리돈(etoperidone), 페목세틴(femoxetine), 펜자빈(fengabine), 페졸라민(fezolamine), 플루오트라센(fluotracen), 이다족산(idazoxan), 인달핀(indalpine), 인텔옥사진(indeloxazine), 이프린돌(iprindole), 레보프로틸린(levoprotiline), 리툼, 리토섹틴(litoxetine); 로페프라민(lofepramine), 메디폭사민(medifoxamine), 메타프라민(metapramine), 메트랄인돌(metralindloe), 미안세린(mianserin), 밀나시프란(milnacipran), 미나프린(minaprine), 미르타자핀(mirtazapine), 몬티렐린(montirelin), 네브라세탐(nebracetam), 네포팜(nefopam), 니알라미드(nialamide), 노미펜신(nomifensine), 노플루오세틴(norfluoxetine), 오로티렐린(orotirelin), 옥사플로잔(oxaflozane), 피나제팜(pinazepam), 퍼린돈

(pirindone), 피조티린(pizotyline), 리탄세린(ritanserine), 롤리프램(rolipram), 세르클로레민(sercloremin), 세티틸린(setiptiline), 시부트라민(sibutramine), 설부티아민(sulbutiamine), 설피리드(sulpiride), 테닐옥사진(temiloxazine), 토잘리논(thozalinone), 티몰리베린(thymoliberin), 티아넵틴(tianeptine), 티플루카빈(tiflucarbazine), 트라조돈(trazodone), 토페나신(tofenacin), 토피소팜(tofisopam), 토록사톤(toloxatone), 토모섹틴(tomoxectine), 베랄리프리드(veralipride), 비록사진(viloxazine), 비퀸린(viquiline), 지멜리딘(zimelidine) 또는 조메트라핀(zometrapine)인 방법.

청구항 69

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 항간질제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 70

청구항 69항에 있어서, 상기 항간질제는 카바마제핀(carbamazepine), 플루피르틴(flupirtine), 가바펜틴(gabapentin), 라모트리진(lamotrigine), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 페니토인(phenytoin), 레티가빈(retigabine), 토피라메이트(topiramate) 또는 발프로에이트(valproate)인 방법.

청구항 71

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 비-스테로이드 항-염증성약(NSAID) 또는 아세트 아미노펜을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 72

청구항 71항에 있어서, 상기 NSAID는 아세메타신(acemetacin), 아스피린(aspirin), 셀레콕시브(celecoxib), 데라콕시브(deracoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에덴자미드(ethenzamide), 에토펜아메이트(etofenamate), 에토리콕시브(etoricoxib), 페노프로펜(fenoprofen), 플루페나믹산(flufenamic acid), 플루비프로펜(flurbiprofen), 로나졸락(lonazolac), 로녹시캄(lornoxicam), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소시캄(isoxicam), 케부존(kebuzone), 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락(ketorolac), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 니플루믹산(niflumic acid), 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 피록시캄(piroxicam), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid), 메록시캄(meloxicam), 메타미졸(metamizol), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존, 파레콕시브(parecoxib), 페니딘(phenidine), 페닐부타존, 피록시캄(piroxicam), 프로파세타몰(propacetamol), 프로피페나존(propyphenazone), 로페콕시브(rofecoxib), 살리실아미드(salicylamide), 수프로펜(suprofen), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 테녹시캄(tenoxicam), 발데콕시브(valdecoxib), 4-(4-시클로헥실-2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설포나미드, N-[2-(시클로헥실옥시)-4-니트로페닐]메탄설포나미드, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설포닐)페닐]-3(2H)-피리다진은 또는 2-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-시클로펜텐-1-온인 방법.

청구항 73

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 항부정맥제, GABA-B 효능제 또는 알파-2-아드레너직 수용체(alpha-2-adrenergic receptor)를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 74

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 세로토닌5HT_{1B/1D} 효능제를 투여하는 것을 더 포함하는 방

법.

청구항 75

청구항 74항에 있어서, 상기 세로토닌5HT_{1B/1D} 효능제는 엘레트립탄(eletriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 수마트립탄(sumatriptan), 도니트립탄(donitriptan) 또는 졸미트립탄(zolmitriptan)인 방법.

청구항 76

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 *N*-메틸-D-아스파르테이트 길항제 또는 클루타메이트 수용체 길항제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 77

청구항 76항에 있어서, 상기 *N*-메틸-D-아스파르테이트 길항제 또는 클루타메이트 수용체 길항제는 아만타딘(amantadine); 아프티가넬(aptiganel); 베손프로딜(besonprodil); 부디핀(budipine); 코난토킨 G(conantokin G); 델루세민(delucemine); 텍사나비놀(dexanabinol); 텍스트로메소판(dextromethorphan); 텍스트로프로폭실펜(dextropropoxyphen); 펠바메이트(felbamate); 플루오로펠바메이트(fluorofelbamate); 가사이클리딘(gacyclidine); 글리신(glycine); 이페녹사존(ipenoxazone); 카이토세팔린(kaitocephalin); 케타민(ketamine); 케토베미돈(ketobemidone); 라니세민(lanicemine); 리코스티넬(licostinel); 미다포텔(midafotel); 메만틴(memantine); D-메타돈(D-methadone); D-모르핀; 밀나시프란(milnacipran); 네라멕산(neramexane); 오르페나드린(orphenadrine); 라마세미드(remacemide); 설파조신(sulfazocine); FPL- 12,495 (라세미드 대사체); 토피라메이트(topiramate); (αR)-α-아미노-5-클로로-1-(포스포노메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-프로파노익산; 1-아미노시클로펜탄-카르복실릭산; [5-(아미노메틸)-2-[[[(5S)-9-클로로-2,3,6,7-테트라하이드로-2,3-디옥소-1H-5H-피리도[1,2,3-데]퀴녹살린-5-일]아세틸]아미노]페녹시]-아세트산; α-아미노-2-(2-포스포노에틸)-시클로헥산프로파노익산; α-아미노-4-(포스포노메틸)-벤젠아세트산; (3E)-2-아미노-4-(포스포노메틸)-3-헵테노익산; 3-[(1E)-2-카르복시-2-페닐에테닐]-4,6-디클로로-1H-인돌-2-카르복실릭산; 2-하이드록시-N,N,N-트리메틸-에탄아미늄을 갖는 8-클로로-2,3-디하이드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4-디온 5-옥사이드 염; N'-[2-클로로-5-(메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-(메틸티오)페닐]-구아니딘; N'-[2-클로로-5-(메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-[(R)-메틸설퍼닐]페닐]-구아니딘; 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-9-메틸-2,3-디옥소-1H-인테노[1,2-b]피라진-9-아세트산; 7-클로로티오키누레닉산(chlorothiokynurenic acid); (3S,4aR,6S,8aR)-테카하이드로-6-(포스포노메틸)-3-이소퀴놀린카르복실릭산; (-)-6,7-디클로로-1,4-디하이드로-5-[3-(메톡시메틸)-5-(3-피리디닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-2,3-퀴녹살린디온; 4,6-디클로로-3-[(E)-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)메틸]-1H-인돌-2-카르복실릭산; (2R,4S)-렐(rel)-5,7-디클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-4-[(페닐아미노)카르보닐]아미노-2-퀴놀린카르복실릭산; (3R,4S)-렐-3,4-디하이드로-3-[4-하이드록시-4-(페닐메틸)-1-피퍼리디닐]-2H-1-벤조파이란-4,7-디올; 2-[(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)아미노]-아세트아미드; 1,4-디하이드로-6-메틸-5-[(메틸아미노)메틸]-7-니트로-2,3-퀴녹살린디온; [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자비시클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]-포스포닉산; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-3-[(2S)-2-메톡시프로필]-6,11,11-트리메틸-2,6-메타노-3-벤자조신-9-올; 2-하이드록시-S-[(펜타플루오로페닐)메틸]아미노-벤조익산; 1-[2-(4-하이드록시페녹시)에틸]-4-[(4-메틸페닐)메틸]-4-피퍼리딘; 1-[4-(1H-이미다졸-4-일)-3-부틸]-4-(페닐메틸)-피퍼리딘; 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘; 3-(포스포노메틸)-L-페닐알라닌; 또는 3,6,7-테트라하이드로-2,3-디옥소-N-페닐-1H,5H-피리도[1,2,3-데]퀴녹살린-5-아세트아미드인 방법.

청구항 78

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 콜레시스토키닌 B 길항제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 79

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 물질 P 길항제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 80

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 항염증성 화합물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 81

청구항 80항에 있어서, 상기 항염증성 화합물은 아스피린(aspirin), 셀레코시브(celecoxib), 코티손(cortisone), 데라코시브(deracoxib), 디플루니살(diflunisal), 에토리코시브(etoricoxib), 페노프로펜(fenoprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 나프록센(naproxen), 프레드니솔론(prednisolone), 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 피록시캄(piroxicam), 메페나믹산(mefenamic acid), 메록시캄(meloxicam), 페닐부타존, 로페코시브(rofecoxib), 수프로펜(suprofen), 발데코시브(valdecoxib), 4-(4-시클로헥실-2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설포나미드, N-[2-(시클로헥실옥시)-4-니트로페닐]메탄설포나미드, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설포닐)페닐]-3(2H)-피리다진은 또는 2-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-시클로펜텐-1-온인 방법.

청구항 82

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 DHP-감응 L-타입 칼슘 채널 길항제, 오메가-코노톡신-감응 N-타입 칼슘 채널 길항제, P/Q-타입 칼슘 채널 길항제, 아데노신 키나제 길항제, 아데노신 수용체 A₁ 작용제, 아데노신 수용체 A_{2a} 길항제, 아데노신 수용체 A₃ 작용제, 아데노신 디아미나아제 저해제, 아데노신 뉴클레오시드수송 저해제, 바닐로이드 VR1 수용체 작용제, 칸나비노이드 CB1/CB2 작용제, AMPA 수용체 길항제, 카이네이트 수용체 길항제, 나트륨 채널 블록커, 니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용제, K_{ATP} 칼륨 채널-, K_{v1.4} 칼륨 채널-, Ca²⁺-활성된 칼륨 채널-, SK 칼륨 채널-, BK 칼륨 채널-, IK 칼륨 채널-, 또는 KCNQ2/3 칼륨 채널 개방제, 무스카린성 M3 길항제, 무스카린성 M1 작용제, 무스카린성 M2/M3 부분 작용제/길항제, 또는 항산화제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 83

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 항정신병제(antipsychotic agent)를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 84

청구항 83항에 있어서, 상기 항정신병제는 프로마진(promazine), 클로프로마진(chlorpromazine), 클로프로시펜(chlorprothixene), 티오리다진(thioridazine), 아세토페나진(acetophenazine), 메조리다진(mesoridazine), 드로페리돌(droperidol), 록사핀(loxapine), 몰린돈(molindone), 퍼페나진(perphenazine), 프로클로페나진(prochlorphenazine), 티오티센(thiothixene), 트리플루오페리진(trifluoperazine), 플루페나진(fluphenazine), 피모지드(pimozide), 플루펜티솔(flupenthixol), 메소트리메프라진(methotrimeprazine), 피포티아진(pipotiazine), 서트인돌(sertindole), 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone), 아리피프라졸(aripiprazole), 큐에티아핀(quetiapine), 할로페리돌(haloperidol), 지프라시돈(ziprasidone), 또는 일로페리돈(iloperidone)인 방법.

청구항 85

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 도파민 수용체 항파킨슨제(antiparkinson's agent)를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 86

청구항 85항에 있어서, 상기 항파킨슨제는 레보도파(levodopa) 또는프라미펙솔(pramipexole)인 방법.

청구항 87

청구항 39항에 있어서, 상기 방법은 상기 포유류에게 지방산 아미드 가수분해효소(FAAH) 저해제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 벤즈옥사진, 벤조티아진 및 이들에 관련된 화합물 및 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 출원은 2008년 7월 3일자로 출원되고 본원에 언급함으로써 그 내용이 전체적으로 통합된 미국 가특허출원 61/133,887의 이익을 청구한다.

[0003] 산화질소(NO)는 혈압의 조절을 포함하는 정상적인 경로 및 병리학적 경로, 신경전달 및 매크로파지 방어 시스템(Snyder, S. H. 및 Bredt, D. S., *Scientific American*, May; 266(5) 1992:68) 내에서 다양한 역할을 한다. 일산화질소는 내피 세포 내의 구성 효소(eNOS), 신경 세포 내의 구성 효소(nNOS) 및 대식 세포 내에서 발견되는 유도 효소(iNOS)인 산화질소 신타아제의 세 가지 이소폼에 의해 합성된다. 이와 같은 효소들은 NO 및 L-아르기닌의 5-전자 산화를 촉진하여 시트룰린(citrulline)을 수득하는 호모이량체 단백질(homodimeric proteins)이다. 각각의 NOS 이소폼에 의해 생산된 일산화질소의 역할은 상당히 독특하다. 개별적인 NOS 이소폼들, 특히 nNOS 및 iNOS의 과다자극 또는 과다생산은 패혈 쇼크(septic shock), 관절염(arthritis)(Boughton-Smith et al., *IDrugs* 1:321-334, 1998 및 Cochrane et al., *Med. Res. Rev.* 16: 547-563, 1996), 당뇨병(diabetes), 빈혈-재관류 손상, 통증(Larson et al., *Pain* 86:103-111, 2000) 및 다양한 신경퇴화성 질병(Kerwin, et al., *J. Med. Chem.* 38:4343, 1995)을 포함하는 다양한 질환에서 역할을 수행하는데, eNOS 저해는 강화된 백혈구 및 혈소판 활성화(platelet activation), 고혈압 및 증가된 아테로마생성(atherogenesis)(Valance 및 Leiper, *Nature Rev. Drug Disc.*2002, 1, 939)과 같은 원치 않는 효과를 유도한다.

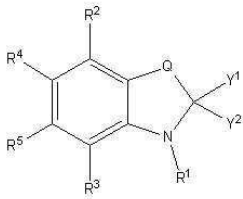
[0004] NOS 저해제는 다양한 질환에서 치료적 약제로 사용된다. 그러나 생리적으로 중요한 산화질소 신타아제 기능의 보존은 우선적으로 eNOS에 대하여 nNOS 또는 nNOS및 iNOS를 저해하는 이소폼-선택적 저해제들의 개발이 바람직함을 보여준다. 구체적으로, 선택적 NOS 저해제, 특히 nNOS 또는 iNOS에 대한 선택적 NOS 저해제들은 신경병변성 통증(신경병변성 통증), 만성두통 또는 주변부 및/또는 중추성 민감화(sensitization)의 지속성의 결과 발생하는 통증 질환인 변형된 편두통과 같은 만성통증질환의 치료에 사용된다.

[0005]

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 하기 화학식으로 표현되는 화합물에 관한 것이다:



[0007] (I),

[0008] 상기 Q 은 $-O-(CHR^6)_{1-3}$ 또는 $-S-(CHR^6)_{1-3}-$;

[0009] R^1 및 각각의 R^6 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬 또는 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$;

[0010] R^{1A} 및 R^{1B} 은 독립적으로, H, 하이드록시, 할로젠 (예를 들어, 플루오로), 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 R^{1A} 및 R^{1B} 는 결합하여 =O을 형성하고;

[0011] R^{1C} 및 R^{1D} 은, 독립적으로, H, 하이드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 N-보호기, 또는 R^{1C} 및 R^{1D} 는 결합하여 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴 또는 N-보호기를 형성하고;

[0012] n 은 1-6 사이의 정수이고;

[0013] 각각의 R^2 및 R^3 는 독립적으로, H, hal, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알카릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 하이드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$, 또는 $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}$, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴,

[0014] $r2$ 는 0 내지 2의 정수이고, R^{2A} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 티오알카릴, 임의로 치환된 아릴로일, 임의로 치환된 C_{1-4} 티오알크헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 아미노;

[0015] 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, hal, $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$, 또는 $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}$;

[0016] Y^1 및 Y^2 는 각각 H, 또는 Y^1 및 Y^2 는 함께 =O 이고, 또는 Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알카릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 하이드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴;

[0017] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 중의 하나 및 유일한 하나는 $(CH_2)_{r2}NHC(NH)R^{2A}$ 또는 $(CH_2)_{r2}NHC(S)NHR^{2A}$;

[0018] 또는 제약학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 프로드러그이다.

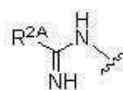
[0019] 일 구현예에서, R^1 및 R^6 중 하나는 H가 아니다.

[0020] 일 구현예에서, R^6 은 H이다.

[0021] 일 구현예에서, R^{1C} 및 R^{1D} 는 독립적으로, H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 *N*-보호기, 또는 R^{1C} 및 R^{1D} 는 결합하여 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴 또는 *N*-보호기를 형성한다.

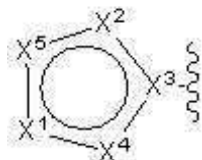
[0022] 일 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 H, 또는 Y^1 및 Y^2 는 함께 =O이고, 또는 Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알카릴, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴이다.

[0023] 일 구현예에서, R^2 , R^3 , R^4 , 또는 R^5 는 하기 화학식일 수 있다:



[0024] (II).

[0025] 다른 구현예에서, R^{2A} 는 하기 화학식을 갖는다:



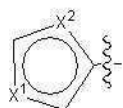
[0026] (III);

[0027] 여기에서, 각각의 X^1 , X^2 , X^4 , 및 X^5 는 독립적으로 O, S, NR^7 , N, 또는 CR^8 에서 선택되고; X^3 N 또는 C에서 선택된다;

[0028] R^7 은 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 *N*-보호기이다;

[0029] R^8 H, hal, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하이드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 티오알콕시이고,

[0030] X^1 , X^2 , X^4 , 및 X^5 중 적어도 하나는 CR^8 가 아니다. 특히, R^{2A} 는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

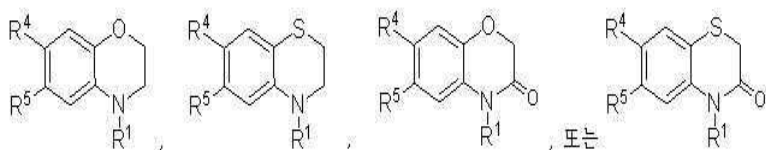


[0031] (III-A);

[0032] 여기에서, 각각의 X^1 및 X^2 는 독립적으로 O, S, NH, N, 또는 CH에서 선택되고; 및

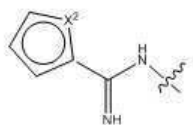
[0033] X^1 및 X^2 중 적어도 하나는 CH가 아니다. 임의의 다른 구현예들에서, X^1 는 CH이고 X^2 는 S이다. 다른 구현예들에서, X^1 는 CH이고 X^2 는 O이다.

[0034] 일 구현예에서, 화합물은 하기에서 선택되는 구조를 갖는다:



[0035]

[0036] R^4 및 R^5 중 하나는 다음과 같은 구조를 갖는다:



[0037]

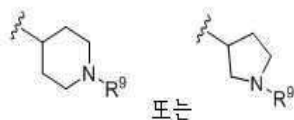
[0038] X^2 는 O 또는 S이다.

[0039] 일 구현예에서, Q 는 $O-(CHR^6)_{1-2}$ 또는 $S-(CHR^6)_{1-2}$; 이고 R^1 및 각각의 R^6 는 독립적으로, H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 또는 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴이다.

[0040] 다른 구현예들에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 H이고 Q 는 $O-CHR^6$, $O-(CHR^6)_2$, 또는 $O-(CHR^6)_3$; 또는 Y^1 및 Y^2 는 함께 =O 이고, 및 Q 는 $O-CHR^6$, $O-(CHR^6)_2$, 또는 $O-(CHR^6)_3$.

[0041] 다른 구현예들에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 H이고 Q 는 $S-CHR^6$, $S-(CHR^6)_2$, 또는 $S-(CHR^6)_3$; 또는 Y^1 및 Y^2 는 함께 =O 이고, Q 는 $S-CHR^6$, $S-(CHR^6)_2$, 또는 $S-(CHR^6)_3$.

[0042] 일 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 이다. 다른 구현예들에서, R^1 는 아미노 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 구현예들에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴이고, 여기에서 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원자 시클릭 아민이다. 구체적인 구현예들에서, 5-원자 시클릭 아민은 카복실산, 에스테르 (예를 들어, C_{1-6} 에스테르), 또는 아마이드로 치환된다. 일 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴이다. 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴은 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 임의로 치환된 피페리디닐, 예를 들어,



[0043]

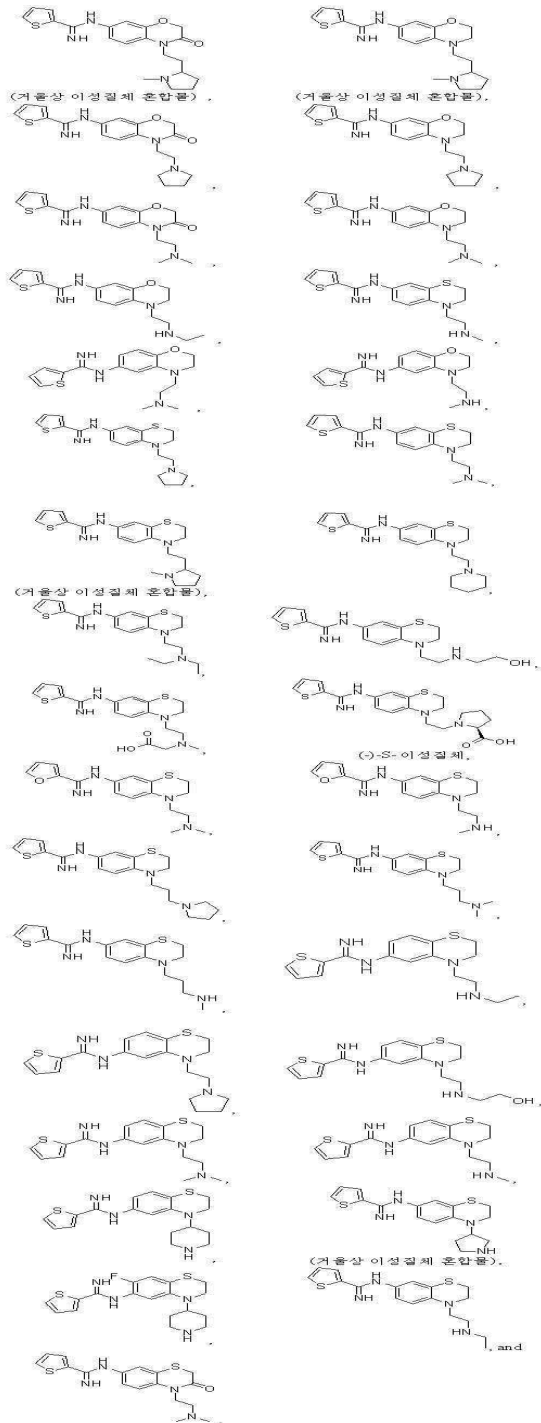
[0044] R^9 은 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 N-보호기이다. 구체적인 구현예들에서 R^9 은 H이다. 다른 구현예들에서, R^1 은 $-(CR^{1A}R^{1B})_nNR^{1C}R^{1D}$ 이다. 임의의 구현예들에서, R^{1A} 및 R^{1B} 는 각각 H이다. 다른 구현예에서, n 은 2 또는 3이다. 다른 구현예들에서, NR^{1C} 은 H이고 NR^{1D} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OH$, 또는 $-CH_2CO_2H$. 또다

른 구현예들에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. 다른 구현예들에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

[0045] 임의의 구현예들에서, R^1 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬. 임의의 구현예들에서, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬은 임의로 치환된 아미노이다.

[0046] 다른 구현예들에서, R^4 또는 R^5 중 하나는 H 또는 F이다.

[0047] 화학식(I)의 구체적인 화합물들은 하기 화합물들을 포함한다:



[0048]

[0049] 또는 이들의, 제약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 디하이드로클로라이드 염.

[0050] 본 발명의 다른 특징은 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 제약학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 프로드러

그, 및 제약학적으로 수용되는 부형제를 더 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

- [0051] 바람직하게 본 발명의 화합물은 특히 생체의 분석에서 내피 산화질소 신타아제(eNOS) 또는 유도 산화질소 신타아제(iNOS) 또는 양자에 대하여 신경 산화 질소 신타아제(nNOS)를 선택적으로 저해한다.
- [0052] 바람직하게 화합물에서 관찰된 IC_{50} 또는 K_i 값은 eNOS 및/또는 iNOS 보다 nNOS 에서 적어도 두 배 낮다. 보다 바람직하게, IC_{50} 또는 K_i 값은 적어도 5배, 20배, 50배 또는 100배 낮다(즉, nNOS에서 더 강력함). 일 구현예에서, IC_{50} 또는 K_i 값은 2 배와 100 배 사이에서 낮다. 일 구현예에서, eNOS 의 IC_{50} 또는 K_i 는 10 μM 이하다. 보다 바람직하게 eNOS IC_{50} 는 20 μM 이상이고, 가장 바람직하게 eNOS IC_{50} 또는 K_i 는 30 μM 이상이고, eNOS 의 임계 레벨은 인간 혈관 조직에 대한 임의의 직접적인 eNOS 매개된 압축을 피하기 위해 요구될 수 있다.
- [0053] 다른 구현예에서, iNOS 및 nNOS의 IC_{50} 또는 K_i 는 eNOS 보다 2 내지 100 배 이상 낮다. 가장 바람직하게, nNOS 또는 iNOS의 IC_{50} 또는 K_i 는 적어도 20, 50, 또는 100 배 낮다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물들은 선택적인 nNOS 저해제들이다.
- [0054] 다른 양상에서, 본 발명은 예를 들어, 인간과 같은 포유류에서 산화 질소 신타아제(NOS) 및 특히 nNOS의 작용에 의해 발생하는 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 포함하고 상기 방법은 포유류에게 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 이러한 질환은 다음을 포함한다; 두통(예를 들어, 편두통 (오라를 동반하거나 동반하지 않는), 만성 긴장형 두통(CTTH), 이질통을 동반한 편두통, 약물 남용에 의한 두통, 클러스터 두통(cluster headache), 만성 두통 또는 변형된 편두통, 신경병성 통증(신경병변성 통증)(AIDS 연관된 통증성 신경장애, 중심 발작 후 통증(central post-stroke 통증 (CPSP)), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 신경병성 통증(예를 들어, 파클리탁셀, 시스-플라틴, 독소루비신 등)을 포함하는 화학요법, 대상포진 후 신경통 또는 삼차신경통(trigeminal neuralgia), 만성 염증성 통증(chronic inflammatory 통증)(예를 들어, 골관절염, 류마티스 관절염, 강직척추염, 건선관절염, 미분화된 척추관절염, 또는 반응성 관절염으로부터 발생하는 통증; 내장통; 신경염증; 약물-유도된 통각과민 및/또는 이질통(예를 들어, 오피오이드-유도된 통각과민/이질통 또는 트립탄(5-HT_{1D/1B} 효능제)-유도된 통각과민/이질통); 급성 통증(선택적으로 오피오이드 치료와 조합된); 만성 통증; 뼈암 통증; 화학적 의존 또는 중독(예를 들어, 약물 중독; 코카인 중독; 니코틴 중독; 메트암페타민-유도된 신경독성; 에탄올 내성, 의존, 또는 금단; 또는 모르핀/오피오이드 유도된 내성, 의존, 통각과민, 또는 금단); CNS 질환(예를 들어, 간질, 불안 장애, 우울증(단독 또는 조합), 주의결핍 과잉활동장애 질환 (ADHD), 정신병, 또는 치매); 퇴행성 신경질환 또는 신경 손상 (예를 들어, 급성 척추 손상, AIDS 연관된 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)), 헌팅톤병, 다발성 경화증, 신경독성, 또는 두부 손상); 심혈관 관련 질환(예를 들어, 발작, 심장동맥우회술 (CABG)관련된 신경계 손상, 저체온 심장 정지(HCA), 발작 후 통증, 심인성 쇼크, 재관류 손상, 또는 혈관성 치매); 또는 위장 질환들(예를 들어, 회장루 형성술(ileostomy)-연관된 설사 또는 덤핑 증후군).
- [0055] 다른 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 중추성 민감화(central sensitization)에 의한 만성 통증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0056] 다른 구현예들에서, 중추성 민감화 요소들에 의한 통증은 신경병변성 통증이다. 다른 구현예들에서, 신경병변성 통증은 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 중심부(시상)통증, 발작 후 통증, HIV 연관된 통증, 환지통, 수술 후 손상으로부터 발생하는 신경병변성 통증 또는 신경 손상, 및 화학요법 연관된 신경병변성 통증이다.
- [0057] 다른 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 만성 염증성 통증의 치료에 사용될 수 있다. 다른 구현예들에서, 만성 염증성 통증은 강직척추염, 반응성 관절염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 건선관절염, 미분화된 척추관절염, 류마티스 관절염, 및 골관절염에 관련된다.
- [0058] 다른 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 중추성 민감화의 하부 메커니즘에 의한 두통의 치료에 사용될 수 있다. 다른 구현예들에서, 두통은 편두통, 만성 긴장형 두통(CTTH), 클러스터 두통, 변형된 편두통 및 약물 남용에 의한 두통으로부터 선택된다.
- [0059] 또 다른 구현예들은 간질성 방광염 또는 마취제 금단증 또는 편두통 예방의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 사용을 포함한다.

[0060] 본 발명의 화합물은 또한 상술된 질환 중 하나의 예방 또는 치료를 위해 하나 이상의 다른 치료제들과 조합하여 사용될 수 있다.

[0061] 본 발명의 화합물과 조합되는데 유용한 예시적인 약제들은 오피오이드, 항우울제, 항간질제, 비-스테로이드 항염증성 약물(NSAIDs), 항부정맥제, GABA-B 길항제, 알파-2-아드레날린 수용체 효능제, 세로토닌_{5HT_{1B/1D}} 효능제, N-메틸-D-아스파테이트 길항제, 콜레시스토키닌 B 길항제, 물질 P 길항제 (NK1), 항염증성 화합물, DHP-감응 L-타입 칼슘 채널 길항제, 오메가-코노톡신-감응 N-타입 칼슘 채널 길항제, P/Q-타입 칼슘 채널 길항제, 아데노신 키나제 길항제, 아데노신 수용체 A₁ 효능제, 아데노신 수용체 A_{2a} 길항제, 아데노신 수용체 A₃ 효능제, 아데노신 디아미나아제 저해제들, 아데노신 뉴클레오시드수송 저해제들, 바닐로이드 VR1 수용체 효능제, 칸나비노이드 CB1/CB2 효능제, AMPA 수용체 길항제, 카이네이트 수용체 길항제, 나트륨 채널 블록커들 (예를 들어, 신경병변성 통증에 대한 Nav1.8 블록커), 니코틴성 아세틸콜린 수용체 효능제, K_{ATP} 칼륨 채널, K_{v1.4} 칼륨 채널, Ca²⁺-활성된 칼륨 채널, SK 칼륨 채널, BK 칼륨 채널, IK 칼륨 채널, 또는 KCNQ2/3 칼륨 채널 개방제, 무스카린성 M3 길항제, 무스카린성 M1 효능제, 무스카린성 M2/M3 부분 효능제/길항제, 및 항산화제를 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합하는데 유용한 치료제의 구체적인 예들이 표 1에 열거되었다. 다른 종류들은 CB1/CB2 효능제, 예를 들어, 텍사나비놀 (HU-211), 지방산 아마이드 가수분해효소 저해제들, P2X 퓨린성 블록커들 및 NGF 길항제를 포함한다.

[0062] 표 1. 본 발명의 화합물과 조합하는데 유용한 치료적 약제

종류	예
오피오이드(Opio id)	알펜타닐(alfentanil), 부토파놀(butorphanol), 부프레노핀(buprenorphine), 코데인(codeine), 텍스트로모아미드(dextromoramide), 텍스트로프로폭실펜(dextropropoxyphene), 데조신(dezocine), 디하이드로코데인, 디페녹시레이트, 에토핀(etorphine), 펜타닐(fentanyl), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 케토베미돈(ketobemidone), 레보파놀(levorphanol), 레보메타돈(levomethadone), 메타돈(methadone), 맵타지놀(meptazinol), 모르핀(morphine), 모르핀-6-글루쿠로나이드(morphine-6-glucuronide), 날부핀(nalbuphine), 나록손(naloxone), 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신(pentazocine), 페티딘(pethidine), 피리트라미드(piritramide), 레미펜타닐(remifentanil), 설펜타닐(sulfentanyl), 틸리딘(tilidine) 또는 트라마돌(tramadol)
항우울제 (선택적인 세로토닌 재흡수 저해제)	알라프로클레이트(alaproclate), 시타로프램(citalopram), 클로미프라민(chlomipramine) 에시타로프램(escitalopram), 페목세틴(femoxetine), 플루오세틴(fluxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline) 또는 지멜리딘(zimelidine)

[0063]

종류	예
항우울제 (노르에피네프린 재흡수 저해제)	아디나졸람(adinazolam), 아밀트립틸린옥사이드(amitriptylinoxide), 아미넵틴(amineptine), 아목사핀(amoxapine), 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion), 뷰트립틸린(butriptyline), 데시프라민(desipramine), 독세핀(doxepin), 마프로틸린(maprotiline), 노르트립틸린(nortriptyline) 데스메틸아미트립틸린(desmethylamitriptyline)), 데멕시프틸린(demexiptiline), 도티에핀(dothiepin), 플루아시진(flucizine), 이미프라민(imipramine), 이미프라민옥사이드(imipramine oxide), 이프린돌(ipindole), 로페프라민(lofepramine), 마프로틸린(maprotiline), 멜리트라센(melitracen), 메타프라민(metapramine), 노르클로리프라민(norclolipramine), 녹시프틸린(noxtipilin), 오피프라몰(opipramol), 펄라핀(perlapine), 피조틸린(pizotiline), 프로피제핀(propizepine), 퀴누프라민(quinupramine), 레복세틴(reboxetine), 티아넵틴(tianeptine), 토목세틴(tomoxetine), 트리미프라민(trimipramine) 또는
항우울제 (이중 세로토닌/노르에 피네프린 재흡수 저해제)	둘로세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 네파조돈(nefazodone), 벤라팍신(venlafaxine) 또는 데스벤라팍신(desvenlafaxine)
항우울제 (모노아민 옥시다제 저해제)	아미플라민(amiflamine), 이프로니아지드(iproniazid), 이소카르복사지드(isocarboxazid), M-3-PPC (드락시스(Draxis)), 모클로베미드(moclobemide), 파질린(pargyline), 페넬리진(phenelzine), 트라닐사이프로민(tranylcypromine), 또는 바녹세린(vanoxerine)
항우울제 (가역적인 모노아민 옥시다제 타입 A 저해제)	바지나프린(bazinaprine), 베프록사톤(befloxatone), 브로파로민(brofaromine), 시목사톤(cimoxatone), 또는 클로지린(clorgyline)
항우울제 (트리사이클릭)	아미트립틸린(amitriptyline), 아목사핀(amoxapine), 뷰트립틸린(butriptyline), 클로미프라민(clomipramine), 데시프라민(desipramine), 디벤제핀(dibenzepin), 도티에핀(dothiepin), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 이프린돌(ipindole), 로페프라민(lofepramine), 멜리트라센(melitracen), 오피프라몰(opipramol), 노르트립틸린(nortriptyline), 프로트립틸린(protriptyline) 또는 트리미프라민(trimipramine)
항우울제 (기타)	아디나졸람(adinazolam), 알라프로클레이트(alaproclate), 아미넵틴(amineptine), 아미트립틸린/클로디아제진폭사이드 조합(amitriptyline/chlordiazepoxide combination), 아티파메졸(atipamezole), 아자미안세린(azamianserin), 바지나프린(bazinaprine), 베푸랄린(befuraline),

[0064]

종류	예
	비페멜란(bifemelane), 비노달린(binodaline), 비페나몰(bipenamol), 브로파로민(brofaromine), 카록사존(caroxazone), 세리클라민(cericlamine), 시아노프라민(cianopramine), 시목사톤(cimoxatone), 시타로프램(citalopram), 클레메프롤(clemeprol), 클로복사민(clovoxamine), 다제피닐(dazepimL), 데놀(deanol), 데멕시프틸린(demexiptiline), 디벤제핀(dibenzepin), 도티에핀(dothiepin), 드록시도파(droxidopa), 에네펙신(enefexine), 에스타졸람(estazolam), 에토펬리돈(etoperidone), 페목세틴(femoxetine), 펜자빈(fengabine), 페졸라민(fezolamine), 플루오트라센(fluotracen), 이다죽산(idazoxan), 인달핀(indalpine), 인텔옥사진(indeloxazine), 이프린돌(ipirindole), 레보프로틸린(levoprotiline), 리튬, 리토섹틴(litoxetine); 로페프라민(lopepramine), 메디폭사민(medifoxamine), 메타프라민(metapramine), 메트랄인돌(metralindloe), 미안세린(mianserin), 밀나시프란(milnacipran), 미나프린(minaprine), 미르타자핀(mirtazapine), 몬티렐린(montirelin), 네브라세탐(nebracetam), 네포팜(nefopam), 니알라미드(nialamide), 노미펜신(nomifensine), 노플루오세틴(norfluoxetine), 오로티렐린(orotirelin), 옥사플로잔(oxaflozane), 피나제팜(pinazepam), 퍼린돈(pirlindone), 피조티린(pizotyline), 리탄세린(ritanserine), 롤리프램(rolipram), 세르클로레민(sercloremin), 세티틸린(setiptiline), 시부트라민(sibutramine), 설부티아민(sulbutamine), 설피리드(sulpiride), 테닐옥사진(temLoxazine), 토잘리논(thozalinone), 티몰리베린(thymoliberin), 티아넵틴(tianeptine), 티플루카빈(tiflucarbine), 트라조돈(trazodone), 토페나신(tofenacin), 토피소팜(tofisopam), 토록사톤(toloxatone), 토모섹틴(tomoxetine), 베랄리프리드(veralipride), 비록사진(viloxazine), 비퀸린(viqualine), 지멜리딘(zimelidine) 또는 오조메트라핀(orzometrapine)
항간질제	카바마제핀(carbamazepine), 플루피르틴(flupirtine), 가바펜틴(gabapentin), 라모트리진(lamotrigine), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 페니토인(phenytoin), 프레가발린(pregabalin), 레티가빈(retigabine), 토피라메이트(topiramate) 또는 발프로에이트(valproate)
비-스테로이드 항-염증성약 (NSAID)	아세메타신(acemetacin), 아스피린(aspirin), 셀레콕시브(celecoxib), 데라콕시브(deracoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에텐자미드(ethenzamide), 에토펬나메이트(etofenamate), 에토리콕시브(etoricoxib), 페노프로펜(fenoprofen), 플루페나믹산(flufenamic acid), 플루비프로펜(flurbiprofen), 로나졸락(lonazolac), 로녹시캠(lornoxicam),

[0065]

종류	예
	이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소시캄(isoxicam), 케부존(kebuzone), 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락(ketorolac), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 니플루믹산(niflumic acid), 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 피록시캄(piroxicam), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid), 메록시캄(meloxicam), 메타미졸(metamizol), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존, 파레콕시브(parecoxib), 페니딘(phenidine), 페닐부타존, 피록시캄(piroxicam), 프로파세타몰(propacetamol), 프로피페나존(propyphenazone), 로페콕시브(rofecoxib), 살리실아미드(salicylamide), 수프로펜(suprofen), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 테녹시캄(tenoxicam), 발데콕시브(valdecoxib), 4-(4-시클로헥실- 2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드, N- [2-(시클로헥실옥시)-4-니트로페닐]메탄설폰아미드, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설폰닐)페닐]-3(2H)-피리다지논 또는 2-(3,5- 디플루오로페닐)-3-[4-(메틸설폰닐)페닐]-2-시클로 헥텐-1-온)
5HT _{1B/1D} 효능제	엘레트립탄(eltriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 수마트립탄(sumatriptan), 알모트립탄(almotriptan), 도니트립탄(donitriptan) 또는 졸미트립탄(zolmitriptan)
항-염증성 화합물	아스피린(aspirin), 셀레콕시브(celecoxib), 코티손(cortisone), 데라콕시브(deracoxib), 디플루니살(diflunisal), 에토리콕시브(etoricoxib), 페노프로펜(fenoprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 나프록센(naproxen), 프레드니솔론(prednisolone) , 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 피록시캄(piroxicam), 메페나믹산(mefenamic acid), 메록시캄(meloxicam), 페닐부타존, 로페콕시브(rofecoxib), 수프로펜(suprofen), 발데콕시브(valdecoxib), 4-(4-시클로헥실- 2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드, N- [2-(시클로헥실옥시)-4-니트로페닐]메탄설폰아미드, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설폰닐)페닐]-3(2H)-피리다지논 또는 2-(3,5- 디플루오로페닐)-3-[4-(메틸설폰닐)페닐]-2-시클로 헥텐-1-온)
N-메틸-D-아스파르테이트 길항제 및 다른 클루타메이트 수용체 길항제(예를 들어, AMPA/kainite	아만타딘(amantadine); 아프티가넬(aptiganel); 베손프로딜(besonprodil); 부디핀(budipine); 코난토킨 G(conantokin G); 델루세민(delucemine); 텍사나비놀(dexanabinol); 텍스트로메소판(dextromethorphan); 텍스트로프로콕시펜(dextropropoxyphen); 펠바메이트(felbamate); 플루오로펠바메이트(fluorofelbamate); 가사이클리딘(gacyclidine); 글리신(glycine); 이페녹사존(ipenoxazone); 카이토세팔린(kaitocephalin);

[0066]

종류	예
(GluR5), MGluR, and iGluR) (Medicinal Research Reviews, 2007; 27(2): 239-278 and Basic & Clinical Pharmacol. Toxicol. 2005, 97: 202-213)	케타민(ketamine); 케토베미돈(ketobemidone); 라니세민(lanicemine); 리코스티넬(licostinel); 미다포텔(midafotel); 메만틴(memantine); D-메타돈(D-methadone); D-모르핀; 밀나시프란(milnacipran); 네라멕산(neramexane); 오르페나드린(orphenadrine); 라마세미드(remacemide); 설파조신(sulfazocine); FPL- 12,495 (라세미드 대사체); 토피라메이트(topiramate); (αR)-α-아미노-5-클로로-1-(포스포노메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-프로파노익산; 1-아미노시클로펜탄-카르복실릭산; [5-(아미노메틸)-2-[[[(5S)-9-클로로-2,3,6,7-테트라하이드로-2,3-디옥소- 1H-,5H-피리도[1,2,3- 데]퀴녹살린-5-일]아세틸]아미노]페녹시]-아세트산; α-아미노-2-(2-포스포노에틸)-시클로헥산프로파노익산; α-아미노-4-(포스포노메틸)-벤젠아세트산; (3E)-2-아미노-4- (포스포노메틸)-3-헵테노익산; 3-[(1E)-2-카르복시-2-페닐에테닐]-4,6-디클로로-1H-인돌-2-카르복실릭산; 2- 하이드록시-N,N,N-트리메틸-에탄아미니움과 8-클로로-2,3-디하이드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4-디온 5-옥사이드 염; N'-[2-클로로-5- (메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-(메틸티오)페닐]-구아니딘; N'-[2-클로로-5-(메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-[(R)- 메틸설피닐]페닐]-구아니딘; 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-9- 메틸-2,3-디옥소-1H-인테노[1,2-b]피라진-9-아세트산; 7- 클로로티오키누레닉산(chlorothiokynurenic acid); (3S,4aR,6S,8aR)-데카하이드로-6- (포스포노메틸)-3-이소퀴놀린카르복실릭산; (-)-6,7-디클로로- 1,4-디하이드로-5-[3-(메톡시메틸)-5-(3-피리디닐)-4-H-1,2,4-트리아졸- 4-일]-2,3-퀴녹살린디온; 4,6-디클로로-3-[(E)-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)메틸]-1H-인돌-2-카르복실릭산; (2R,4S)-렐(rel)-5,7-디클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-4-[[(페닐아미노)카르보닐]아미노]-2- 퀴놀린카르복실릭산; (3R,4S)-렐-3,4-디하이드로-3-[4-하이드록시-4- (페닐메틸)-1-피롤리디닐]-2H-1-벤조파이란-4,7-디올; 2-[(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)아미노]-아세트아미드; 1,4-디하이드로-6-메틸-5-[(메틸아미노)메틸]-7-니트로-2,3-퀴녹살린디온; [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자비시클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]-포스포닉산; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-3-[(2S)-2-메톡시프로필]-6,11,11- 트리메틸-2,6-메타노-3-벤자조신-9-올; 2-하이드록시-5-[[(헵타플루오로페닐)메틸]아미노]-벤조익산; 1-[2-(4-하이드록시페녹시)에틸]-4-[(4-메틸페닐)메틸]-4-피롤리디놀; 1-[4-(1H-이미다졸-4-일)-3-부티닐]-4-(페닐메틸)-피롤리딘; 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘; 3-(포스포노메틸)-L- 페닐알라닌; 에펜프로딜(efenprodil), CP101606, Ro256981, 또는 3,6,7-테트라하이드로-2,3-디옥소-N-페닐-1H,5H-피리도[1,2,3- 데]퀴녹살린-5-아세트아미드

[0067]

[0068]

통증 치료에 유용한 다른 화합물들이 각각 본원에 언급함으로써 그 내용이 전체적으로 통합된 WO/2003/034900 및 미국특허공개공보 제 20030082225호에 개시된다.

[0069]

nNOS 저해제와 조합되는 NMDA 길항제는 염증성 및 신경병변성 통증, 외상성 뇌손상, 및 파킨슨병과 같은 질환을 치료하는데 특히 유용할 수 있다(*Drug Discovery Today* 7(7):403-406, 2002).

[0070]

본 발명의 화합물들은 또한 FAAH 저해제들과 조합하여 사용될 수 있으며 이들은 *J. Med. Chem.* 49:4650-4656, 2006; *Neuropharmacology* 50:814-823, 2006; *Current Opinion in Chemical Biology* 7:469-475, 2003; 및 *Pain* 109:319-327, 2004에 기술되고 각각 본원에 언급함으로써 그 내용이 전체적으로 통합된다.

[0071]

비대칭적인 또는 키랄 중심들이 본 발명의 임의의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려한다. 본 발명의 화합물들의 개별적인 입체이성질체들은 비대칭 또는 키랄 중심들을 갖는

산업적으로 이용가능한 출발물질들 또는 관련 분야의 당업자들에게 잘 알려진 리솔루션에 의한 거울상체 화합물(enantiometric compound)의 혼합물을 준비하여 합성될 수 있다. 이와 같은 리솔루션 방법들은 (1) 거울상체의 라세믹 혼합물들의, 지정된 (+/-), 키랄 보조물로의 부착, 결과물인 기하이성질체들의 재결정 또는 크로마토그래피에 의한 분리 및 보조물로부터 광학적으로 순수한 생성물의 보조물로부터의 유리(liberation) 또는 (2) 키랄 크로마토그래픽 컬럼으로 광학적 거울상체의 혼합물을 직접 분리하는 것으로 구현된다. 대안적으로, 키랄 화합물들은 다른 것에 대하여 하나의 거울상 이성질체를 선호하는 비대칭적 합성방법에 의해 준비될 수 있다.

[0072] 본원에서 거울상체들은 키랄 탄소 원자 주위의 치환체들의 배치에 따라서 "R," 또는 "S,"로 나타낸다. 대안적으로 거울상체들은 거울상체 용액들이 편광관을 시계방향으로 또는 반시계 방향으로 회전시키는데 따라 각각 (+) 또는 (-)로 지정된다. 다른 경우에서, 시스 및 트랜스 이성질체와 같은 부분 입체이성질체가 컬럼 크로마토그래피, 키랄 크로마토그래피 또는 재결정에 의해 분리될 수 있다. 임의의 경우에, 유도체화(derivatization)가 이러한 혼합물의 분리를 증가시킬 수 있다.

[0073] 기하 이성질체는 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체들의 배치에 의한 다양한 기하 이성질체들 및 그들의 혼합물을 고려하고 이와 같은 이성질체는 Z 또는 E로 지정된다. 토토머릭 형태(tautomeric forms)의 구조 또한 가능하다. 하나의 토토머릭 형태의 기술은 구별되지 않는 한 양자 모두의 설명과 동등하다. 예를 들어, R^T 및 R^O 이 다른 화학식 $-C(=NR^O)NHR^T$ 및 $-C(NHR^O)=NR^T$ 의 아미딘 구조는 토토머릭 구조가 동등하고 본질적으로 하나의 설명은 다른 하나를 포함한다.

[0074] 본 발명의 화합물들 상의 치환체들 및 치환 패턴이 화학적으로 안정한 화합물들을 제공하도록 관련 분야의 당업자들에게 의하여 선택될 수 있고, 관련 분야에 알려진 기술에 의하여 즉시 합성될 수 있을 뿐만 아니라 이와 같은 방법들이 즉시 이용가능한 출발 물질들로부터 설명됨이 이해되어야 한다. 만일 치환체 자체가 하나 이상의 그룹으로 치환되면 이와 같은 다수의 그룹들은 안정한 구조가 형성되는 한 동일한 탄소 위에 있거나 다른 탄소 위에 있을 수 있다.

[0075] 본 발명의 다른 특징들 및 이점은 후술되는 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 청 신경병변성 통증(Chung neuropathic pain) 모델에서 열성 통각과민을 시험하기 위한 프로토콜을 나타낸다. L5/L6 척추 신경은 수술적으로 묶이고, 동물들은 7-10일 동안의 회복이 허용되었다. 이 기간 동안 동물들의 신경병변성 통증이 증가하였다. 자외선 열성 자극 이후(후-SNL)의 발 위축의 감소는 선-수술 베이스라인 레벨(BL)과 비교하기 위하여 유도 주기를 따라 측정되었다. 약물 투여 이후에, 열성 통각과민이 다양한 시간 지점에서 측정되었다.

도 2는 청 신경병변성 통증 모델에서 기계적 이질통을 시험하기 위한 프로토콜을 보여준다. L5/L6 척추 신경은 수술적으로 묶이고, 동물들은 7-10일 동안의 회복이 허용되었다. 이 기간 동안 동물들의 신경병변성 통증이 증가하였다. 촉각 임계값(후-SNL)의 감소는 선-수술 베이스라인 레벨(BL)과 비교하기 위하여 유도 주기를 따라 측정되었다. 약물 투여 이후에, 촉각 이질통이 계산된 본-플레이 필라멘트에 의해 다양한 시간 지점에서 측정되었다.

도 3은 신경병변성 통증 모델(청 모델)의 L5/L6 척추 신경 라이게이션(ligation)에서 화합물 (8)(30 mg/kg)의 i.p. 투여 이후에 쥐의 열성 통각과민의 반전을 나타낸다.

도 4는 신경병변성 통증 모델(청 모델)의 L5/L6 척추 신경 라이게이션(ligation)이후 화합물 (8)(30 mg/kg 용량)의 i.p. 투여 이후에 쥐의 촉각 이질통의 반전을 나타낸다.

도 5는 편두통의 이중 염증 모델에서 화합물 (8)의 투여(3 mg/kg p.o.) 후에 항이질통의 효과를 나타낸다.

도 6은 염증성 통증의 카라기난 모델에서 화합물 (8)의 투여 (60, 100, 또는 200 mg/kg, p.o.) 후에 기계적 이질통의 반전을 나타낸다.

도 7은 염증성 통증의 카라기난 모델에서 화합물 (8)의 투여 (60, 100, 또는 200 mg/kg, p.o.) 후에 열성 통각과민의 반전을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 정의
- [0078] 본원에서 교환가능하게 사용된 "아실" 또는 "알카노일"이라는 용어는 본원에 정의된 카르보닐 그룹을 통해 모원자 그룹에 결합된 본원에서 정의된 알킬 그룹 또는 수소이고 예를 들어, 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 부타노일 및 이와 같은 것들이다. 예시적인 비치환 아실 그룹은 2에서 7의 탄소를 포함한다.
- [0079] 본원에 사용된 " C_{x-y} 알카릴" 또는 " C_{x-y} 알킬인아릴"은 R이 x에서 y 탄소 그룹의 알킬인이고, R' 이 본원의 다른 곳에서 정의되는 아릴 그룹인 화학식 -RR'의 화학적 치환체를 나타낸다. 이와 유사하게 " C_{x-y} 알크헤테로아릴" " C_{x-y} 알킬인헤테로아릴"은 x에서 y 탄소의 알킬인 그룹이고, R" 이 본원의 다른 곳에서 정의되는 헤테로아릴 그룹인 화학식 -RR'의 화학적 치환체를 나타낸다. 다른 그룹들은 동일한 방식으로 정의되는 접두어 "알크-" 또는 "알킬인-"에 의하여 선행된다. 예시적인 비치환 알카릴 그룹들은 7에서 16개의 탄소를 포함한다.
- [0080] "알크사이클로알킬"은 알킬인 그룹을 통해 모원자 그룹에 결합된 사이클로알킬 그룹을 나타낸다.
- [0081] 본원에 사용된 "알케닐"은 달리 상술되지 않는 한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 2에서 6개의 탄소로 구성되는 일가의 직선형 또는 가지형 사슬 그룹을 나타내고 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 이와 같은 것을 예로 들 수 있다.
- [0082] "알크헤테로시클릴"은 알킬인 그룹을 통해 모원자 그룹에 결합된 헤테로시클릭 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알크헤테로시클릴 그룹은 2에서 14의 탄소를 포함한다.
- [0083] "알콕시"는 달리 상술되지 않는 한 R이 1에서 6개의 탄소원자를 갖는 알킬 그룹인 화학식 -OR의 화학적 치환체를 나타낸다.
- [0084] "알콕시알킬"은 알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알콕시알킬 그룹은 2에서 12 사이의 탄소를 포함한다.
- [0085] 본원에서 사용된 "알킬" 및 접두어 "알크-"은 달리 상술되지 않는 한 총괄적으로 1에서 6개의 탄소원자로 구성된 직선 사슬 및 가지형 사슬 모두를 의미한다. 알킬 그룹은 메틸, 에틸, n- 및 iso-프로필, n-, sec-, iso- 및 tert-부틸, 네오펜틸 및 이와 같은 것을 예로 들 수 있고, 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나, 둘, 셋 또는, 둘 이상의 탄소로 구성된 알킬 그룹인 경우 네 개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.: (1) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알콕시; (2) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설퍼닐; (3) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설포닐; (4)아미노; (5) 아릴; (6) 아릴알콕시; (7) 아릴로일; (8) 아지도(azido); (9) 카복시알데하이드; (10) 3에서 8의 탄소로 구성된 사이클로알킬; (11) 할로; (12)헤테로시클릴; (13) (헤테로사이클)옥시; (14)(헤테로사이클)오일; (15) 하이드록실; (16) N-보호된 아미노; (17) 니트로; (18) 옥소; (19) 3에서 8의 탄소로 구성된 스피로알킬; (20) 1에서 6개의 탄소로 구성된 티오알콕시; (21) 티올; (22) R^A 이 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소 원자로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-CO_2R^A$; (23) 각각의 R^B 및 R^C 이 독립적으로, (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및 (d) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소 원자로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-C(O)NR^B R^C$; (24) R^D 는 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소 원자로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-SO_2R^D$; (25) 각각의 R^E 및 R^F 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및 (d) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소 원자로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-SO_2NR^E R^F$; 및 (26) $-NR^G R^H$ 로서, 각각의 R^G 및 R^H 는 독립적으로 (a) 수소; (b) N-보호된 그룹; (c) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬; (d) 2에서 6개의 탄소로 구성된 알케닐; (e) 2에서 6개의 탄소로 구성된 알카이닐; (f) 아릴; (g) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소 원자로 구성된 알카릴; (h) 3에서 8개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; 및 (i) 사이클로알킬 그룹이 3에서 8개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1에서 10개의 탄소로 구성된 알크사이클로알킬로서, 어떠한 두 개의 그룹도 카르보닐 그룹 또는 설포닐 그룹을 통해 질소 원자에 결합하지 않는 알크사이클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-NR^G R^H$.
- [0086] 본원에서 사용된 "알킬인,"은 두 개의 수소 원자가 제거된 수소화탄소로 포화된 직선형 또는 가지형 사슬에서 유도된 포화된 이가의 수소화탄소 그룹을 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 및 이와 같은 것들을 예로

들 수 있다.

- [0087] 본원에서 사용된 "알킬설퍼닐,"은 $-S(O)-$ 그룹을 통해 모원자에 결합된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알킬설퍼닐 그룹은 1 에서 6 개의 탄소를 포함한다.
- [0088] 본원에서 사용된 "알킬설폰닐,"은 $-SO_2-$ 그룹을 통해 모원자에 결합된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알킬설폰닐 그룹은 1 에서 6 개의 탄소를 포함한다.
- [0089] 본원에서 사용된 "알킬설퍼닐알킬,"은 알킬설퍼닐 그룹으로 치환된 본원에서 정의된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알킬설퍼닐알킬 그룹은 2 에서 12의 탄소를 구성된다.
- [0090] 본원에서 사용된 "알킬설폰닐알킬,"은 알킬설폰닐 그룹으로 치환된 본원에서 정의된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알킬설폰닐알킬 그룹은 2 에서 12의 탄소를 구성된다.
- [0091] 본원에서 사용된 "알카이닐,"은 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 2 에서 6개의 탄소 원자로 구성된 일가의 직선형 또는 가지형 사슬 그룹을 나타내고 에타이닐, 1-프로파이닐 및 이와 같은 것으로 예를 들 수 있다.
- [0092] 본원에서 사용된 "아미딘(amidine),"은 $-C(=NH)NH_2$ 그룹을 나타낸다.
- [0093] 본원에서 사용된 "아미노,"는 $-NH_2$, $-NHR^{N1}$, 또는 $-N(R^{N1})_2$, 을 나타내고, 여기에서 각각의 R^{N1} 은 독립적으로, H, OH, NO_2 , NH_2 , NR^{N2}_2 , SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{1-4} 알카릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로사이클릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알크헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 *N*-보호기, 또는 두 개의 R^{N1} 은 조합하여 임의로 치환된 C_{2-9} 헤테로사이클릴, 또는 *N*-보호기를 형성하고, 여기에서 각각의 R^{N2} 은 독립적으로, H, 임의로 치환된 알킬 그룹, 또는 임의로 치환된 아릴 그룹이다. 바람직한 구현예에서, 아미노는 $-NH_2$, 또는 $-NHR^{N1}$ 이고, 여기에서 각각의 R^{N1} 은, 독립적으로, OH, NO_2 , NH_2 , NR^{N2}_2 , SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , 임의로 치환된 알킬 그룹, 또는 임의로 치환된 아릴 그룹이고 각각의 R^{N2} 는 H, 임의로 치환된 알킬 그룹, 또는 임의로 치환된 아릴 그룹일 수 있다.
- [0094] 본원에서 사용된 "아미노알킬," 아미노 그룹으로 치환된 본원에서 정의된 알킬 그룹을 나타낸다.
- [0095] 본원에서 사용된 "아릴,"은 하나 또는 둘의 아로마틱 고리를 갖는 모노-또는 바이사이클릭 카르보사이클릭 고리 시스템을 나타내고 페닐, 나프틸, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 및 이와 같은 것을 예로 들 수 있고, (1) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알카노일; (2) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알킬; (3) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알콕시; (4) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알콕시알킬; (5) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알킬설퍼닐; (6) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알킬설퍼닐알킬; (7) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알킬설폰닐; (8) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알킬설폰닐알킬; (9) 아릴; (10) 아미노; (11) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 아미노알킬; (12) 헤테로아릴; (13) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알카릴; (14) 아릴로일; (15) 아지도(azido); (16) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 아지도알킬; (17) 카르복스알데하이드; (18) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 (카르복스알데하이드)알킬; (19) 3 에서 8개의 탄소를 구성된 사이클로알킬; (20) 사이클로알킬 그룹이 3 에서 8 개의 탄소를 구성되고 알킬인 그룹이 1 에서 10 개의 탄소를 구성된 알크사이클로알킬; (21) hal; (22) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 할로알킬; (23)헤테로시클릴; (24) (헤테로시클릴)옥시; (25) (헤테로시클릴)오일; (26) 하이드록시; (27) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 하이드록시알킬; (28) 니트로; (29) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 니트로알킬; (30) *N*-보호된아미노; (31) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 *N*-보호된아미노알킬; (32) 옥소; (33) 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 티오알콕시; (34) 알킬 및 알킬인 그룹이 각각 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 티오알콕시알킬; (35) q 는 0 에서 4인 정수이고, R^A 는 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 $-(CH_2)_qCO_2R^A$; (36) q 는 0 에서 4인 정수이고, R^B 및 R^C 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및(d) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소를 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터

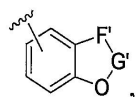
터 선택되는 $-(CH_2)_qCONR^B R^C$; (37) q 는 0 에서 4인 정수이고, R^D 은 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 $-(CH_2)_qSO_2R^D$; (38) q 는 0 에서 4인 정수이고, 각각의 R^E 및 R^F 은 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및 (d) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$; (39) q 는 0 에서 4인 정수이고, 각각의 R^G 및 R^H 은 독립적으로 (a) 수소; (b) N-보호된 그룹; (c) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알킬로 구성된 알킬; (d) 2 에서 6 개의 탄소로 구성된 알케닐; (e) 2 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카이닐; (f) 아릴; (g) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴; (h) 3에서 8 개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; 및 (i) 사이클로알킬 그룹이 3에서 8 개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1 에서 10 개의 탄소로 구성된, 어떠한 두 개의 그룹도 카르보닐 그룹이나 설폰일 그룹을 통해 질소 원자에 결합하지 않은 알크사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qNR^G R^H$; (40) 티올; (41) 퍼플루오로알킬; (42) 퍼플루오로알콕시; (43) 아릴옥시; (44) 사이클로알콕시; (45) 사이클로알킬알콕시; 및 (46) 아릴알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘, 셋, 넷 또는 다섯 개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0096] 본원에 사용된 "아릴알콕시," 는 산소 원자를 통해 모원자 그룹에 결합된 알카릴 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 아릴알콕시 그룹은 7 에서 16의 탄소 원자를 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 "아릴옥시"는 달리 상술되지 않는 한 R' 이 6 에서 18로 구성된 아릴 그룹인 화학식 $-OR$ 의 화학적 치환체를 나타낸다.
- [0098] 본원에 사용된 "아릴로일"은 카르보닐 그룹을 통해 모원자에 결합된 아릴 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 아릴로일 그룹은 7 또는 11 개의 탄소원자를 포함한다.
- [0099] "아지도(azido)"는 N_3 그룹을 나타낸다.
- [0100] "아지도알킬"은 알킬 그룹을 통해 모원자에 결합된 아지도 그룹을 나타낸다.
- [0101] "브릿지된 헤테로시클릴"은 달리 상술되지 않는한 하나 이상의 탄소 원자 및/또는 헤테로원자가 모노사이클릭 고리의 두 개의 인접하지 않는 원소에 브릿지된 브릿지된 다중 고리 구조를 갖는 헤테로 사이클릭 고리를 나타낸다.
- [0102] "브릿지된 알크헤테로시클릴"은 달리 상술되지 않는한 알킬인 그룹을 통해 모원자에 결합된 브릿지된 헤테로사이클릭 화합물을 나타낸다.
- [0103] 본원에 사용된 "카르보닐," 은 $C=O$ 로도 나타낼 수 있는 $C(=O)$ 그룹을 나타낸다.
- [0104] "카르복시알데하이드" 는 CHO 을 나타낸다.
- [0105] "카르복시알데하이드알킬"은 알킬인 그룹을 통해 모원자에 결합된 카르복시알데하이드 그룹을 나타낸다.
- [0106] 본원에서 "만성 긴장형 두통"(CTTH)은 International Headache Society Classification, 2nd Edition (ICHD-2)에 의해 정의된 진단 기준에 부합하는 긴장형 두통을 의미하는 것으로, 예를 들어, 주기 >3 달 동안 평균적으로 한 달에 적어도 15일(일년 동안 적어도 180 일) 발생하는 두통이다.
- [0107] 본원에서 "만성 편두통"은 "변형된 편두통"으로도 불리우며, ICHD-2에 제공된 정의를 참조하면, 약물의 남용 없이 한 달에 15일 이상 또는 3개월 이상 발생하는 편두통을 의미한다. 만성 두통의 진단에 대한 의학적인 가이드라인은 예를 들어, ICHD-2 및 Oleson et al., *Cephalalgia*, 26(6):742-746, 2006에서 찾을 수 있다.
- [0108] 본원에 사용된 "사이클로알킬,"은 달리 상술되지 않는한, 3 에서 8 개의 탄소로 구성된 일가의 포화되거나 비포화된 지방상성 환형 수소화탄소로 나타내며 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[2.2.1.]헵틸 및 이와 같은 것이다. 본 발명의 사이클로알킬 그룹은 (1) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카노일; (2) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알킬; (3) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알콕시; (4) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알콕시알킬; (5) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알킬설폰닐; (6) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알킬설폰닐알킬; (7) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알킬설폰닐; (8) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6

의 탄소로 구성된 알킬설폰알킬; (9) 아릴; (10) 아미노; (11) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 아미노알킬; (12) 헤테로아릴; (13) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴; (14) 아릴로일; (15) 아지도; (16) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 아지도알킬; (17) 카르복스알데하이드; (18) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 (카르복스알데하이드)알킬; (19) 3에서 8 개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; (20) 사이클로알킬 그룹이 3 에서 8 개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1 에서 10 개의 탄소로 구성된 알크사이클로알킬; (21) hal; (22) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 할로알킬; (23)헤테로시클릴; (24) (헤테로시클릴)옥시; (25) (헤테로시클릴)오일; (26) 하이드록시; (27) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 하이드록시알킬; (28) 니트로; (29) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 니트로알킬; (30) N-보호된 아미노; (31) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 N-보호된아미노알킬; (32)옥소; (33) 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 티오알콕시; (34) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 티오알콕시알킬; (35) q 는 0 에서 4의 정수이고 R^A 은 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qCO_2R^A$; (36) q 는 0 에서 4의 정수이고, R^B 및 R^C 은 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴, 및 (d) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qCONR^B R^C$; (37) q는 0 에서 4의 정수이고 R^D 는 (a) 알킬, (b) 아릴, 및 (c) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qSO_2R^D$; (38) q는 0 에서 4의 정수이고 R^E 및 R^F 은 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및 (d) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$; (39) q 는 0 에서 4의 정수이고 R^G 및 R^H 은 독립적으로 (a) 수소; (b) N-보호된 그룹; (c) 1 에서 6의 탄소로 구성된 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 알킬; (d) 2 에서 6 개의 탄소로 구성된 알케닐; (e) 1에서 6의 탄소로 구성된 알키닐; (f) 아릴; (g) 알킬인 그룹이 1 에서 6 개의 탄소로 구성된 알카릴; (h) 3 에서 6 개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; 및 (i) 사이클로알킬 그룹이 3 에서 8 개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1 에서 10 개의 탄소로 구성되고 어떠한 두 개의 그룹도 카르보닐 그룹이나 설폰닐 그룹을 통해 질소 원자에 결합되지 않은 알크사이클로알킬;로 이루어진 군으로부터 선택된 $-(CH_2)_qNR^G R^H$ (40) 티올; (41) 퍼플루오로알킬; (42) 퍼플루오로알콕시; (43) 아릴옥시; (44) 사이클로알콕시; (45) 사이클로알킬알콕시; 및 (46) 아릴알콕시로 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0109] 본원에서 교환가능하게 사용된 "사이클로알킬옥시" 또는 "사이클로알콕시"는 본원에 정의된 바와 같이, 산소 원자를 통해 모원자에 결합된 사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 사이클로알킬옥시 그룹은 3 에서 8 개의 탄소로 구성된다.
- [0110] 본원에 사용된 제제의 "효과적인 양" 또는 "충분한 양" 의학적 결과 및 적용되는 상황에 따른 "효과적인 양"과 같은 효과적인 결과 또는 바람직한 결과를 얻기에 충분한 양이다. 예를 들어, NOS 저해제의 투여에 있어서, 효과적인 양은 예를 들어, 제제의 투여 없이 얻어지는 결과와 비교하여 NOS 활성을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0111] 본원에 사용된 "할로젠" 또는 "hal" 은 브롬, 염소, 요오드 또는 불소를 나타낸다.
- [0112] 본원에 사용된 "헤테로아릴,"은 방향성인, 본원에서 정의된 헤테로고리의 하위세트(subset)이다; 즉, 단일- 또는 다중 고리 시스템에 $4n+2$ 의 파이 전자를 포함한다.
- [0113] 본원에서 교환가능하게 사용된 "헤테로고리" 또는 "헤테로시클릴,"은 5-, 6- 또는 7-중 고리이며, 달리 상술되지 않는 한, 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 하나, 둘, 셋 또는 네 개의 헤테로원자를 포함한다. 5중고리는 0 에서 2 개의 이중 결합을 가지고, 6중 및 7중 고리는 0 에서 3 개의 이중 결합을 갖는다. "헤테로시클릴,"은 또한 브릿지된 다중고리 구조를 갖는 헤테로고리 화합물을 의미하는데, 하나 또는 하나 이상의 탄소 및/또는 헤테로원자는 예를 들어, 퀴누클리딘(quinuclidin) 그룹인 단일환 고리의 두 개의 비-인접 요소들을 연결한다. .
- [0114] "헤테로고리" 는 또한 상술한 헤테로고리가 인돌일, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐 및 이와 같은 아릴고리, 사이클로헥산 고리, 사이클로헥센 고리, 사이클로헥텐 고리, 사이클로헥텐 고리 및 다른 단일고리 헤테로고리로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 고리로 접합된 이중고리, 삼중고리, 및 사중고리 그룹을 포함한다. 예시적인 접합된 헤테로고리는 트로판(tropans) 및

1,2,3,5,8,8a-헥사하이드로인돌리진을 포함한다. 헤테로고리는 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴(pyrazolyl), 피라졸리닐(pyrazoliny), 피라졸리디닐(pyrzolidinyl), 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 피리딜(pyridyl), 피퍼리디닐, 호모피퍼리디닐, 피라지닐(pyrazinyl), 피퍼라지닐(piperazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 이소옥사졸리디닐(isoxazolidinyl), 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퓨릴, 티에닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소인다졸릴(isoindazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 유리실(uricyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 피리미딜(pyrimidyl), 테트라하이드로퓨란릴, 디하이드로퓨란릴, 테트라하이드로티에닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 피라닐(pyranyl), 디하이드로피라닐, 디티아졸릴, 벤조퓨란릴, 벤조티에닐 및 이와 같은 것을 포함한다. 헤테로고리 그룹은 또한 다음 화학식의 화합물을 포함한다.



[0115]

[0116]

F'은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 및 $-\text{O}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, G'은 $-\text{C}(\text{O})-$ 및 $-(\text{C}(\text{R}')(\text{R}''))_v-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, R' 및 R''은 각각 독립적으로, 1에서 4의 탄소로 구성된 수소 또는 알킬, 및 v는 1에서 3이고 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 및 이와 같은 그룹을 포함한다. 본원에 논의된 임의의 헤테로고리 그룹은: (1) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카노일; (2) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬; (3) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알콕시; (4) 알킬 및 알킬인 그룹이 독립적으로 1에서 6개의 탄소로 구성된 알콕시알킬; (5) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설퍼닐; (6) 알킬 및 알킬인 그룹이 각각 독립적으로 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설퍼닐알킬; (7) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설퍼닐; (8) 알킬 및 알킬인 그룹이 각각 독립적으로 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬설퍼닐알킬; (9) 아릴; (10) 아미노; (11) 1에서 6개의 탄소로 구성된 아미노알킬; (12) 헤테로아릴; (13) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카릴; (14) 아릴로일; (15) 아지도; (16) 1에서 6개의 탄소로 구성된 아지도알킬; (17) 카르복스알데하이드; (18) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 (카르복스알데하이드)알킬; (19) 3에서 8개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; (20) 사이클로알킬 그룹이 3에서 8개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1에서 10개의 탄소로 구성된 알크사이클로알킬; (21) 할로; (22) 1에서 6개의 탄소로 구성된 할로알킬; (23) 헤테로시클릴; (24) (헤테로시클릴)옥시; (25) (헤테로시클릴)오일; (26) 하이드록시; (27) 1에서 6개의 탄소로 구성된 하이드록시알킬; (28) 니트로; (29) 1에서 6개의 탄소로 구성된 니트로알킬; (30) N-보호된아미노; (31) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 N-보호된아미노알킬; (32) 옥소; (33) 1에서 6개의 탄소로 구성된 티오알콕시; (34) 알킬 및 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 티오알콕시알킬; (35) q는 1에서 4의 정수이고, R^A 는 (a) 알킬, (b) 아릴 및 (c) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$; (36) q는 1에서 4의 정수이고, R^B 및 R^C 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴 및 (d) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^B\text{R}^C$; (37) q는 0에서 4의 정수이고, R^D 는 (a) 알킬, (b) 아릴, 및 (c) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^D$; (38) q는 0에서 4의 정수이고, 각각의 R^E 및 R^F 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 알킬, (c) 아릴, 및 (d) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카릴로 구성된 군으로부터 선택된 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^E\text{R}^F$; (39) q는 0에서 4의 정수이고 각각의 R^G 및 R^H 는 독립적으로 (a) 수소; (b) N-보호된 그룹; (c) 1에서 6개의 탄소로 구성된 알킬; (d) 2에서 6개의 탄소로 구성된 알케닐; (e) 2에서 6개의 탄소로 구성된 알카이닐; (f) 아릴; (g) 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된 알카이닐; (h) 3에서 8개의 탄소로 구성된 사이클로알킬; 및 (i) 사이클로알킬그룹이 3에서 8개의 탄소로 구성되고 알킬인 그룹이 1에서 6개의 탄소로 구성된, 어떠한 두 개의 그룹도 카르보닐 그룹 또는 설퍼닐 그룹을 통해 질소 원자에 결합하지 않은 알크사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^G\text{R}^H$; (40) 티올; (41) 퍼플루오로알킬; (42) 퍼플루오로알콕시; (43) 아릴옥시; (44) 사이클로알콕시; (45) 사이클로알킬알콕시; 및 (46) 아릴알콕시로 구성

된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘, 셋, 넷 또는 다섯개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0117] 본원에서 교환가능하게 사용된 "(헤테로고리)옥시,"는 본원에서 정의된 산소 원자를 통해 모원자에 결합된 헤테로고리 그룹을 나타낸다.
- [0118] 본원에서 교환가능하게 사용된 "(헤테로고리)오일,"은 본원에서 정의된, 카르보닐 그룹을 통해 모원자에 결합된 헤테로고리 그룹을 나타낸다.
- [0119] 본원에서 논의된 "하이드록시" 는 -OH 그룹을 나타낸다.
- [0120] 본원에서 논의된 "하이드록시알킬" 은 1 에서 3 개의 하이드록시 그룹에 의하여 치환된, 하나 이상의 하이드록시 그룹이 알킬 그룹의 단일 탄소 원자에 결합되지 않는, 본원에서 정의된 알킬 그룹을 나타내고 예를 들어 하이드록시메틸, 디하이드록시프로필 및 이와 같은 것이다.
- [0121] 본원에 사용된 "N-보호된아미노," 는 본원에 정의된 N-보호된 그룹에 결합한 본원에 정의된 아미노 그룹을 나타낸다.
- [0122] 본원에 사용된 "N-보호된 그룹" 은 합성이 진행되는 동안 원하지 않는 반응에 대하여 아미노 그룹을 보호하도록 고안된 그룹을 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호 그룹은 본원에 참조된 그리니(Greene)의, "Protective Groups In organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)에 개시되었다. N-보호된 그룹은 포름일, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일(pivalo일), t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴(phthal일), o-니트로페녹시아세틸, α-클로로뷰티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 및 알라닌, 루신, 페닐알라닌 및 이와 같이 보호되거나 비보호된 D, L 또는 D, L-아미노산과 같은 키랄 보조제와 같은 아실, 아로일, 또는 카바밀그룹; 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐 및 이와 같은 설포닐 그룹; 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질 옥시카르보닐, 2,4- 디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5- 디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-바이페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈하이드릴옥시 카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2,-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시 카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 사이클로헥실옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 사이클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 및 이와 같은 카바메이트(카바메이트) 형성 그룹, 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 및 이와 같은 아릴알킬 그룹 및 트리메틸실릴 및 이와 같은 실릴 그룹을 포함한다. 바람직한 N-보호 그룹들은 포름일, 아세틸, 벤조일, 피마로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐설포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.
- [0123] 본원에 사용된 "니트로,"는 -NO₂ 그룹을 나타낸다.
- [0124] 본원에 사용된 "옥소" 는 =O을 나타낸다.
- [0125] 본원에 사용된 "퍼플루오로알킬,"은 알킬 그룹에 결합된 각각의 수소 라디칼이 플루오라이드 라디칼에 의하여 치환된 본원에서 정의된, 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 퍼플루오로알킬 그룹은 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸 및 이와 같은 것이다.
- [0126] 본원에 사용된 "퍼플루오로알콕시,"는 알콕시 그룹에 결합된 각각의 수소 라디칼이 플루오라이드 라디칼에 의하여 치환된 본원에서 정의된 알콕시 그룹을 나타낸다.
- [0127] 본원에 사용된 "약학적 조성물"은 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화합물 (1)-(33)의 임의의 하나 및 화학식 (I)의 화합물)을 포함하는 조성물을 나타내고, 약학적으로 허용가능한 부형제와 조제되고, 포유류의 질병 치료를 위해 치료 요법의 일환으로 정부 규정 기관의 승인에 의해 전형적으로 제조되거나 판매된다. 약학적 조성물은 예를 들어, 경구 투여(예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 젤캡, 또는 시럽)를 위한 단위 용량으로 조제될 수 있다. 국소 투여(예를 들어, 크림, 젤, 로션 또는 연고); 정맥 투여(예를 들어, 입자상 엠볼리(particulate emboli) 제거 살균 용액 및 정맥용에 적합한 용매 시스템); 또는 본원에 개시된 임의의 다른 제형.
- [0128] 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 개시된 화합물들과 다른 임의의 성분(예를 들어, 활성 화합물을 서스펜딩 또는 용해가능한 비히클) 을 의미하고, 환자 내에서 비독성이고 비-염증성인 성질을 갖는다. 부형제는 예를 들어, 부착방지제(antiadherents), 항산화제, 바인더, 코팅, 압축 에이드(compression

aids), 정제분해물질, 다이(컬러), 피부연화제, 유화제, 필러(딜루언트), 필름 형성제 또는 코팅, 플레이버(flavors), 프레그런스(fragrances), 글리덴트(glidants)(플로우(flow) 강화제), 윤활제, 보존제, 프린팅 잉크, 흡착제, 서스펜싱 또는 분산제, 감미료, 또는 수화된 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제들은 부틸레이티드 하이드록시톨루엔(BHT), 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트(이염기), 칼슘 스테아레이트, 크로스카멜로오스(croscarmellose), 교차결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈(crospovidone), 시스테인(cysteine), 에틸셀룰로오스(에틸셀룰로오스), 젤라틴, 하이드록시크로필셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로오스, 메틸파라벤, 미세결정 셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 프리젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락(shellac), 실리콘 이산화물, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 소듐 시트레이트, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수전분), 스테아릭산, 수크로스, 탈크, 티타늄 이산화물, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨을 포함하나 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0129] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용되는 프로드러그"는 본 발명의 범위 내에 있는 염으로서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 같은 것이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적당한 의학적 건지의 범주 내에 있고 합리적인 이익/위험 비율로 유지되며(commensurate) 그것들의 의도된 사용뿐 아니라 가능하면 본 발명의 화합물의 쓰비터이온성(zwitterionic) 형태에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드러그를 나타낸다.

[0130] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 범위 내의 염으로, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 같은 것이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적당한 의학적 건지의 범주 내에 있고 합리적인 이익/위험 비율로 유지되는(commensurate) 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 관련 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염은 Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 및 in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, 및 Use*, (Eds. P.H. Stahl 및 C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008에 개시된다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 또는 적절한 유기산과 자유 염기 그룹의 반응에 의하여 분리되어 인-시츄(in situ)로 준비될 수 있다. 대표적인 산 첨가 염은 아세테이트, 아디페이트(adipate), 알지네이트(alginate), 아스코르베이트(ascorbate), 아스파르테이트(aspartate), 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 뷰티레이트(butyrate), 캄포레이트(camphorate), 캄퍼설포네이트(camphersulfonate), 시트레이트(citrate), 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트(digluconate), 도데실설페이트, 에탄설포네이트(ethanesulfonate), 푸마레이트(fumarate), 글루코헵토네이트(glucuheptonate), 글리세로포스페이트(glycerophosphate), 헤미설페이트, 헵토네이트(heptonate), 헥사노에이트(hexanoate), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트(lactobionate), 락테이트(lactate), 로레이트(laurate), 로릴 설페이트, 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 말로네이트(malonate), 메탄설포네이트(methanesulfonate), 2-나프탈렌메탄설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트(oleate), 옥살레이트(oxalate), 팔미테이트(palmitate), 파모에이트(pamoate), 펙티네이트(pectinate), 퍼설페이트(persulfate), 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트(picrate), 피발레이트(pivalate), 프로피오네이트(propionate), 스테아레이트(stearate), 석시네이트(succinate), 설페이트(sulfate), 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트(valerate) 염 및 이와 같은 것을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알카리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 이와 같은 것 뿐 아니라 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 및 이와 같은 것을 제한되지 않도록 포함하는 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0131] 본원에 사용된 "용매화합물"은 결정 격자 내에 적절한 용매 분자들이 혼입된 본 발명의 화합물을 의미한다. 적절한 용매는 조제 투여시 생리학적으로 견딜 수 있다. 예를 들어, 용매화물은 결정화, 재결정화 또는 유기 용매, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용액으로부터 침전되어 제조될 수 있다.

[0132] 예시적인 적절한 용매는 에탄올, 물(예를 들어, 모노-, 디-, 및 트리-하이드레이트), *N*-메틸피롤리디온(NMP), 디메틸설폭사이드(DMSO), *N,N'*-디메틸포름아미드(DMF), *N,N'*-디메틸아세트아미드(DMAC), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디온(DMEU), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2-(1H)-피리미디온(DMPU), 아세토니트릴(ACN), 프로필렌글리콜, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 2-피롤리돈, 벤질 벤조에이트, 및 이와 같은 것 이다. 물이 용매인 경우, 용매화물은 "수화물"로 칭해진다.

[0133] 본원에 사용된 "Ph" 페닐을 의미한다.

[0134] 본원에 사용된 "예방"은 본원에 기술된 질병, 질환 또는 상태(예를 들어, 급성 통증, 만성 통증, 염증성 통증,

신경병변성 통증, 격렬한 통증, 압 통증, 편두통 (오라 또는 이질통을 동반하거나 동반하지 않는) 또는 만성 긴장형 두통) 의 하나 이상의 징후 또는 상태들을 예방적으로 치료하는 것을 의미한다. 예방적인 치료는 예를 들어 질병, 질환, 또는 상태들(예를 들어, 편두통 트리거, 다른 통증 원인 또는 병원체에 노출) 의 착수를 시작하는 경우에 선행하여("전-노출 예방법")또는 후행하여("후-노출 예방법") 개시될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 예방적 치료는 급성, 단기 또는 장기 일 수 있다.

[0135] 투여되는 용량은 예방적 치료가 진행되는 동안 다양할 수 있다. Kaniecki et al., "Treatment of Primary Headache: Preventive Treatment of Migraine." In: *Standards of Care for Headache Diagnosis and Treatment*. Chicago (IL): National Headache Foundation; 2004.p. 40-52 참조.

[0136] 본원에 사용된 "프로드러그,"는 체내에서 예를 들어, 혈액 내의 가수분해에 의하여 상술한 화학식(예를 들어, 화학식 (I) 및 (1)-(33) 화합물)의 모화합물로 신속하게 전환되는 화합물을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 프로드러그는 기존의 에스테르일 수 있다. 프로드러그로 이용되는 임의의 통상적인 에스테르는 페닐 에스테르, 알릴과틱 (C_7-C_8 또는 C_8-C_{24}) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카바메이트, 및 아미노산에스테르이다. 예를 들어, OH 그룹을 포함하는 본 발명의 화합물은 그것의 프로드러그 형태에서 이러한 위치로 아실화될 수 있다. 상세한 논의가 각각 본원에 참조된 T. Higuchi 및 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press, 1987, 및 Judkins et al., *Synthetic Communications* 26(23):4351-4367, 1996 에 기재되었다. 바람직하게, 본 발명의 화합물들의 프로드러그는 약학적으로 허용가능하다.

[0137] 각각의 "선택적으로 nNOS를 저해한다" 또는 "선택적인 nNOS 저해제" 는 예를 들어, 본원에 기술된 분석과 같은 생체 외 실험에서 eNOS 및/또는 iNOS 이소폼에 대하여 보다 효과적으로 nNOS 이소폼을 저해하거나 결합하는 본 발명의 화합물과 같은 물질을 나타낸다. 선택적인 저해제는 IC_{50} 값, $a K_i$ 값 또는 저해값 퍼센트의 역으로 표현될 수 있고 물질이 eNOS 및/또는 iNOS 분석에서 테스트될 때보다 nNOS 분석에 테스트 될 때 더 낮다. 바람직하게, IC_{50} 또는 K_i 값은 2 배 낮다. 보다 바람직하게 IC_{50} 또는 K_i 값은 5, 10, 50, 또는 100배 낮다.

[0138] 본원에 사용된 "스피로고리,"는 양 끝이 모 그룹의 동일한 탄소 원자에 결합되어 스피로시클릭 그룹 및 또한 양 끝이 동일한 원자에 결합한 헤테로알킬렌 디라디칼을 형성하는 알킬인 디라디칼을 나타낸다.

[0139] 본원에 사용된 "설폰닐,"은 $-S(O)_2-$ 그룹을 나타낸다.

[0140] 본원에 사용된 "티오알카릴"은 아릴그룹으로 치환된 티오알콕시 그룹을 나타낸다.

[0141] 본원에 사용된 "티오알클헤테로시클릴,"은 헤테로시클릴 그룹으로 치환된 티오알콕시 그룹을 나타낸다.

[0142] 본원에 사용된 "티오알콕시,"는 황 원자를 통해 모분자 그룹에 결합된 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적인 비치환 알킬티오 그룹은 1 에서 6 개의 탄소를 포함한다.

[0143] "티올"은 $-SH$ 그룹을 나타낸다.

[0144] 본원에 사용된 "치료" 는 관련 분야에 잘 알려진 바와 같이 유용하거나 바람직한 결과와 같은 의학적 결과를 얻기 위한 접근이다. 유용하거나 바람직한 결과는 제한되지는 않지만, 하나 이상의 증상 또는 상태의 경감 또는 완화; 질병, 장애 또는 상태 확장의 감소; 질병, 장애 또는 상태의 안정(즉, 악화되지 않음); 질병, 장애 또는 상태 진행의 지연 또는 늦춤; 질병, 장애 또는 상태의 완화 또는 누그러짐(palliation); 및 감지되었던 그렇지 않던 간에의 진정(remission)(부분 또는 전체)을 포함할 수 있다. "치료"는 또한 치료를 받지 못했을 때 예상되는 수명에 비하여 연장된 수명을 의미한다. 질병, 장애 또는 상태의 "완화(Palliating)"는 치료가 행해지지 않는 상태 또는 시간 코스에 비교하여 질병, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 의학적 표시가 감소되고/감소되거나 진행되는 시간이 늦어지거나 연장된다.

[0145] 본 발명의 다른 특징들 및 이점은 후술되는 설명, 도면 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

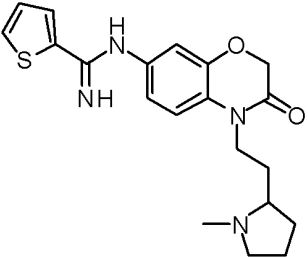
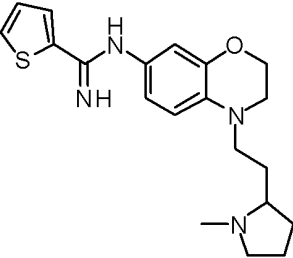
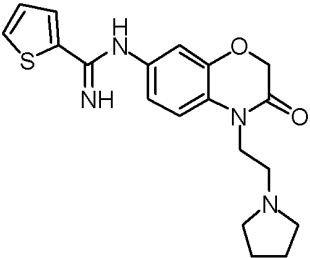
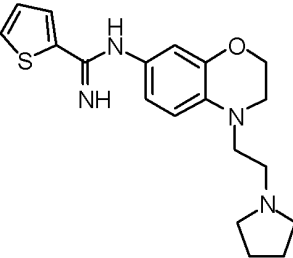
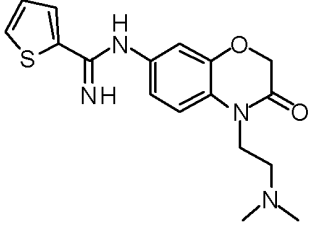
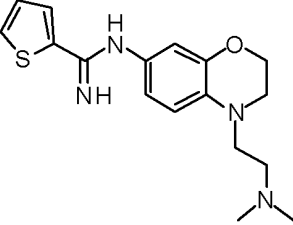
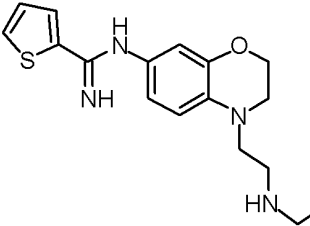
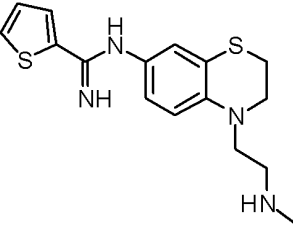
[0146] **[발명의 상세한 설명]**

[0147] 본 발명은 산화질소신타아제(NOS) 저해 활성을 갖는 벤즈옥사진, 벤조티아진 및 이와 관련된 화합물들 및 이들을 포함하는 약학 및 진단용 조성물 및 이들의 의학적 용도에 관한 것이다. 본 발명의 예시적인 화합물들이 표

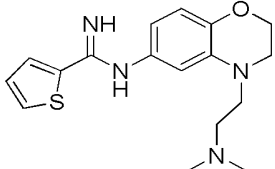
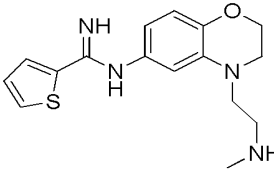
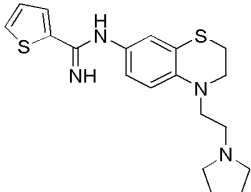
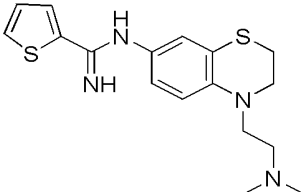
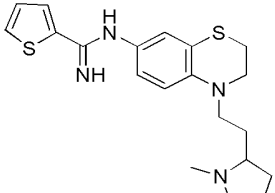
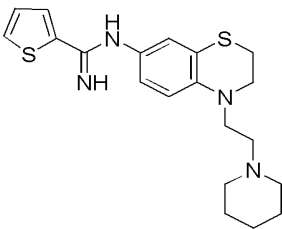
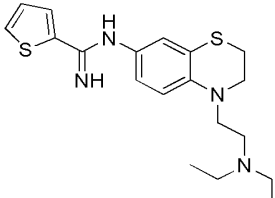
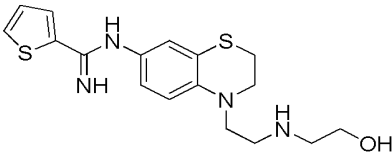
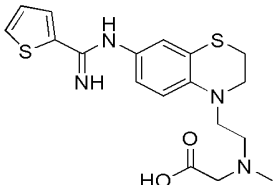
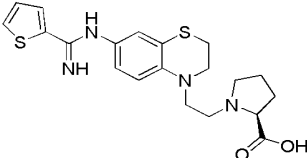
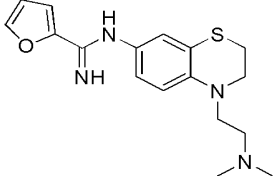
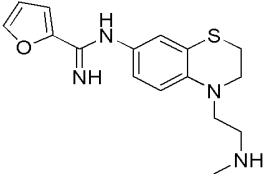
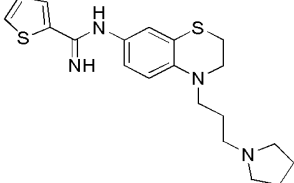
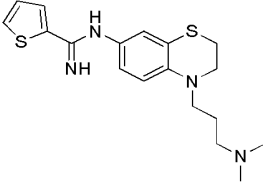
2에 나타난다.

[0148]

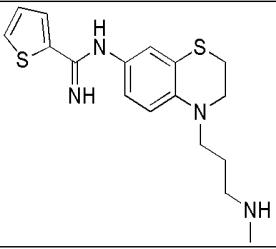
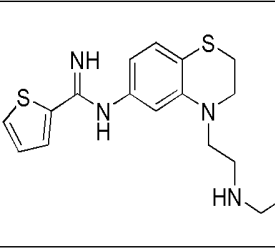
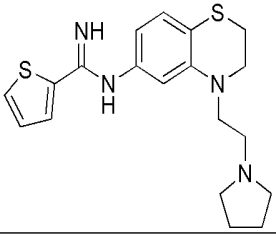
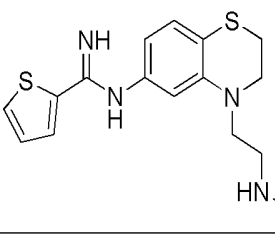
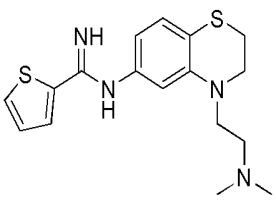
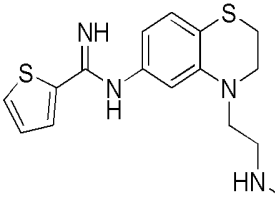
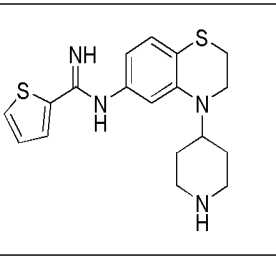
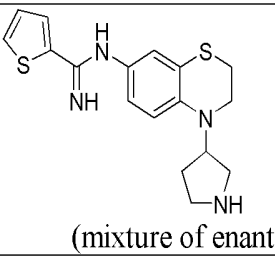
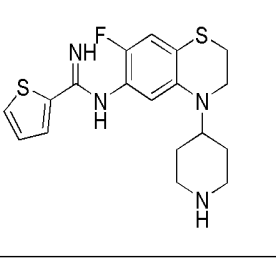
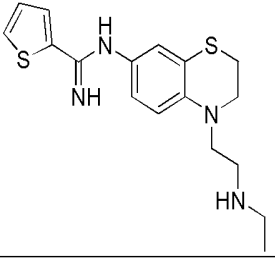
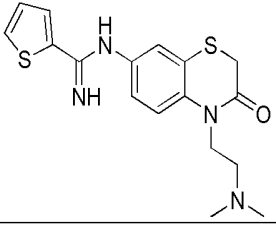
Table 2

(1)  (mixture of enantiomers)	(2)  (mixture of enantiomers)
(3) 	(4) 
(5) 	(6) 
(7) 	(8) 

[0149]

(9) 	(10) 
(11) 	(12) 
(13)  (mixture of enantiomers)	(14) 
(15) 	(16) 
(17) 	(18)  (-)-S-isomer
(19) 	(20) 
(21) 	(22) 

[0150]

(23) 	(24) 
(25) 	(26) 
(27) 	(28) 
(29) 	(30)  (mixture of enantiomers)
(31) 	(32) 
(33) 	

[0151]

[0152] 본 발명의 화합물들에 대한 예시적인 합성방법이 본원에서 개시된다.

[0153]

본 발명의 화합물들의 합성방법

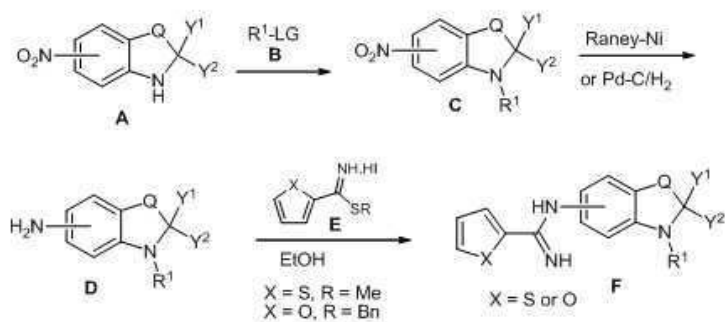
[0154]

본 발명의 화합물들은 예를 들어 도해 1-5 에 도시된 일련의 반응에 의해 관련 분야에 알려진 방법과 유사한 과정에 의하여 준비될 수 있다. 일반적인 도해에 사용되는 번호는 상세한 설명 또는 청구항에 사용된 것과 반드시 일치하지는 않는다.

[0155]

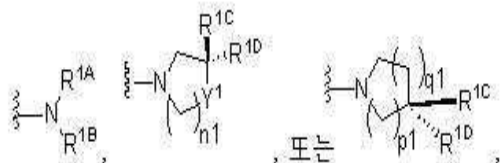
화학식 C의 화합물은 화합물 A와 화합물 B 또는 이들의 적절한 보호된 유도체의 표준 알킬화에 의해 합성될 수 있고, "LG"는 클로로, 브로모, 아이오도 또는 설포네이트(예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트) 와 같은 적절한 이탈 그룹이다. 화합물 B와 화합물 A의 알킬화에 영향을 주는 조건은 화합물 A 및 화합물 화합물 B를 용매와 함께 또는 용매가 없이, 바람직하게 DMF와 같은 용매와 함께, 선택적으로 포타슘 또는 소듐 카보네이트 또는 소듐 하이드라이드와 같은 적절한 염기하에서 가열하는 것을 포함할 수 있다(도해 1).

[0156] 도해 1



[0157]

[0158] 화합물 D는 화합물 C 또는 이의 적절한 보호된 유도체의 니트로기를 도해 1에 도시된 바와 같이 표준 조건하에서 환원하여 준비될 수 있다. 일 구현예에서, 표준 환원 조건은 환류 온도에서 메탄올과 같은 극성 용매 내에서 레이니 니켈(Raney Nickel)을 사용하는 것을 포함한다. 대안적으로, 화합물 D는 적절한 촉매(예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐)를 에탄올 또는 다른 용매 또는 용매들의 조합에서 사용하여 화합물 C를 수소화시켜 준비될 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이 화합물 F는 화합물 E를 화합물 D와 선행 방법(본원에 참조되어 통합되는 미국공개특허 20060258721 A1)에 의해 반응시켜 준비될 수 있다. 대안으로 화합물 K, 여기에서 R^1 은 $(CH_2)_nX^1$ 이고, X^1 은

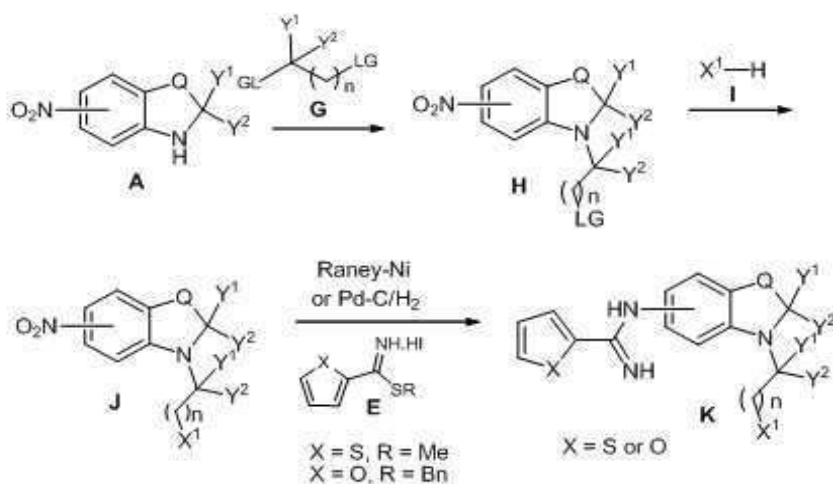


[0159]

[0160] 본원에 정의된 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , Y^1 은 CH_2 , O, S, NR^1 , $n1$, $p1$, 및 $q1$ 은 도해 2에 도시된 바와 같이 표준 알킬화에 의한 화합물 I과 화합물 H의 반응을 수반하고, LG는 클로로, 브로모, 아이오도 또는 설포네이트(예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)와 같은 적절한 이탈 그룹이다. LG가 알데하이드 또는 케톤기인 경우, 에탄올과 같은 알콜 용매 내에서 $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaCNBH_4$, 및 이와 같은 적절한 환원제를 사용하여 표준 환원 아민화 조건(예를 들어, Abdel-Majid et al. *J. Org. Chem.* 61:3849-3862, 1996)이 사용되어 화합물 J를 제조할 수 있다. 환원성 아민화는 하나의 반응으로 수행될 수 있고, 또는 화합물 H와 화합물 I를 혼합한 결과에 의한 이민이 인 시츄(*in situ*) 반응으로 예비 형성되고 적절한 환원제에 의해 순차적으로 환원될 수 있다. 화합물 J는 도해 1에 개시된 것과 유사한 방식의 아미드화에 의해 니트로 환원되어 화합물 K로 전환된다.

[0161]

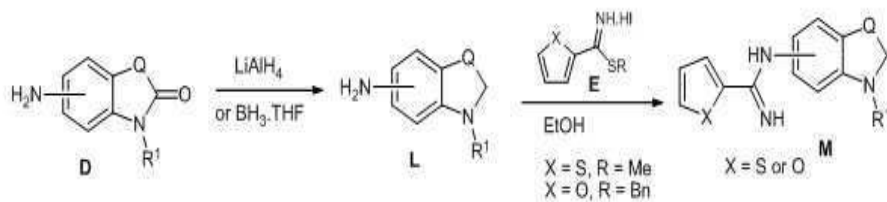
[0162] 도해 2



[0163]

[0164] 일반식 I의 화합물은 화합물 D를 비양자성 용매(aprotic solvents) 내에서 리튬 알루미늄에 의한 아미드 환원에 의해 준비될 수 있다(도해 3). 대안적으로, 화합물 I는 BH₃와 같은 적절한 환원제를 사용하여 환원될 수 있다. 이러한 화합물들은 도해 1에 개시된 바와 같이 시약 E와 커플링하여 화합물 M로 전환된다.

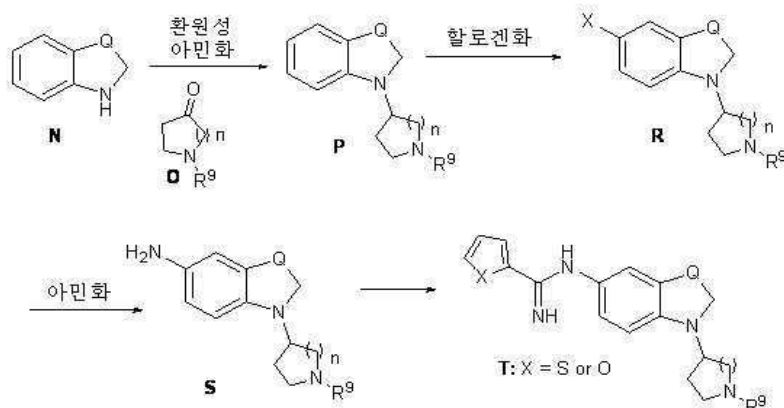
[0165] 도해 3



[0166]

[0167] 일반식 P의 화합물은 화합물 N 및 일반식 O의 화합물을 표준 환원 아민화 조건에서 반응시켜 준비될 수 있다(도해 4; Abdel-Majid et al. *J. Org. Chem.* 61:3849-3862, 1996). 일반식 R의 화합물들은 정립된 절차(예를 들어, de la Mare, "Electrophilic halogenation", Cambridge University Press, Cambridge (1976)).에 따라 일반식 P의 화합물의 방향족 할로젠화에 의해 준비될 수 있다. 바람직한 반응 조건은 화합물 P와 *N*-브로모석신 이미드를 중성 조건하에서 반응시키는 것을 포함한다. 화합물 S는 벤조페논, 이민, LiN(SiMe₃)₂, Ph₃SiNH₂, NaN(SiMe₃)₂, 또는 리튬 아미드 (Huang 및 Buchwald, *Org. Lett.* 3(21):3417-3419, 2001)와 같은 적절한 암모니아 동등체의 존재하에 화합물 R의 금속 촉매화 아민화에 의해 준비될 수 있고, X는 클로로, 브로모 또는 아이오도(Wolfe et al. *J. Org. Chem.* 65:1158-1174, 2000)일 수 있다. 바람직한 할로젠은 팔라듐(0) 또는 팔라듐(II) 촉매 내의 브롬이다. 예시적인 금속 촉매들은 적절한 리간드가 배위된 팔라듐 촉매를 포함한다. 팔라듐에 적절한 리간드는 매우 다양할 수 있고, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (XantPhos), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (BINAP), 비스(2-디페닐포스피노페닐)에테르 (DPEphos), 1,1'-bis(디페닐포스피노)페로센 (dppf), 1,2-비스-디페닐포스피노부탄 (dppb), 1,3-bis(디페닐포스피노)프로판(dppp), (*o*-비페닐)-P(*t*-Bu)₂, (*o*-비페닐)-P(Cy)₂, P(*t*-Bu)₃, P(Cy)₃, 및 다른 것들(예를 들어, Huang 및 Buchwald, *Org. Lett.* 3(21):3417-3419, 2001)을 포함할 수 있다. 바람직한 리간드는 P(*t*-Bu)₃이다. Pd-촉매에 의한 아민화는 THF, 디옥산, 톨루엔, 자일렌, DME, 및 이와 같은 적절한 용매 내에서 실온과 환류 온도 사이에서 수행된다. 화합물 S를 T로 전환하는 것은 도해 1에 도시된 조건하에서 행해졌다.

[0168] 도해 4



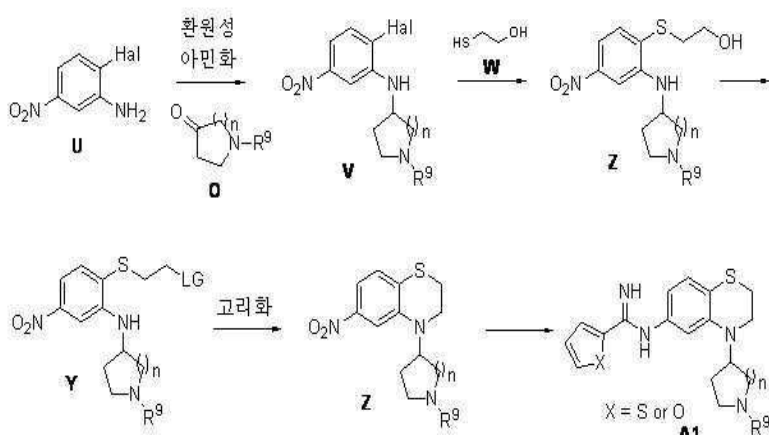
[0169]

[0170]

hal = F, Cl, Br, 또는 I인 화합물 V는 도해 4에 상술된 바와 같이 환원성 아민화 조건하에서 화합물 U 및 화합물 O에 의해 준비될 수 있다(도해 5). hal = F 또는 Cl인 화합물 Z는 염기 조건하에서 화합물 V를 W와 반응시켜 준비될 수 있다. DMF와 같은 적절한 용매 내에서 적절한 염기는 K_2CO_3 이다. 임의의 경우에, 이러한 전환에 열이 필요할 수 있다. 대안적으로, hal = Cl, Br 또는 I인 화합물 Z가 전이 금속 촉매화 반응에 의해 화합물 V 및 W로부터 준비될 수 있다. 바람직한 조건은 Josiphos 또는 $CyPF^tBu$ (Hartwig, Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1534)와 같은 포스핀 리간드를 갖는 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd_2(dba)_3$ 와 같은 팔라듐 촉매의 사용이 수반된다. 화합물 Z의 하이드록실 그룹은 클로로, 브로모, 아이오도 또는 설포네이트(예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)와 같은 LG로 전환되어 적절한 조건을 사용하여 일반식 Y로 표현되는 화합물을 얻는다. 바람직한 이탈 그룹은 아이오도이고 이것은 THF와 같은 적절한 용매 내에서 트리페닐포스핀 및 요오드를 사용하여 준비될 수 있다. 화합물 Y는 THF와 같은 적절한 용매 내에서 K_2CO_3 와 같은 염기에 의해 가열되어 화합물 Z로 고리화된다. 화합물 Z는 도해 1에 상술된 바와 같이 니트로 환원 이후에 아미딘 커플링에 의해 발명 A1의 화합물로 전환될 수 있다.

[0171]

도해 5



[0172]

[0173]

임의의 경우에 상기 요약된 화학은 예를 들어, 보호기의 사용에 의해 변형되어 예를 들어 치환체와 같은 부착된 반응기에 기인한 부가 반응을 방지한다. 이것은 *Protective groups in organic Chemistry*, McOmie, Ed., Plenum Press, 1973 및 Greene 및 Wuts, *Protective groups inorganic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999에 기술된 바와 같이 전통적인 보호기들에 의해 얻어질 수 있다.

[0174]

어떤 경우에 있어서, 상술된 화학 내용들은 강화될 수 있는데, 예를 들어, 보호 그룹의 사용에 의하여 치환체

에 결합된 반응성 그룹과 같은 반응성이 있는 그룹의 부가 반응을 방지한다. 이는 "Protective groups in organic Chemistry," McOmie, Ed., Plenum Press, 1973 및 Greene 와 Wuts, "Protective groups in organic Synthesis," John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999에 기술된 바와 같은 기존의 보호 그룹들의 방법으로 획득될 수 있다.

[0175] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물들을 준비하는 데 사용된 중간체들은 추출, 크로마토그래피, 증류 및 재결정을 포함하는 전통적인 기법을 사용하여 반응 혼합물들로부터 분리되고 정제(만일 필요하다면)될 수 있다.

[0176] 바람직한 화합물염의 형성은 표준 기법을 이용하여 얻어진다. 예를 들어, 중성 화합물은 산을 적절한 용매에서 처리하고 형성된 염을 여과, 추출 또는 임의의 다른 적절한 방법에 의하여 분리한다.

[0177] 본 발명의 화합물들의 용매화합물의 형성은 화합물 및 용매화합물에 따라 다양할 수 있다. 일반적으로, 용매화합물은 화합물을 적절한 용매 내에서 용해시키고 용매화합물을 식히거나 역용매를 첨가함으로써 분리하여 형성된다. 용매화합물은 전형적으로 건조되거나 외부 조건하에서 아조트로프(azeotrope)된다.

[0178] 본 발명의 화합물의 광학 이성질체의 준비는 라세미화를 일으키지 않는 반응조건에서 적절한 광학적으로 적절한 출발물질의 반응에 의해 수행될 수 있다. 대안적으로, 개개의 거울상체들은 라세믹 혼합물을 예를 들어, 분별 결정 또는 키랄 HPLC와 같은 표준 기법을 사용하여 분리함으로써 분리될 수 있다.

[0179] 본 발명의 방사능 표지된 화합물은 관련분야에 알려진 표준 방법을 사용하여 준비될 수 있다. 예를 들어, 트리튬은 트리튬 가스와 촉매를 사용하여 적절한 전구체의 수소화에 의하여 본 발명의 화합물로 합성될 수 있다. 대안적으로, 방사능 요오드를 포함하는 본 발명의 화합물이 디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매하에서 클로라민-T(chloramine-T) 내의 [¹²⁵I] 소듐 아이오드와 같은 표준 요오드와 조건을 사용하여 대응하는 트리알킬틴(적절하게 트리메틸틴) 유도체로부터 준비될 수 있다. 트리알킬틴 화합물은 대응하는 비-방사능성할로, 적절하게 아이오도, 예를 들어, 디옥산과 같은 불활성 용매 내, 적절하게 50-100℃로 상승하는 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 내의 헥사메틸디틴과 같은 표준 팔라듐-촉매화 스테일레이션 조건을 사용한 화합물로부터 준비될 수 있다.

[0180] 약학적 사용

[0181] 본 발명은 본 발명의 화합물 단독으로 또는 다른 치료적인 물질과의 조합에 의한 치료적인 사용, nNOS와 같은 NOS 활성 저해를 위한 조성물에서의 사용, 진단 검사에서의 사용 및 연구에서의 사용을 포함한 본 발명의 화합물의 모든 사용을 그 특징으로 한다.

[0182] 본 발명의 화합물은 NOS 저해 활성에 유용하고 따라서 NOS 활성 감소에 의해 개선되는 질병 또는 상태의 위험의 치료 또는 감소에 유용하다. 이와 같은 질병 또는 상태는 산화질소의 합성 또는 과잉합성이 기여부분으로 작용하는 것을 포함한다.

[0183] 데이터들은 중추 및 말초신경 시스템에서 산화질소(NO)의 신경전달, 시냅스 가소성 및 병리학적 통증의 매개로서의 역할에 대하여 증명한다(Snyder, *Science* 1992, 257:494-496; Meller et al., *Pain* 52: 127-136, 1993; Praset et al., *A. Prog. Neurobiol.* 64: 51-68, 2001; 및 Choi et al., *J. Neurol. Sci.* 138(1-2):14-20, 1996). 동물 모델들 및 유전적 녹아웃(genetic knockouts)에서의 다양한 연구들은 신경병변성 통증(Choi et al., *J. Neurol. Sci.* 138(1-2):14-20, 1996) 과 같은 민감화된 통증, 열성 통각과민(Meller et al., *Neurosci.* 50:7-10, 1992; Yamamoto et al., *Anesthesiology* 82:1266-1273, 1995) 과 같은 연관된 행동 반응 및 기계적 이질통(Hao et al. *Pain*, 66:313-319, 1996; Pan et al., *Anesthesiology* 89(6): 1518-23, 1998)의 병리 생물학에서 NO 및 nNOS에 대한 중요한 역할에 대하여 제안한다. 예를 들어, 야생에서 쥐의 척추 신경 손상은 기계적 과민의 발달을 유도하지만 nNOS 녹아웃 쥐는 그렇지 않다(Guan et al., *Mol. Pain*, 3:29, 2007). 유사하게, 전체적으로 또는 경막 내로 투여된 L-NAME 또는 7-NI와 같은 NOS 저해제들은 신경 손상-유도된 기계적인 과민을 줄인다. 이러한 기계적인 과민은 동측의 L5 후근신경절(Dorsal Root Ganglion)의 7-일의 후-신경 손상에서 nNOS 단백질 발현이 증가하는 것을 수반하지만 eNOS 또는 iNOS는 그렇지 않다(Guan et al., *Mol. Pain*, 3:29, 2007). 유전자 발현 연구는 신경병변성 또는 염증성 통증의 쥐 모델의 척추 코드 및 후근신경절(DRG)에서 NIDD, 단백질 조절 nNOS 효소 활성이 조절되지 않는다는 것을 보여준다(Chen et al. *J. Mol. Histol.* 39(2): 125-33, 2008). 신경병변성 통증의 청(Chung) 모델 (Spared Nerve Ligation 또는 SNL)에서, L-NAME과 같은 NOS 저해제들은 기계적 및 차가운 이질통, 지속되는 통증 (Yoon et al., *Neuroreport* 9: 367-

372, 1998)과 같은 신경병변성 통증-유사 행동 반응 및 열성 통각과민 (예를 들어, 미국등록특허 제7,375,219호 및 PCT 공개특허 제WO 2009/062318호, 각각 본원에 통합되어 참조됨)을 감소시킬 수 있다. NOS 저해제들은 빈크리스틴(vincristine)(화학요법) 유도된 통증성 신경병증(Kamei et al. *Pain*. 117(1-2):112-20, 2005),프로인 트 완전 애주번트(Complete Freund's adjuvant)(CFA)-유도된 만성 염증성 통증 (Chun et al., *Pain* 119: 113-123, 2005), 카라기난-유도된 기계적 및 열성 통각과민(Handy et al., *Neuropharmacology* 37:37-43, 1998; Osborne et al., *Br. J. Pharmacol.* 126(8):1840-1846, 1999), 내부결장 자이모산(zymosan) 적하 이후의 내장 통각과민 (Coutinho et al. *Eur. J. Pharmacol.* 429: 319-325, 2001) 및 대상포진후 이질통(Sasaki et al. *Neuroscience*, 150(2): 459-466, 2007)과 같은 중심 민감 요소들에 의한 다른 민감화된 통증 상태에서 효과를 나타낸다.

[0184] 따라서, 본 발명의 특징은 NOS 활성화에 의한 질병 또는 상태의 위험을 치료, 예방 또는 감소시키는 것으로, 본 발명의 화합물의 유효량을 세포 또는 그것이 요구되는 동물에 투여하는 것을 포함한다. 이러한 질병 또는 상태는 예를 들어, 편두통 (오라를 동반하거나 동반하지 않는), 만성 긴장형 두통(CTTH), 이질통을 동반한 편두통, 약물 남용에 의한 두통, 클러스터 두통(cluster headache), 만성 두통 또는 변형된 편두통, 신경병성 통증, AIDS 연관된 통증성 신경장애, 중심 발작 후 통증(central post-stroke pain (CPSP)), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 신경병성 통증(예를 들어, 파클리탁셀, 시스-플라틴, 독소루비신 등)을 포함하는 화학요법, 대상포진 후 신경통 또는 삼차신경통(trigeminal neuralgia), 만성 염증성 통증(chronic inflammatory pain)(예를 들어, 골관절염, 류마티스 관절염, 강직척추염, 건선관절염, 미분화된 척추관절염, 또는 반응성 관절염으로부터 발생하는 통증; 내장통; 신경염증; 약물-유도된 통각과민 및/또는 이질통(예를 들어, 오피오이드-유도된 통각과민/이질통 또는 트립탄(5-HT_{1D/1B} 효능제)-유도된 통각과민/이질통); 급성 통증(선택적으로 오피오이드 치료와 조합된); 만성 통증; 뼈암 통증; 화학적 의존 또는 중독(예를 들어, 약물 중독; 코카인 중독; 니코틴 중독; 메트암페타민-유도된 신경독성; 에탄올 내성, 의존, 또는 금단; 또는 모르핀/오피오이드 유도된 내성, 의존, 통각과민, 또는 금단); CNS 질환(예를 들어, 간질, 불안 장애, 우울증(단독 또는 조합), 주의결핍 과잉행동장애 질환 (ADHD), 정신병, 또는 치매); 퇴행성 신경질환 또는 신경 손상 (예를 들어, 급성 척추 손상, AIDS 연관된 치매, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 신경독성, 또는 두부 손상); 심혈관 관련 질환(예를 들어, 발작, 심장동맥우회술(CABG)관련된 신경계 손상, 저체온 심장 정지(HCA), 발작 후 통증, 심인성 쇼크, 제관류 손상, 또는 혈관성 치매); 또는 위장 질환들(예를 들어, 회장루형성술(ileostomy)-연관된 설사 또는 덩핑 증후군을 포함한다.

[0185] 다음은 NOS 저해(특히 nNOS 또는 nNOS 및 iNOS)와 이와 같은 상태들 사이의 연관에 대한 요약 및 기초에 대한 것이다.

[0186] 오라를 동반하거나 동반하지 않은 편두통(migraine)

[0187] 1847 년에 Asciano Sobrero 에 의한 최초의 발견은 NO 해리 제제인 니트로글리세린의 적은양이 편두통의 산화 질소를 유발하여 심한 두통을 일으킨다는 편두통에 대한 가설이다(Olesen et al., *Cephalalgia* 15:94-100, 1995). 편두통(migraine)의 치료에 의학적으로 사용되는 수마트립탄(sumatriptan)과 같은 세로토닌성 (serotonergic) 5HT_{1D/1B} 효능제는 편두통이 진행되는 동안 리센세팔릭(lissencephalic) 및 지렌세팔릭(gyrencephalic) 뇌에서 CSD(cortical spreading depression)를 방지하여 NO가 넓게 해리되도록 한다. 수마트립탄(sumatriptan)은 인공적으로 강화된 피질 NO 레벨을 변화시켜 글리세릴 트리니테이트(glyceril trinitate)를 쥐에 유입시킨다(Read et al., *Brain Res.* 847:1-8, 1999; *ibid*, 870(1-2):44-53, 2000). 인간에서 편두통에 대한 임의적인 더블-마인디드(double-blinded) 임상적인 시도는 L-N^G 메틸라진 하이드로클로라이드(L- NMMA, NOS 저해제)의 단일 i.v. 투여후 67%의 반응 비율이 관찰되었다. 중간 세브릴(cerebral) 동맥에서 관찰된 이동도플러 속도에 어떠한 영향도 주지 않으므로 이 효과는 단순 혈관 수축에 관여하지 않는다(Lassen et al., *Lancet* 349:401- 402, 1997). NO 스캐빈저(scavenger) 하이드록시코발라민(hydroxycobalamin)을 사용한 개방된 연구에서, 50%의 편두통(migraine) 발생의 횟수의 감소는 53%의 환자에서 관찰되었고 편두통의 총 기간의 감소 또한 관찰되었다(van der Kuy et al., *Cephalgia* 22(7):513-519, 2002).

- [0188] 이질통(allodynia)을 동반한 편두통
- [0189] 75% 의 환자가 편두통 진행 동안 피부 이질통(allodynia) (과민성 피부)을 경험하고 편두통 동안 그것의 진행이 트립탄 5HT_{1B/1D} 효능제의 항-편두통 행동에 방해된다는 임상적인 연구가 있다(Burstein et al., *Ann. Neurol.* 47:614-624, 2000; Burstein et al., *Brain*, 123:1703-1709, 2000). 수마트립탄(sumatriptan)과 같은 트립탄의 이른 투여에 의해 편두통 통증은 종결될 수 있다. 늦은 수마트립탄(sumatriptan)의 개입은 편두통 통증을 종결시킬 수 없거나 이미 이질통을 동반한 편두통 환자 내에서 과민성 피부를 전환시킬 수 없다(Burstein et al., *Ann. Neurol.* DOI: 10.1002/ana.10785, 2003; Burstein 및 Jakubowski, *Ann. Neurol.* 55:27-36, 2004). 말초 및 중심 민감성화의 발생은 편두통의 임상적 표시와 관계된다. 편두통 환자에서, 흥분(throbbing)은 두통의 개시 후 5-20분 후에 발생하는 반면에 피부이질통은 20-120분 사이에 시작된다(Burstein et al., *Brain*, 123:1703-1709, 2000). 쥐에서, 실험적으로 유도된 뇌막 통증감각기의 민감화는 염증성 수프(soup) (I.S.)를 경질막(dura)에 적용한지 5-20분 이내에 발생하는 반면(Levy 및 Strassman, *J. Physiol.* 538:483-493, 2002), 삼차신경혈관계의 민감화는 I.S. 투여 후 20-120분 사이에 발생한다(Burstein et al., *J. Neurophysiol.* 79:964-982, 1998). 수마트립탄(sumatriptan)과 같은 항 편두통 트립탄의 이르거나 늦은 투여에 대한 영향은 쥐에서 실험되었다 (Burstein 및 Jakubowski, *vide supra*). 그러므로 늦지 않은 빠른 수마트립탄(sumatriptan)의 투여는 중추 삼차신경혈관계에서 보이는 I.S.-유도된 자연적인 활성의 장시간 증가를 방지한다(편두통 통증 강도의 임상적 연관성). 더하여 늦은 수마트립탄(sumatriptan)의 투여는 페리오비탈(periorbital) 피부에서 무의식 자극에 대한 I.S.-유도된 신경 민감성을 방지하지 못하고, 초기열을 감소시키지 않는다(페리오비탈 지역에서 무의식적이고 열이나는 이질통을 가진 환자의 임상적 연관성). 반대로 이른 수마트립탄(sumatriptan)의 투여는 열적이고 무의식적인 과민성 모두의 유도로부터 I.S.를 방지한다. 중추성 민감화의 발생 후에 늦은 수마트립탄(sumatriptan)의 개입은 빠른 수마트립탄이 방지하는 반면에 경뇌막(dural) 영역의 확장을 가역시키고 경뇌막 인덴테이션(indentation)으로의 감도를 증가시킨다(밴딩 오버(banding over)에 의해 악화되는 통증 흥분의 임상적 연관).
- [0190] 수마트립탄(sumatriptan)(Kaube et al., *Br. J. Pharmacol.* 109:788-792, 1993), 졸미트립탄(zolmitriptan)(Goadsby et al., *통증* 67:355- 359, 1996), 나라트립탄(naratriptan)(Goadsby et al., *Br. J. Pharmacol.* 328:37-40, 1997), 리자트립탄(rizatriptan)(Cumberbatch et al., *Eur. J. Pharmacol.* 362:43-46, 1998), 또는 L-471- 604 (Cumberbatch et al., *Br. J. Pharmacol.* 126:1478-1486, 1999)와 같은 편두통 화합물의 선행 연구들은 비감각적인 중추 삼차신경혈관계(정상적인 조건하)의 빠르거나 늦은 투여의 영향을 시험한다. 트립탄이 편두통의 흥분을 종결시키는데 빠르거나 늦거나 효과적인 반면, 트리제미노 신경의 중추 민감성화의 효과에 대한 늦은 개입의 수마트립탄(sumatriptan)의 말초적인 행동은 이질통을 동반한 편두통(migraine)을 종결시킬 수 없다. 트립탄의 제한은 편두통의 치료향상이 본 발명의 화합물과 같은 중추성 민감화를 없애는데 이용되는 약물에 의하여 얻어질 수 있다는 것을 제시한다.
- [0191] 시스메틱 니트로글리세린은 쥐 삼차신경 카우달리스(caudalis)에서 4 시간후에 nNOS 레벨 및 c-포스-면역활성 뉴런(c- Fos-immunoreactive neurons)을 향상시키고 삼차신경의 NO와 같은 매개체의 중추성 민감화를 제시하는 것이 알려졌다(Pardutz et al., *Neuroreport* 11(14):3071-3075, 2000). 더하여, L-NAME 은 삼차신경 카우달리스에서 시상상합 시너스(sinus)의 연장된(2시간) 전기적인 자극 후에 Fos 표시를 줄일 수 있다.(Hoskin et al. *Neurosci. Lett.* 266(3):173-6, 1999). NOS 저해제의 편두통(migraine) 발생을 저지하는 능력 (Lassen et al., *Cephalalgia* 18(1):27-32, 1998), 단독 또는 다른 항침해수용(antinociceptNe) 제제와의 조합에 의한 본 발명의 화합물은 이질통의 발생 후에 환자 내의 편두통 저하에 훌륭한 치료를 나타낸다.
- [0192] 만성두통(CTTH)
- [0193] NO는 말초신경에서 감각중추의 이동(Aley et al., *J. Neurosci.* 1:7008-7014, 1998) 및 중추신경 시스템에 기여한다(Meller 및 Gebhart, *통증* 52:127-136, 1993). 실질적인 실험적 증거는 말초로부터 연장된 침해 수용 투입에 의해 마련된 중추성 민감화는 CNS에서 뉴런의 흥분을 증가시키고 NOS 활성의 증가 및 NO 합성에 의하거나 관련된다는 것을 알려준다(Bendtsen, *Cephalalgia* 20:486- 508, 2000; Woolf 및 Salter, *Science* 288:1765-1769, 2000). NO 주개, 글리세릴 트리니트레이트,의 실험적인 유입은 환자의 두통을 증가시킨다. 더블-블라인드 연구에서, L-NMMA (NOS 저해제)를 얻은 만성형 두통을 가진 환자는 명백한 두통 강도의 감소를 얻는다(Ashina 및 Bendtsen, *J. Headache* *통증* 2:21-24, 2001; Ashina et al., *Lancet* 243(9149):287-9, 1999). 따라서 본 발명의 NOS 저해제는 만성형 두통의 치료에 유용하다.

- [0194] 급성척추손상(Acute Spinal Cord Injury) 만성 또는 신경병변성 동통(neuropathic 통증)
- [0195] 인간에서, NO는 피부내 주입에서 고통을 일으키고(Holthusen 및 Arndt, *Neurosci. Lett.* 165:71-74, 1994) 고통에 NO는 직접적으로 영향을 미친다. 게다가, NOS 저해제는 정상조건에서 침해수용체 이동에 거의 또는 전혀 영향을 주지 않는다(Meller 및 Gebhart, *통증* 52:127-136, 1993). NO는 말초, 척추 코드 및 수프라스피널(supraspinal) 레벨에서 침해수용체의 형성의 이동 및 조절에 개입된다 (Duarte et al., *Eur. J. Pharmacol.* 217:225-227, 1992; Haley et al., *Neuroscience* 31:251-258, 1992). CNS에서 외상 또는 디스펑션(dysfunctions)은 중추 통증으로 알려진 지속적인 통증, 통각과민(hyperalgesia) 및 무의식 및 찬 이질통을 포함하는 만성적인 통증의 발생을 유도할 수 있다. (Pagni, *Textbook of 통증*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989, pp. 634-655; Tasker In: *The Management of 통증*, pp. 264-283, J.J. Bonica (Ed.), Lea 및 Febiger, Philadelphia, PA, 1990; Casey, *통증 및 Central Nervous System Disease: The Central 통증 Syndromes*, pp. 1-11 K.L. Casey (Ed.), Raven Press, New York, 1991). NOS 저해제 7-NI 및 L-NAME의 조직적 투여(i.p.)가 쥐에서 척추 코드 손상과 임상적인 이질통(allodynia)-같은 증후를 경감시킨다는 것이 설명되었다 (Hao and Xu, *pain* 66:313-319, 1996). 7-NI의 효과는 명백한 진정 효과와 관련되지 않았고, L-아르기닌(NO 전구체)에 의하여 가역된다. 열성 통각과민의 유지는 요추 척추 코드에서 산화 질소에 의하여 매개되는 것으로 알려져있고, L-NAME 또는 가용성 구아닐레이트 시클라제 저해제 메틸렌 블루와 같은 산화 질소 신타아제 저해제의 투여에 의해 방어될 수 있다(*Neuroscience* 50(1):7-10, 1992). 따라서 본 발명의 NOS 저해제는 만성 또는 신경병변성 동통(neuropathic)의 치료에 유용하다.
- [0196] 당뇨병신경병증
- [0197] 내인성 폴리아민 대사물질 아그마틴(agmatine)은 모두 NOS 저해제 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 채널 길항제인 아르기닌의 대사물질이다. 아그마틴은 신경병변성 동통(neuropathic 통증)의 척추 신경 묶기(SNL) 뿐 아니라 당뇨병신경병증의 스트렙토조토신(streptozotocin) 모델 모두에 효과적이다(Karadag et al., *Neurosci. Lett.* 339(1):88-90, 2003). 따라서 예를 들어, 화합물 I의 화합물과 같은 NOS 저해성 활성을 가진 화합물, NOS 저해제의 조합 및 NMDA 길항제는 당뇨병신경병증 및 다른 신경병변성 동통(neuropathic 통증)상태를 치료하는데 효과적이다.
- [0198] 염증성 질환 및 신경 염증(Inflammatory Diseases 및 Neuroinflammation)
- [0199] 약제학적 제제로 알려진 LPS는 많은 조직에서 염증을 유발하고 정맥 내로 투여될 때 모든 뇌 영역에서 NF κ B를 활성화시킨다. 또한 스트리아이툼 내로 주입될 때 선-염증성 유전자들을 활성화시킨다(Stern et al., *J. Neuroimmunology*, 109:245-260, 2000). 최근에 NMDA 수용체 길항제 MK801 및 뇌 선택적인 nNOS 저해제 7-NI가 뇌에서 NF κ B 활성을 감소시키고 글루타메이트 및 신경 염증에서 NO 통로를 위하여 행동한다는 것이 알려졌다(Glezer et al., *Neuropharmacology* 45(8): 1120-1129, 2003). 따라서 본발명의 화합물 단독 또는 NMDA 길항제과의 조합은 신경 염증의 발병의 치료에 있어서 효과적이다.
- [0200] 발작 및 재관류 손상
- [0201] 대뇌 빈혈에 있어서 NO의 역할은 빈혈의 전개 과정과 NO를 생산하는 세포질의 부분에 따라 보호되거나 파괴될 수 있다(Dalkara et al., *Brain Pathology* 4:49, 1994). eNOS에 의해 생산되는 NO가 혈관확장제와 같은 행동에 의하여 감염된 지역으로 혈액을 수송하는데 이익을 주는 반면(Huang et al., *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 16:981, 1996), nNOS에 의해 생산되는 NO는 좌골 신경부의 초기 신진대사 감소에 영향을 주어 더 큰 뇌경색을 일으킨다(Hara et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16:605, 1996). 빈혈 및 일련의 재관류 손상 동안 발생하는 신진대사의 이상은 중추 신경 시스템을 포함하는 몇몇 세포 타입에서 iNOS를 활성화시키는 몇몇 시토킨(cytokines)의 발현 및 해리의 결과를 가져온다. NO는 iNOS에 의한 시토평식 레벨(cytotoxic levels)에서 생산될 수 있고 증가된 iNOS 레벨은 반응염에서의 점진적인 조직 손상에 기여하여 더 큰 뇌경색을 가져온다 (Parmentier et al., *Br. J. Pharmacol.* 127:546, 1999). i-NOS의 저해가 쥐의 대뇌 빈혈을 개선하는 것이 알려졌다(*Am. J. Physiol.* 268:R286, 1995).

- [0202] 전범위의 대뇌 빈혈에 있어 nNOS 선택적인 저해제 (7-NI or ARL1 7477)와 NMDA 길항제의 혼합된 투여(eg MK-801 or LY293558)의 상승작용적인 신경보호 효과가 알려졌다(Hicks et al., *Eur. J. Pharmacol.* 381:113-119, 1999). 따라서 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 NMDA 길항제과의 조합, 또는 혼합 nNOS/NMDA 활성을 갖는 화합물은 발작 및 다른 신경퇴화성 장애(neurodegenerative disorders)의 치료에 효과적이다.
- [0203] 관상동맥 우회술(Coronary Artery Bypass)의 합병증
- [0204] 대뇌손상 및 인식 기능 장애가 여전히 관상동맥우회술(CABG)이 진행되는 동안 환자의 주요 합병증으로 남아있다(Roch et al., *N. Eng. J. Med.* 335:1857-1864, 1996; Shaw et al., *Q. J. Med.* 58:59- 68, 1986). 이러한 대뇌 손상은 수술전 대뇌의 마이크로에MBOLISM의 결과이다. NMDA 길항제 라마세미드(remacemide)의 랜덤한 시도에서 환자들은 감소됨에 더하여 학습 능력에 있어서 명백하게 총체적인 수술 후 향상을 보였다(Arrowsmith et al., *stroke* 29:2357-2362, 1998). 과도한 글루타메이트와 칼슘 유입에 의해 생성되는 흥분성 독성의 개입으로부터 본 발명의 화합물과 같은 신경보호적인 제제 또는 NMDA 길항제의 단독 또는 조합이 CABG 후에 신경적인 결과를 향상시키는데 유익할 수 있다.
- [0205] AIDS-연관된 치매
- [0206] HTV-1 감염은 치매를 일으킬 수 있다. HIV-I 코트 프로테인 gp-120 는 낮은 피코몰라 레벨에서 제1의 피질에서 뉴런을 죽이고 표면 글루타메이트와 칼슘을 필요로한다(Dawson et al., 90(8):3256-3259, 1993). 이와 같은 독성은 예를 들어, NMDA 길항제과 같은 본 발명의 화합물 단독, 또는 다른 치료적인 제제와 조합하여 투여함으로써 감소될 수 있다.
- [0207] 본 발명의 임의의 조합에 유용한 NMDA 길항제의 실시예는 아프티가넬(aptiganel); 베손프로딜(besonprodil); 부디핀(budipine); 코난토킨 G(conantokin G); 델루세민(delucemine); 텍사나비놀(dexanabinol); 펠바메이트(felbamate); 플루오로펠바메이트; 가사이클리딘(gacyclidine); 글리신(glycine); 이페녹사존(ipenoxazone); 카이토세팔린(kaitocephalin); 라니세민(lanicemine); 리코스티넬(licostinel); 미다포텔(midafotel); 밀나시프란(milnacipran); 네라멕산(neramexane); 오르페나드린(orphenadrine); 라마세미드(remacemide); 토피라메이트(topiramate); (αR)-α-아미노-5-클로로-1- (포스포노메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-프로파노익산; 1-아미노사이클로펜탄- 카르복실릭산; [5-(아미노메틸)-2-[[[(5S)-9-클로로-2,3,6,7-테트라하이드로-2,3- 디옥소- 1 H-,5H-피리도 [1,2,3 -에] 퀴놀살린-5 -일] 아세틸] 아미노]페녹시] -아세트산; α-아미노-2-(2-포스포노에틸)-사이클로헥산프로파노익산; α-아미노-4- (포스포노메틸)-벤젠아세트산; (3E)-2-아미노-4-(포스포노메틸)-3 - 헵테노익산; 3-[(1E)-2-카르복시-2-페닐에테닐]-4,6-디클로로-1H-인돌-2- 카르복실릭산; 2-하이드록시-N,N,N-트리메틸-에탄아미니움을 가진 8-클로로-2,3-디하이드로피리다지노[4,5-b]퀴놀린-1,4-디온 5- 옥사이드 염; N'-[2-클로로-5- (메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-(메틸티오)페닐]-구아니딘; N'-[2-클로로- 5-(메틸티오)페닐]-N-메틸-N-[3-[(R)-메틸설퍼닐]페닐]-구아니딘; 6- 클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-9-메틸-2,3-디옥소-1H-인테노[1,2-b]피라진-9-아세트산;7-클로로티오키누레닉산; (3S,4aR,6S,8aR)-데카하이드로-6-(포스포노메틸)-3-이소퀴놀린카르복실릭산; (-)-6,7-디클로로-1 ,4-디하이드로-5- [3-(메톡시메틸)-5-(3-피리디닐)-4-H-1,2,4-트리아졸-4-일]-2,3-퀴놀살린디온; 4,6-디클로로-3 - [(E)-(2-옥소- 1 -페닐-3 -피롤리딘리덴)메틸] - 1 H-인돌-2- 카르복실릭산; (2R,4S)-렐-5,7-디클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-4-[[(페닐아미노)카르보닐]아미노]-2-퀴놀린카르복실릭산; (3R,4S)-렐-3,4- 디하이드로-3 - [4-하이드록시-4-(페닐메틸)- 1 -피페리딘-] -2H- 1 -벤조파이란-4,7-디올; 2-[(2,3-dib.ydro-1H-inden-2-일)아미노]-아세트아미드; 1,4-디하이드로-6-메틸-5- [(메틸아미노)메틸]-7-니트로-2,3-퀴놀살린디온; [2-(8,9-디옥소-2,6- 디아자비사이클로[5.2.0]논-1(7)-인-2-일)에틸]-포스포닉산; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6- 헥사하이드로-3-[(2S)-2-메톡시프로필]-6, 11,11 -트리메틸-2,6-메타노-3- 벤자조신-9-올; 2-하이드록시-5-[[(헨타플루오로페닐)메틸]아미노]-벤조익산; 1-[2-(4-하이드록시페녹시)에틸]-4-[(4-메틸페닐)메틸]-4-피페리딘; 1-[4- (1H-이미다졸-4-일)-3-부틸]-4-(페닐메틸)-피페리딘; 2-메틸-6- (페닐에티닐)-피리딘; 3-(포스포노메틸)-L-페닐알라닌; 및 3,6,7- 테트라하이드로-2,3-디옥소-N-페닐-1H,5H-피리도 [1,2,3-데]퀴놀살린-5-아세트아미드 또는 미국등록특허 제 6,071,966; 6,034,134; 및 5,061,703에 기술된 것을 포함한다.
- [0208] 심인성 쇼크(Cardiogetic Shock)

- [0209] 심인성 쇼크(CS)는 급성 심근경색증을 가진 환자의 사망의 주요 원인이고 NO 레벨의 증가 및 염증성 세포질분열(inflammatory cytokines)과 연관되었다. 고 레벨의 NO 및 퍼옥시니트릴은 심근경색에의 직접적인 저해, 심근에서의 미토콘드리아 호흡의 저해, 감소된 카타콜아민(catacholamine) 대응 및 혈관 확장 유도 등을 포함한 많은 영향을 갖는다(Hochman, *Circulation* 107:2998, 2003). 계속적인 쇼크가 있는 11명의 환자를 상대로 한 임상 연구에서, NOS 저해제 L-NMMA 의 투여는 소변 및 혈압을 증가시키고 72%의 쥐를 30일간 생존시켰다 (Cotter et al, *Circulation* 101:1258-1361, 2000). 랜덤화된 30명의 환자에서, L-NAME 이 환자 사망을 67% 에서 27% 로 감소시켰다는 것이 보고되었다(Cotter et al., *Eur. 심장. J.* 24(14): 1287-95, 2003). 유사하게 본 발명의 화합물 단독 또는 다른 치료적 제제와의 조합의 투여는 심인성 쇼크의 치료에 유용할 수 있다.
- [0210] 불안장애 및 우울증
- [0211] 강화된 수영 테스트(forced swimming test) (FST)에서 쥐들에 대한 최근의 연구는 NOS 저해제가 쥐들에서 항우울제로 작용하고(Harkin et al. *Eur. J. Pharm.* 372:207-213, 1999) 그들의 효과가 세로토닌 의존 메커니즘(Harkin et al., *Neuropharmacology* 44(5):616-623, 1993)에 의한다는 것을 알려준다. 7-NI는 쥐 플러스-메이즈 테스트(plus-maze test)에서 불안을 완화하는 활성이 있음이 증명되었고(İldiz et al., *Pharmacology, Biochemistry 및 Behavior* 6zz5:199-202, 2000), 선택적인 nNOS 저해제 TR1M은 우울증의 FST 모델 및 빛-어둠 비교 테스트(light-dark compartment test) 모두에서 효과적임이 증명되었다(Volke et al., *Behavioral Brain Research* 140(1-2):141-7, 2003). 본 발명의 화합물 단독 또는 예를 들어, 항우울제와 같은 다른 치료적인 제제와의 조합을 병을 앓는 개개인에게 투여하는 것은 우울증 또는 불안장애의 치료에 유용할 수 있다.
- [0212] 집중부족과 행동장애
- [0213] 자발적인 고혈압(SHR) 및 네이플 로우-흥분성(Naples Low-Excitability)(NHE) 쥐에서 주위 자극에 대한 비-선택적인 행동(NSA)이 집중부족행동장애 (ADHD)의 동물 모델로 사용되었다(Aspide et al., *Behav. Brain Res.* P5(1):23-33, 1998). 이와 같이 유전적으로 변경된 동물들은 정상 동물에 비하여 짧은 사육 기간을 갖는 경향이 증가되는 것을 보여준다. L-NAME 을 10 mg/kg 로 주입하면 사육 기간이 증가된다. 유사하게, 보다 신경적으로 선택적인 7-NTNA를 사용하는 것은 빠른 투여(i.p.) 후에 사육 기간의 증가를 가져오는 반면에 단일 방출 투여 또는 늦은 다중 방출 투여는(s.c., DMSO) 반대의 효과를 가져온다. 따라서 본 발명의 화합물은 ADHD의 치료에 효과적이다.
- [0214] 정신병
- [0215] 페니실린 (PCP)은 비-경쟁적인 NMDA 채널 블록커로 인간 및 포유류에서 정신병과 관련된 행동 사이드 효과를 가져온다. 정신병의 두 가지 동물 모델에서 nNOS 선택적인 저해제 AR-R1 7477 는 청각반응놀람(acoustic response startle)의 선택적 저해에서 PCP-유도된 하이퍼로코모션(hyperlocomotion)및 PCP-유도된 결손에 대항한다(Johansson et al., *Pharmacol Toxicol.* 84(5):226-33, 1999). 이와 같은 결과들은 정신병에 nNOS 가 개입함을 알려준다. 따라서 본 발명의 화합물을 병을 앓는 개개인에게 투여하는 것은 이것 또는 연관된 질병 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- [0216] 두부손상(head trauma)
- [0217] 발작과 평행한 두부손상(head trauma)을 가진 환자의 신경학적인 손상의 메커니즘은 다량의 글루타메이트의 방출로부터 엑시토독식(excitotoxic) 칼슘 유입과 관련되고 미토콘드리아 기능장애 및 염증으로부터 생성되는 산화 스트레스 및 자유 라디칼과 관련된다(*Drug & Market Development* 9(3):60-63, 1998). 7-NI 및 3-브로모-7-니트로인다졸과 같은 산화질소 신타아제 저해제로 처리된 동물은 실험적인 두부손상(TBI) 후에 신경학적인 결합의 성장을 보여준다.(Mesenge et al., *J. Neurotrauma* 13:209-14, 1996). 따라서 본 발명의 화합물을 병을 앓는 개개인에게 투여하는 것은 두부 손상으로 신경학적인 손상의 치료에 유용할 수 있다.

[0218] 저체온증 심장정지(Hypothermic Cardiac Arrest)

[0219] 저체온증 심장정지(HCA)는 혈류가 방해되는 동안 뇌가 손상에 민감할 때 심장수술동안 좌골신경 손상으로부터 보호하도록 사용되는 기법이다. 다양한 신경보호적인 제제들이 HCA동안 보조적으로 사용되고 HCA 동안 산화질소의 생산의 저해는 신경적 기능의 향상되는 결과를 예측할 수 있다. 이것은 글루타메이트 엑시토크시티가 HCA-유도된 신경적인 손상(Redmond et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 107:776-87, 1994; Redmond et al., *Ann. Thorac. Surg.* 59:579-84, 1995)에서 역할을 하고 NO가 글루타메이트 엑시토크시티를 중개한다는 것을(Dawson 및 Snyder, *J. Neurosci.* 14:5147-59, 1994)보여주는 선행 연구에 기초한다. 32마리의 개를 18° C의 HCA 에서 2 시간 동안 방치한 연구에서, 신경 NOS 저해제는 대뇌 NO 생산을 감소시키고 신경 세포괴사(neuronal necrosis)를 현저하게 감소시키고 통폐수단들에 우월한 신경적 기능을 가져온다는 것이 알려졌다(Tseng et al., *Ann. Thorac. Surg.* 67:65-71, 1999). 본 발명의 화합물의 투여는 심장 수술동안 좌골신경 손상으로부터 환자들을 보호하는데 또한 유용할 수 있다.

[0220] 신경독성 및 신경퇴화적 질병(Neurotoxicity 및 Neurodegenerative Diseases)

[0221] 미토콘드리아 기능장애, 글루타메이트 엑시토크시티 및 자유라디칼 유도된 산화적인 손상은 근위축측경화증(amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 파킨슨 병(Parkinson's disease) (PD), 알츠하이머 병(Alzheimer's disease) (AD), 및 헌팅톤 병(Huntington's disease) (HD)을 포함하는 다양한 신경적인 질병의 병인론의 근본이 되고(Schulz et al., *Mol. Cell. Biochem.* 174(1-2):193-197, 1997; Beal, *Ann. Neurol.* 38:357-366, 1995) NO는 이러한 메커니즘의 최초 매개체이다. 예를 들어, 7-NI 및 L-NAME과 같은 NOS 저해제가 N-메틸-D-아스파르트레이트 및 연관된 흥분성 아미노산에 의해 유도되는 신경독성을 방해한다는 것이 Dawson et al., in PNAS 88(14):6368-6371, 1991에 기술되었다.

[0222] (a) 파킨슨 병(Parkinson's Disease)

[0223] 일반적으로 파킨슨 병의 동물 모델에 사용되는 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(MPTP)에서 NO가 중요한 역할을 한다는 연구가 알려졌다. (Matthews et al., *Neurobiology of Disease* 4:114-121, 1997). MPTP는 MAO-B에 의해 MPP+로 전환되고 도파민 수송체에 의하여 신경학적 사망을 초래하는 nNOS의 일련의 활성을 가진 신경을 포함하는 도파민의 미토콘드리아로 재빨리 흡수된다. eNOS 유전자는 아닌, nNOS 유전자가 결여된 돌연변이 쥐는 선조체(striatum) 내에 MPP+를 주입한 후 흑백체에서 장애가 감소한다. 영장류의 연구에서 7-NI는 MPTP 공격 후에 충분한 신경보호적이고 항파킨슨적인 효과에 영향을 미친다(Hantraye et al., *Nature Med.* 2:1017-1021, 1996). 비특이성의 저해제L-NAME (T.S. Smith et al. *Neuroreport* 1994, 5, 2598-2600)도 같다.

[0224] (b)알츠하이머 병(Alzheimer's Disease) (AD)

[0225] AD의 병리학은 활성 마이크로글리아(microglia) 및 아스트로사이트(astrocytes)로 침투된 β -아밀로이드 플라크(β -amyloid plaques)와 연관되었다. 배양된 쥐 마이크로글리아(microglia)가 베타-아밀로이드에 노출되면 특히 감마-인터페론의 존재 하에 산화질소로부터 현저한 마이크로글리아의 방출이 있다(Goodwin et al., *Brain Research* 692(1-2):207-214, 1995). 피질 신경 배양에 있어서, 산화 질소 신타아제 저해제들의 처리는 인간 베타-아밀로이드에 의해 유도되는 독성에 대한 신경보호를 제공한다(Resink et al., *Neurosci. Abstr.* 21:1010, 1995). 신경퇴화적인 장애에서 엑시토크시티(excitotoxicity)에 대한 글루타메이트 가설과 일치하여 약한 NMDA 길항제 아만타딘(amantadine)이 PD 환자의 예상 수명을 증가시킨다 (Uitti et al., *Neurology* 46(6):1551-6, 1996). 선행적으로, 바스큘라-(vascular-) 또는 알츠하이머-타입 디멘티아(dementia)를 가진 환자들의 플라세보-통제(placebo-controlled) 연구에서 NMDA 길항제 메만틴(memantine)이 노인병 환자 스코어에 대한 향상된 임상적인 총체적 효과의 변화 및 행동 비율 크기와 연관이 있다(Winblad 및 Poritis, *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 14:135-46, 1999).

[0226] (c) 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis)

[0227] 근위축성 측삭 경화증(ALS)은 선택적인 운동신경 사망으로 특징되는 치명적인 신경퇴화적 질병이다. 축적된 증거들은 ALS의 병리학이 글루타메이트 수송체를 통한 글루타메이트의 불충분한 제거이고, 척추 운동신경 내에서 Ca^{2+} -침투성 AMPA 수용체들의 구체적인 분배는 글루타메이트-유도된 신경독성을 나타낸다는 것을 제시한다. 증가된 nNOS 면역 활성은 ALS 환자의 척추 코드 및 (Sasaki et al., *Acta Neuropathol. (Berl)* 101(4):351-7, 2001)글리알 세포(glial cells) (Anneser et al., *Exp. Neurol.* 171(2):418-21, 2001)에서 관찰되고 NO가 ALS

병리학에서 중요한 요소라는 것을 의미한다.

(d) 헌팅톤 병(Huntington's Disease)

Htt 단백질내의 변성으로부터 일어나는 헌팅톤 병(HD)의 병리학은 엑시토크시티(excitotoxicity), 산화 스트레스 및 아포프토시스(apoptosis)와 연관되었고 모두 과량의 NO가 작용한다(Peterson et al., *Exp. Neurol.* 157:1-18, 1999). 산화적인 손해는 에너지 신진 대사에 있어서 주요한 결함의 하나이고 엑시토크신 및 미토콘드리아 저해제의 주입 후에 HD 모델에 존재한다(A. Petersen et al., *Exp. Neurol.* 157:1-18, 1999). 이와 같은 미토콘드리아 기능장애는 HD에서 선택적이고 공격적인 신경 손실과 연관된다(Brown et al., *Ann. Neurol.* 41:646-653, 1997). NO는 직접적으로 미토콘드리아 호흡 체인 복합체 N을 손상시킨다(Calabrese et al., *Neurochem. Res.* 25:1215-41, 2000). 가로무늬근 매개 척추 뉴런은 HD에서 운동 신경 기능장애가 일어나는데 첫 번째 목표물로 나타난다.

하이퍼포스포릴레이션(hyperphosphorylation) 및 NMDA 수용체의 활성화는 이와 같은 뉴런에서 운동신경 기능장애의 발생에 있어서 관여한다. NMDA 길항제 아만타딘(amantadine)이 HD내의 무도병 운동장애(choreiform dyskinesias)를 향상시킨다는 임상학적인 보고가 있다(Verhagen Metman et al., *Neurology* 59:694-699, 2002). 신경 독성을 매개하는 NMDA내의 nNOS의 역할에서 nNOS 저해제들, 특히 혼합된 nNOS/NMDA, 또는 nNOS와 약물의 조합 및 NMDA 활성화가 HD의 효과 및/또는 진행을 개선하는데 유용하다. 예를 들어, 7-니트로인다졸로 쥐들을 선 처리하면 헌팅톤 병을 일으킬 수 있는 말로네이트의 스트레오탁식(streptotoxic) 주입에 의해 유발된 가로무늬근 외상을 감소시킨다.(Hobbs et al., *Ann. Rev. Pharm. Tox.* 39:191-220, 1999). 인간 변성된 htt 엑손을(human mutated htt exon1)을 표현하는 HD의 R6/1 이식유전자 쥐 모델에서 116 CAG를 반복하고, 11, 19 및 35 주의 쥐들은 과산화 디스무타아제(superoxide dismutase (SOD))의 정상 레벨을 가진 지질 과산화에서 11주에 야생 타입(WT) 쥐와 유사하게 공격적인 증가를 보였다; 19주에서 최대 레벨은 WT 쥐에서 관찰된 값보다 높고 병 진행의 초기 상태에 대응하고; 및 마지막으로 35주에서 감소하는 레벨은 WT 쥐에서 관찰된 값보다 낮다(Perez-Sevriano et al., *Brain Res.* 951 :36-42, 2002). SOD 활성화의 증가는 보충적인 신경보호 메커니즘에 영향을 주고 실패한 보호 메커니즘에 대응하여 35주에 레벨을 감소시킨다. SOD 레벨과 공존하여, 칼슘 의존적인 NOS 레벨은 11주의 WT 및 R6/1 쥐들에서 동일하나 WT 제어쥐와 비교하여 19주에 명백하게 증가하고 35주에 감소한다. nNOS 발현의 레벨 또한 19주에 제어에 대하여 극적으로 증가하지만 35주에 명백하게 감소한다. 질병이 진행되는 동안 eNOS 발현의 레벨이나 iNOS 단백질에 있어서 명백한 차이가 관찰되지 않았다. 진행적인 질병의 페노타입 발현(phenotypic expression)은 증가된 무게 손실, 발 좌기 행동 및 수평적으로 수직적인 운동에 의해 측정된 바와 같이 NOS 활성화 및 nNOS 발현의 변화와 연관되었다. 마지막으로 R6/2 이식유전자 HD 쥐들 및 WT 쥐들에의 L-NAME의 투여는 10 mg/kg 투여에서 좌기 행동의 향상된 레벨을 보여줬고 제어와 유사하며 500 mg/kg의 가장 높은 투여량에서 악화되었다(Deckel et al., *Brain Res.* 919 (1):70-81, 2001). HD 쥐들에서 무게 증가에 있어서의 향상은 또한 10 mg/kg 투여에서 명백하지만, 제어에 대하여 L-NAME의 높은 투여 레벨에서 감소하였다. 이러한 결과는 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 NOS 저해제의 적절한 투여는 HD의 치료에 유익함을 보여준다.

(e) 다발 경화증(Multiple Sclerosis) (MS)

MS는 사이토킨 및 다른 염증성 중개체들이 개입된 CNS의 염증성 말이집탈락병이다. 다양한 연구들이 NO 및 그것의 활성적인 유도체 퍼옥시니트릴이 MS의 병리학에 관련되었음을 제시한다(Acar et al., *J. Neurol.* 250(5):588-92, 2003; Calabrese et al., *Neurochem. Res.* 28(9): 1321-8, 2003). 실험적인 자동면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis)에서, MS 및 nNOS 모델 레벨이 EAE 쥐의 척추 코드에서 조금 증가하고 7-니트로인다졸의 처리는 EAE 마비에 있어서 명백한 지연을 가져온다(Shin, *J. Vet. Sci.* 2(3): 195-9, 2001).

(f) 메타암페타민-유도된 신경독성(Methamphetamine-Induced Neurotoxicity)

메타암페타민은 생체내에서 도파민 신경 말단을 파괴에 의한 신경독성이다. 메타암페타민-유도된 신경독성이 생체 외(Sheng et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 801:174-186, 1996) 및 생체 내 동물모델(Itzhak et al., *Neuroreport* 11(13):2943-6, 2000)에서 NOS 저해제 처리에 의하여 감소한다. 유사하게 nNOS 선택적인 저해제(AR-17477AR, at 5 mg/kg s.c 쥐에서)는 메타암페타민-유도된 쥐 뇌에 있는 뉴로필라멘트 단백질 NF68의 손실을 막을 수 있고 가로무늬 도파민 및 호모바닐릭 산(homovanillic acid)(HVA)의 손실을 막을 수 있다(Sanchez et al., *J. Neurochem.* 85(2):515- 524, 2003).

본 발명의 화합물을 단독으로 또는 다른 치료적인 제제 예를 들어, an NMDA 길항제와 같은 것과의 조합의 투여

는 본원에 기술된 신경퇴화적인 질병의 보호 또는 치료에 있어서 유용할 수 있다. 더욱이 본 발명의 화합물은 신경보호 접근을 사용한 표준적인 분석으로 테스트될 수 있다 (예를 들어, *Am. J. Physiol.* 268:R286, 1995).

- [0236] 화학적 의존성 및 약물 중독(Chemical Dependencies 및 Drug Addictions)(예를 들어, 약, 술 및 니코틴)
- [0237] 약물-유도된 보상 및 의존의 과정에 있어서 주요 단계는 메솔림빅 도파민성 신경(mesolimbic dopaminergic neurons)으로부터 도파민 방출의 조절이다.
- [0238] (a) 코카인 중독
- [0239] 정맥 주사를 통한 자기-투여 자극에 의존하는 동물들에 대한 연구가 알려졌고 도파민이 그들의 보상 효과에 중요하다는 것이 알려졌다. 최근에 NO를 포함하는 뉴런들은 가로무늬근 및 배 표피 영역에서 도파민과 상호-배치되고 NO가 자극-유도된 도파민(DA) 방출을 조절할 수 있다는 것이 알려졌다. 도파민 D1 수용체 길항제의 투여는 NOS 활성의 표시인, 가로무늬근 NADPH-디아포라제 스테이닝(straital NADPH-diaphorase staining)의 레벨을 감소시키고 D2 길항제는 반대 효과를 가져온다. L-아르기닌, NOS의 물질은 또한 DA 완화의 잠재적인 조절기이다. 또한 다양한 NO-형성 체제는 DA 유입을 증가시키거나 생체외적으로 및 생체 내적으로 재흡수를 저해한다. L-NAME은 자기-투여 자극량을 감소시키고 성공적인 코카인 주입의 중간-반응 시간을 증가시킴으로써 명백하게 코카인 강화를 변경시키는 것으로 알려졌다. (Pudlak 및 Bozarth, *Soc. Neurosci. Abs.* 22:703, 1996). 이것은 NOS 저해제가 코카인 중독의 치료에 유용하다는 것을 알려준다.
- [0240] (b) 모폴린/오피오이드 유도된 내성 및 위축 증후(Morphine/Opioid induced tolerance 및 withdrawal symptoms)
- [0241] 성숙한 동물 및 유아 동물에서 오피오이드 의존에 있어서 NMDA 및 NO 경로의 역할을 지지하는 많은 증거가 있다. 모르핀 설레이트가 주입된 성숙하거나 갓 태어난 소는 날트렉손(naltrexone)으로 침전 후에 행동 위축을 가져왔다. 날트렉손 초기화 후의 위축 증후는 7-NI or L-NAME 와 같은 NOS 저해제의 투여 후에 감소하였다(Zhu 및 Barr, *Psychopharmacology* 150(3):325-336, 2000). 관련된 연구에서, 더 nNOS 선택적인 저해제 7-NI는 덜 선택적인 화합물에 대하여 더 모르핀 유도된 씹기(mastication), 침분비(salivation) 및 생식 효과(enital effects)를 포함하는 위축 증후를 감소시킨다는 것을 보여줬다(Vaupel et al., *Psychopharmacology (Berl.)* 118(4):361-8, 1995).
- [0242] (c) 에탄올 내성 및 의존성(에탄올 Tolerance 및 Dependence)
- [0243] 알콜 의존성에 영향을 주는 요소 사이에서, 에탄올 내성은 다량의 음주를 선호하기 때문에 중요하다(Le 및 Kiianmaa, *Psychopharmacology (Berl.)* 94:479-483, 1988). 쥐 실험에서, 에탄올 내성은 운동 부조증(incoordination)과 저체온증(hypothermia)을 빨리 증가시키고 1- NI 의 i.c.v 투여(대뇌 에탄올 농도의 변화 없이)에 의하여 막을 수 있음이 알려졌다(Wazlawik 및 Morato, *Brain Res. Bull.* 57(2): 165-70, 2002). 다른 연구에서, L-NAME 에 의한 NOS 저해(Rezvani et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 50:265-270, 1995)또는 nNOS 안티센스(antisense)i.c.v. 주입(Naassila et. al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67:629- 36, 2000)에 의해 이와 같은 동물에서 에탄올 소비가 감소한다.
- [0244] 본 발명의 화합물, 예를 들어, NMDA 길항제를 단독 또는 다른 치료적 제제와 조합하여 투여하는 것은 화학적 의존성 및 약물 중독의 치료에 유용하다.
- [0245] 간질(Epilepsy)
- [0246] Co-administration of with , 카바마제핀(carbamazepine)과 같은 임의의 안티콘볼센트(anticonvulsants)와 7-NI의 상호-투여는 로토-로드 수행(ROTO-rod performance)을 변경하지 않는 온도에서 쥐에서 아미그달라-유도된 졸도(amygdala-kindled seizures)에 대하여 상호상승적인 보호 효과를 보여준다(Borowicz et al., *Epilepsia* 41(9):112-8, 2000). 그러므로 본 발명의 화합물과 같은 NOS 저해제 단독 또는 예를 들어, 항간질제와 같은 다른 치료적 제제와의 조합은 간질 또는 유사한 장애의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 조합에 있어서 유용한 항간질제는 카바마제핀(carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin), 라모트리진(lamotrigine), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 페닐로인, 토피라메이트(topiramate) 및 발프로에이트(valproate)를 포함한다.

[0247] 당뇨병 신경병증(Diabetic Nephropathy)

[0248] NO 부산물의 소변 배출은 스트렙토조토신(streptozotocin) 처리 후의 당뇨병 쥐에서 증가되고 증가된 NO 합성은 당뇨 사구체 초여과(diabetic glomerular hyperfiltration)에 개입된다. 신경 이소폼 nNOS는 헨레 루프(loop of Henle) 및 신장의 무클라 텐사(mucula densa)에서 발현되고 7-NI를 사용한 이 이소폼의 저해제는 콩팥 소동맥압 및 소동맥 혈류에 영향을 주지 않고 사구체의 여과를 줄인다 (Sigmon et al., Gen. Pharmacol. 34(2):95- 100, 2000). 비-선택적인 NOS 저해제 L-NAME 및 nNOS 선택적인 7-NI는 당뇨 동물에서 콩팥 초여과를 정상화 한다(Ito et al., J. Lab Clin. Med. 138(3): 177- 185, 2001). 그러므로, 본 발명의 화합물의 투여는 당뇨병 신경병증의 치료에 유용할 수 있다.

[0249] 약물 과다 두통(Medication Overuse Headache)

[0250] 약물 과다 두통(MOH)은 혼합된 진통제, 오피오이드, 바르비투레이트(barbiturates), 아스피린, NSAIDS, 카페인 및 트립탄의 과다 사용에 관련되는 흔한 문제로, 이러한 유형의 약물의 유용성을 제한시킨다(Diener and Limmroth. Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurol. 2004: 3, 475-483). 이는 일반적으로, 한 달에 15일 이상 지속되는 두통으로 정의된다 (Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders (2nd Ed). Cephalalgia 2004: 24 (Supple.1); 9-160). 편두통 또는 긴장 타입 두통에 대한 환자의 급성 치료는 두통 악화, 매일 증가하는 두통 의 위험을 증가시키거나 급성 약물이 초과적으로 취해지는 경우, 다루기 힘든 치료가 될 수 있다 (Zeeberg et. al. Cephalalgia 2006: 26, 1192-1198). MOH 환자들은 일반적으로 약물 남용 동안 예방 약물에 대하여 반응하지 않는다. 최근, MOH에 대한 선택적 치료는 약물을 단절하는데, 이는 종종 메스꺼움, 구토 및 수면 장애와 같은 금단 증상과 연관된다. 2달 동안 약물을 중단한 MOH로부터 고통받는 편두통 또는 긴장 타입 두통 환자가 두통 빈도(45%)가 감소되는 반면, 많은 환자들은 변화가 없고 (48%), 뒤따르는 금단 또는 두통의 악화를 갖는다 (Zeeberg et. al. Cephalalgia 2006: 26, 1192-1198). 따라서, MOH로부터 고통받는 환자들에 대한 많은 채워지지 않은 요구가 존재한다.

[0251] 증가하는 두통 빈도, 두통 영역의 팽창 및 피부 이질통의 증가와 같은 특정 MOH의 특징은 삼차 통증 경로 및 페리악큐덕털 그레이 영역(periaqueductal grey area)의 약물-유도된 중추성 민감화의 결과를 가져온다고 알려져 있다(Waeber and Moskowitz. Therapeutic implications of central 및 peripheral neurologic mechanisms in migraine. Neurology: 2003, 61(Suppl. 4); S9-20).

[0252] 정신흥분제에 대한 행동 민감화가 유사하고, 두통 약물의 반복적인 투여(예를 들어, 트립탄)는 두통을 치료하는데 사용된 서로 다른 약물 사이에서 교차-민감화된다. 시냅스 가소성(synaptic plasticity)의 변화는 세포 내 칼슘 및 산화 질소 레벨의 변화에 개입한다. 만성 두통, 편두통 및 MOH로부터 고통받는 환자들은 혈소판 질산 레벨이 증가된 레벨을 나타낸다. 따라서 MOH에서 민감화의 증가는 CNS 내의 NO 및 칼슘 레벨을 변화시켜 증개될 수 있다(Sarchielli et. al. Nitric oxide pathway, Ca²⁺, and cerotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache. Cephalalgia 1999: 19; 810-816). nNOS에 의해 매개화된 중추성 민감화의 증가를 고려할 때(Cizkova et. al. Brain. Res. Bull. 2002; 58(2): 161-171, Choi et. al. J. Neurol. Sci. 1996; 138(1-2): 14-20, 보통, 본 발명의 화합물들과 같은 뉴런의 산화 질소 신타아제 저해제들이 다른 두통 약물에 수반되어 사용되면 MOH의 예방 및 치료에 유용할 것으로 예견된다. 또한, nNOS 저해제들에 의한 CTTH 및 편두통 치료 모두가 MOH를 발달시키지 않을 것으로 예견된다.

[0253] 위장질환들

[0254] nNOS는 작은 창자 내의 총 NOS의 90% 이상을 차지한다. 비록 iNOS는 존재하기는 하지만, 총 NOS 활성의 10% 미만을 차지하고 eNOS는 장내에서 본질적으로 검출되지 않는다(Qu XW et. al. Type I 산화질소 신타아제 (NOS)는 쥐 작은 창자에서 현저한 NOS이다. Regulation by platelet-activating factor. Biochim Biophys Acta 1999; 1451: 211-217). nNOS의 주요 기능은 신경 시스템의 NANC 요소들에서 신경 신호 이송을 통한 장 운동성을 조절하는 것으로 알려져 있다. NO는 낮은 식도, 유문, Oddi의 괄약근 및 항문에서 괄약근의 근육 긴장(muscle tone)을 조절한다. NO는 또한 안저의 조절 반사 및 장의 연동 반사를 조절한다. NOS 저해제들은 위 배출 및 대장 통과를 지연시키는 것으로 알려져있다(T. Takahashi J. Gastroenterol. 2003;38(5):421-30). 따라서 nNOS 저해제들은 GI 질환들에서 치료에 도움이 될 수 있고 위 배출 또는 대장 통과의 지연으로부터 이익을 얻을 수

있다. 덩핑 증후군은 위에서 음식이 너무 빨리 비워지는 것으로, 작은 창자를 소화되지 않은 음식으로 채워 작은 창자 내의 영양분의 효과적인 흡수를 충분히 허용하지 않고, 위 절제술 이후에 종종 관찰된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 투여는 덩핑 증후군과 같은 위장 질환들의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 다른 과민성 대장 증후군의 치료에 사용될 수 있다.

[0255] *내장 통증(Visceral Pain)*

[0256] 내장 통증은 가장 흔한 형태의 통증이고 치료하기에 가장 어려운 통증 중의 하나이다. 내장 통증은 몸 통증과 구별되고 일반적으로 신체의 내부 공동 또는 기관들로부터 유래하는 통증으로 개시되어 있고, 다섯개의 주요한 임상 및 감각적인 특징을 갖는다: (1) 그것은 모든 내장 기관(예를 들어, 간, 신장, 폐)으로부터 유발되지 않는다; (2) 그것을 항상 내장 부상에 연관되지는 않는다(예를 들어, 장을 절개하는 것은 통증을 유발하지 않는다); (3) 그것은 확산된다; (4) 그것은 다른 부위들에 적용된다; 및 (5) 그것은 다른 자율신경계 및 운동신경계(예를 들어, 구토, 신산통(renal colic)으로부터의 하부-등 근육 긴장)에 적용될 수 있다(Lancet 353, 2145-48, 1999). 몇몇의 이론들이 내장 통증의 메커니즘에 대하여 제안되었다. 첫 번째 이론에서, 내장은 분리된 뉴런의 종류에 의해 자극되고, 하나는 자율신경 조절에 관련하고 다른 하나는 통증과 같은 감각 현상에 관련한다. 두 번째 이론은 낮은 주파수들(정상 조절 신호) 또는 활성화(activation)의 고 주파수들에서 반응하는 감각 수용체의 단일 균일종을 제안한다. 그러나, 연구들은 내장이 두 종류의 통각 감각 수용체들에 의해 자극된다는 것을 알려준다: 높은 임계값(심장, 혈관, 폐, 기도, 식도, 쓸개 시스템, 소장, 대장, 요관, 방광, 및 자궁에서 발견되는 대부분의 기계적인 수용체들로, 유해 자극에 의해 활성화된다) 및 유해 자극에 반응하는 낮은 임계값 강도 코딩(intensity coding) 수용체들(심장, 식도, 대장, 방광, 및 정소). 그러나, 다른 이론은 자극에 보통 반응하지 않는(침묵 통각수용기) 구심성 신경 섬 유들(afferent fibres)의 요소들이 염증 동안 활성화되거나 민감화될 수 있다는 것을 제안한다(Trends Neurosci. 15, 374-78, 1992). 한번 민감화되면 이러한 통각수용기들은 내부 기관에서 보통 발생하는 위험하지 않은 자극에 반응하여 척추 코드에 대한 수렴 주입(input)의 배리지(barrage)를 강화시키고 순차적으로 말초 주입의 효과를 증폭시키는 중심 메커니즘을 트리거링(triggering) 한다.

[0257] 내장 통증은 종양, 감염, 또는 부상으로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 내장 통증은 내부 기관의 질병 또는 부상으로부터 발생하는데, 신체의 다른 부위에 대한 통증에 관련된다. 본 발명의 화합물들은 예를 들어, 과민성 대장 증후군, 염증성 대장 증후군, 췌장염, 결주머니염(diverticulitis), 크론병, 복막염, 심장막염, 간염, 충수염, 대장염, 담낭염, 위장자염, 자궁내막증, 월경통, 간질성 방광염, 전립샘염, 흉막염, 상부 위장 소화불량, 신산통, 또는 쓸개급증통에 2차적인 내장 통증; 간, 신장, 난소, 자궁, 방광, 장, 위, 식도, 십이지장, 장, 대장, 지라, 이자, 충수, 심장, 또는 복막의 질병에 이차적인 내장 통증; 종양 또는 부상에 의한 내장 통증 또는 감염에 의한 내장 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법들에 의해 치료된 내장 통증은 염증성 또는 비염증성일 수 있다.

[0258] 내장 통증 모델들 및 분석들은 관련 분야에 알려져 있다(예를 들어, Bourdu et al., *Gastroenterology* 128:1996-2008, 2005; Vera-Portocarrero et al., *Gastroenterology* 130:2155-2164, 2006; 및 Sparmann et al., *Gastroenterology* 112:1664-1672, 1997).

[0259] *조합 화합물 및 그들의 사용(Combination formulations, 및 Uses Thereof)*

[0260] 상술한 화합물들에 더하여, 본 발명의 하나 이상의 화합물이 다른 치료적인 제제들과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 하나 이상의 화합물이 다른 NOS 저해제와 혼합될 수 있다. 본 발명의 목적에 유용한 예시적인 저해제들은 제한 없이 미국등록특허 제 6,235,747호; 미국특허출원 제. 09/127,158, 09/325,480, 09/403,177, 09/802,086, 09/826,132, 09/740,385, 09/381,887, 10/476,958, 10/483,140, 10/484,960, 10/678,369, 10/819,853, 10/938,891호; 국제 공개 공보. WO 97/36871, WO 98/24766, WO 98/34919, WO 99/10339, WO 99/11620, 및 WO 99/62883에 기술된 것을 포함한다.

[0261] 다른 실시예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 항 부정맥성 제제(antiarrhythmic agent)와 혼합될 수 있다. 예시적인 항 부정맥성 제제는 제한 없이 리도카인(lidocaine) 및 믹실레틴(mixiletine)을 포함한다.

[0262] GABA-B 효능제, 알파-2-아드레너직 수용체(alpha-2-adrenergic 수용체) 효능제, 콜레시스토키닌

(cholecystokinin) 길항제, 5HT_{1B/1D} 효능제, 또는 CGRP 길항제는 본원 발명의 하나 이상의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 알파-2-아드레너직 수용체의 비-제한적인 실시예들은 클로니딘(clonidine), 로펙시딘(lofexidine) 및 프로판올올(프로판olol)을 포함한다. 콜레시스토키닌 길항제의 비-제한적인 실시예들은 L-365,260; CI-988; LY262691; S0509, 또는 미국등록특허 제 5,618,811에 기술된 바와 같다. 5HT_{1B/1D} 효능제의 비-제한적인 실시예들은 본 발명의 화합물의 조합에 사용될 수 있고 디하이드로에고타민(dehydroegotamine), 엘레트립탄(eletriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 수마트립탄(sumatriptan), 또는 졸미트립탄(zolmitriptan)을 포함한다. 본 발명의 화합물과의 조합에 사용될 수 있는 CGRP 길항제의 비-제한적인 실시예들은 국제공개공보 WO9709046에 기술된 퀴닌 아날로그(quinine analogues), 국제공개공보 WO0132648, WO0132649, WO9811128, WO9809630, WO9856779, WO0018764에 기술된 비-펩티드(non-peptide) 길항제 또는 SB-(+)- 273779 또는 BIBN-4096BS과 같은 길항제를 포함한다.

[0263] NK₁ 수용체 길항제로도 알려진 P 물질(substance P) 길항제는 본 발명의 하나 이상의 화합물과의 조합에 유용하다. 본 발명의 목적에 유용한 예시적인 저해제는 제한 없이 미국특허출원 제 3,862,114, 3,912,711, 4,472,305, 4,481,139, 4,680,283, 4,839,465, 5,102,667, 5,162,339, 5,164,372, 5,166,136, 5,232,929, 5,242,944, 5,300,648, 5,310,743, 5,338,845, 5,340,822, 5,378,803, 5,410,019, 5,411,971, 5,420,297, 5,422,354, 5,446,052, 5,451,586, 5,525,712, 5,527,811, 5,536,737, 5,541,195, 5,594,022, 5,561,113, 5,576,317, 5,604,247, 5,624,950, 및 5,635,510; 국제공개공보 WO 90/05525, WO 91/09844, WO 91/12266, WO 92/06079, WO 92/12151, WO 92/15585, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 92/22569, WO 93/00330, WO 93/00331, WO 93/01159, WO 93/01160, WO 93/01165, WO 93/01169, WO 93/01170, WO 93/06099, WO 93/10073, WO 93/14084, WO 93/19064, WO 93/21155, WO 94/04496, WO 94/08997, WO 94/29309, WO 95/11895, WO 95/14017, WO 97/19942, WO 97/24356, WO 97/38692, WO 98/02158, 및 WO 98/07694; 유럽 특허 출원 제 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456, 및 591040에 기술된 화합물들이다.

[0264] 본 발명의 화합물과의 조합에 사용될 수 있는 적절한 항우울제 제제의 종류는 제한 없이 노르에피네프린 재흡수(norepinephrine reuptake) 저해제, 선택적인 세로토닌 재흡수(serotonin re-uptake) 저해제(SSRIs), 선택적인 노르아드레날린/노르에피네프린(noradrenaline/norepinephrine) 재흡수 저해제(NARIs), 모노아민 옥시다제 저해제(MAOs), 모노아민 옥시다제의 가역적인 저해제(RIMAs), 이중 세로토닌/노르아드레날린(serotonin/noradrenaline) 재흡수 저해제(SNRIs), α-아드레노리셉터(α-adrenoreceptor) 길항제, 노르아드레너직(noradrenergic) 및 구체적인 세로토닌적 항우울제(specific serotonergic 항우울제들)(NaSSAs) 및 아типICAL 항우울제(atypical 항우울제들)를 포함한다.

[0265] 노르에피네프린 재흡수 저해제의 비-제한적인 실시예들은 터셔리 아민 트리시클릭(tertiary amine tricyclics) 및 세컨더리 아민 트리시클릭(secondary amine tricyclics)를 포함하고, 예를 들어, 아디나졸람(adinazolam), 아미넵틴(amineptine), 아미트립틸린(amitriptyline), 아목사핀(amoxapine), 뷰트립틸린(butriptiline), 클로미프라민(clomipramine), 데멕시프틸린(demexiptiline), 데스메틸아미트립틸린, 데시프라민(desipramine), 디벤제핀(dibenzepin), 디메타크린(dimetacrine), 독세핀(doxepin), 도티에핀(dothiepin), 페목세틴(femoxetine), 플루아시진(flucizine), 이미프라민(imipramine), 이미프라민 옥사이드(imipramine oxide), 이프린돌(ipindole), 로페프라민(lofepramine), 마프로틸린(maprotiline), 멜리트라센(melitracen), 메타프라민(metapramine), 노르클로리프라민(norclolipramine), 노트립틸린(nortryptiline), 녹시프틸린(noxtiptilin), 오피프라몰(opipramol), 펄라핀(perlapine), 피조티펜(pizotifen), 피조틸린(pizotiline), 프로피제핀(propizepine), 프로트립틸린, 퀴누프라민(quinupramine), 티아넵틴(tianeptine), 트리미프라민(trimipramine), 트리미프라민아밀트립틸린옥사이드, 및 그들의 약학적으로 허용되는 염들을 포함한다.

[0266] 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제의 비-제한적인 실시예들은 예를 들어, 플루오세틴(fluxetine), 플루복사민(fluxoxamine), 파록세틴(paroxetine), 및 세르트랄린(sertraline) 및 그들의 약학적으로 허용되는 염들을 포함한다.

[0267] 선택적인 노르아드레날린/노르에피네프린 재흡수 저해제들의 비-제한적인 실시예들은 예를 들어, 아토목세틴(atomoxetine), 부프로피온(bupropion); 레복세틴(reboxetine), 및 토목세틴(tomoxetine)을 포함한다.

[0268] 선택적인 모노아민 옥시다제 저해제의 비-제한적인 실시예들은 예를 들어, 이소카르복사지드(isocarboxazid),

페네진(phenezine), 트라닐사이프로민 및 셀레질린(selegiline) 및 그들의 약학적으로 허용되는 염들을 포함한다. 본 발명의 조합에 유용한 다른 모노아민 옥시다제 저해제는 클로지린, 시목사톤(cimoxatone), 베프록사톤(befloxatone), 브로파로민(brofaromine), 바지나프린(bazinaprine), BW-616U (Burroughs Wellcome), BW-1370U87 (Burroughs Wellcome), CS-722 (RS-722) (Sankyo), E-2011 (Eisai), 하르민(harmine), 하르말린(harmaline), 모클로베미드(moclobemide), PharmaProjects 3975 (Hoechst), RO 41-1049 (Roche), RS-8359 (Sankyo), T-794 (Tanabe Seiyaku), 톨록사톤(toloxatone), K-Y 1349 (Kalir 및 Youdim), LY-51641 (Lilly), LY-121768 (Lilly), M&B 9303 (May & Baker), MDL 72394 (Marion Merrell), MDL 72392 (Marion Merrell), 세클로레민(sercloremin), 및 MO 1671, 및 그들의 약학적으로 허용되는 염들을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 모노아민 옥시다제의 적절한 가역적 저해제는 예를 들어, 모클로베미드(moclobemide) 및 그들의 약학적으로 허용되는 염들을 포함한다.

[0269] 이중 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 블로커의 비-제한적인 실시예들은 예를 들어, 돌로세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 네파조돈(nefazodone), 및 벤라팍신(venlafaxine)을 포함한다.

[0270] 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 다른 항우울제의 비-제한적인 예들은 아디나졸람(adinazolam), 알라프로클레이트(alaproclate), 아미넵틴(amineptine), 아미트립틸린/클로디아제진폭사이드 조합(amitriptiline/chlordiazepoxide combination), 아티파메졸(atipamezole), 아자미안세린(azamianserin), 바지나프린(bazinaprine), 베퓨랄린(befuraline), 비페멜란(bifemelane), 비노달린(binodaline), 비페나몰(bipenamol), 브로파로민(brofaromine), 카록사존(caroxazone), 세리클라민(cericlamine), 시아노프라민(cianopramine), 시목사톤(cimoxatone), 시타로프람(citalopram), 클레메프롤(clemeprol), 클로복사민(clovoxamine), 다제피닐(dazepimL), 데놀(deanol), 데멕시프틸린(demexiptiline), 디벤제핀(dibenzepin), 도티에핀(dothiepin), 드록시도파(droxidopa), 에네펙신(enefexine), 에스타졸람(estazolam), 에토펙리돈(etoperidone), 펜자빈(fengabine), 페졸라민(fezolamine), 플루오트라센(flutracen), 이다족산(idazoxan), 인달핀(indalpine), 인델옥사진(indeloxazine), 레보프로틸린(levoprotiline), 리토섹틴(litoxetine); 메디진폭사민(medifoxamine), 메트랄인돌, 미안세린(mianserin), 미나프린(minaprine), 몬티렐린(montirelin), 네브라세탐(nebracetam), 네포팜(nefopam), 니알라미드(nialamide), 노미펜신(nomifensine), 노플루오세틴(norfluoxetine), 오로티렐린(orotirelin), 옥사플로잔(oxaflozane), 피나제팜(pinazepam), 퍼린돈(pirlindone), 리탄세린(ritanserin), 롤리프람(rolipram), 세르클로레민(sercloremin), 세트틸린(setiptiline), 시부트라민(sibutramine), 설부티아민(sulbutiamine), 설피리드(sulpiride), 템록사진(temloxazine), 토잘리논(thozalinone), 티몰리베린(thymoliberin), 티플루카빈(tiflucarbine), 토페나신(tofenacin), 토피소팜(tofisopam), 톨록사톤(toloxatone), 베랄리프리드(veralipride), 비퀼린(viquiline), 지멜리딘(zimelidine) 및 조메트라핀(zometrapine), 및 이들의 약학적으로 허용되는 염들 및 세인트존스워드 허브(St. John's wort herb) 또는 하이펜쿠인 퍼포라툼(Hypencuin perforatum) 또는 이들의 추출물을 포함한다.

[0271] 다른 실시예에서, 오피오이드는 본 발명의 하나 이상의 화합물과의 조합에 사용될 수 있다. 이 목적을 위하여 유용한 예시적인 오피오이드(opioids)는 제한 없이 알펜타닐(alfentanil), 부토파놀(butorphanol), 부프레노핀(buprenorphine), 덱스트로모아미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 덱스트로프로폭실렌(dextropropoxyphene), 코데인(codeine), 디하이드로코데인, 디페녹시레이트, 에토펙(eutorphine), 펜타닐(fentanil), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 케토베미돈(ketobemidone), 로퍼아미드(loperamide), 레보파놀(levorphanol), 레보메타돈(levomethadone), 메퍼리딘(meperidine), 메타지놀(meptazinol), 메타돈(methadone), 모르핀(morphine), 모르핀-6-글루쿠로나이드(morphine-6-glucuronide), 날부핀(nalbuphine), 나록손(naloxone), 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신(pentazocine), 페티딘(pethidine), 피리트라미드(piritramide), 프로폭실렌, 레미펜타닐(remifentanil), 설펜타닐, 티리딘(tilidine) 및 트라마돌(tramadol)을 포함한다.

[0272] 다른 실시예에서, 스테로이드 제제(steroidal agents) 또는 비-스테로이드 항-염증적인 약물(NSAIDs)과 같은 항-염증적인 화합물이 본 발명의 하나 이상의 화합물과의 조합에 사용될 수 있다. 스테로이드 제제의 비-제한적인 실시예들은 프레드니솔론(prednisolone) 및 코르티손(cortisone)을 포함한다. 비제한적인 NSAIDs의 예들은 아세메타신(acemetacin), 아스피린(aspirin), 셀레콕시브(celecoxib), 데라콕시브(deracoxib), 디클로페낙(diclofenac), 디플루니살(diflunisal), 에텐자미드(ethenzamide), 에토펙나메이트(etofenamate), 에토리콕시브(etoricoxib), 페노프로펜(fenoprofen), 플루페나믹 산(flufenamic acid), 플루비프로펜(flurbiprofen), 로나졸락(lonazolac), 로녹시캄(lornoxicam), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 이소시캄

(isoxicam), 케부존(kebuzone), 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락(ketorolac), 나프록센(naproxen), 나부메톤(nabumetone), 니플루믹산(niflumic acid), 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 피록시캄(piroxicam), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메페나믹산(mefenamic acid), 메록시캄(meloxicam), 메타미졸(metamizol), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존, 파레코시브(parecoxib), 페니딘(phenidine), 페닐부타존, 프로파세타몰(propacetamol), 프로피페나존(propyphenazone), 로페코시브(rofecoxib), 살리실아미드(salicylic acid), 수프로펜(suprofen), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 테녹시캄(tenoxicam), 발데코시브(valdecoxib), 4-(4-사이클로헥실-2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설포나미드, N-[2-(사이클로헥실옥시)-4-니트로페닐]메탄설포나미드, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설포닐)페닐]-3(2H)-피리다진은, 및 2-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸설포닐)페닐]-2-사이클로펜텐-1-온을 포함한다. 본 발명의 화합물은 아세트아미노펜과의 조합에 사용될 수도 있다.

[0273] 상술한 임의의 조합들은 임의의 적절한 질병, 장애 또는 상태를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물과 다른 치료적 제제와의 조합의 예시적인 사용은 하기에 기술된다.

[0274] 만성병(Chronic), 신경병변성 동통(neuropathic 통증)에 있어서 오피오이드-NOS 저해제 조합

[0275] 신경 손상은 신경병변성 동통(neuropathic 통증)으로 알려진 비정상적인 고통 상태를 가져올 수 있다. 임의의 임상적인 증후는 촉각 이질통(tactile allodynia)(정상적인 무해한 기계적 자극에의 감각 반응), 이질통(hyperalgesia)(정상 고통 자극에 대해 강도가 증가된 고통) 및 자연적인 고통을 포함한다. 쥐에서의 척추 신경 묶음(Spinal nerve ligation) (SNL) 은 자연적인 고통, 이질통(allodynia) 및 이질통(hyperalgesia)을 가져오는 인간 환자에서 관찰되는 임상적 증후와 유사한 신경병변성 동통(neuropathic 통증)의 동물 모델이다.(KIM 및 Chung, 통증 50:355-363, 1992; Seltzer, *Neurosciences* 1:211-219, 1995).

[0276] 신경병변성 동통(neuropathic 통증)은 부분적으로 오피오이드 처리에 민감하지 않고(Benedetti et al., 통증 74:205-211, 1998) 여전히 오피오이드 마취에 반응하지 않는 것으로 고려된다(MacFarlane et al., *Pharmacol. Ther.* 75:1-19, 1997; Watson, *Clin. J.* 통증 16:S49-S55, 2000). 투여량의 증가가 감소된 오피오이드 효과를 극복할 수 있으나 증가된 부차적 효과 및 내성으로 제한될 수 있다. 모르핀 투여는 이 약의 무통성 작용을 제한하는 NOS 시스템에 작용하는 것으로 알려졌다(Machelska et al., *Neuroreport* 8:2743-2747, 1997; Wong et al., *Br. J. Anaesth.* 85:587, 2000; Xiangqi 및 Clark, *Mol. Brain. Res.* 95:96-102, 2001). 그러나 모르핀 및 L-NAME의 혼합된 전신 투여는 투여된 약물 단독으로 효과적인 서브문턱값 투여로 기계적인 찬 이질통을 감소시킬 수 있다(Ulugol et al., *Neurosci. Res. Com.* 30(3):143-153, 2002). 모르핀 통각상실의 L-NAME의 상호투여의 효과는 nNOS 제로-변화 쥐에서 L-NAME가 모르핀 통각상실에 효력을 나타내도록 그것의 능력을 잃음에 따라 nNOS에 의하여 중개되는 것으로 나타났다(Clark 및 Xiangqi, *Mol. Brain. Res.* 95:96-102, 2001). 증가한 통각상실은 뮤-, 델타-, 또는 카파- (mu-, delta-, or kappa-) 선택적인 오피오이드 효능제와 L-NAME 또는 7-NI의 상호투여를 사용한 꼬리-매리기 또는 발 압력 모델에서 증명되었다. (Machelska et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:977-984, 1997).

[0277] 오피오이드는 심각한 고통을 치료하기 위한 중요한 요법이고, 그들의 유용성을 제한하는 보통의 사이드 효과에 더하여, 오피오이드-유도된 이질통의 어떤 불합리한 발현은 환자를 고통에 더 민감하게 만들고 그들의 고통을 잠재적으로 악화시킨다(Angst 및 Clark, *Anesthesiology*, 2006, 104(3), 570-587; Chu et. al. *J. 통증* 2006, 7(1) 43-48). 내성의 증가와 오피오이드 유발된 이질통은 뇌에서 증가된 NO 생산 레벨과 연관된다. 오피오이드에 대한 감소된 무통 반응은 NO-유도된 조절된 통각과민(hyperalgesic) 반응에 기인한다(Heinzen 및 Pollack, *Brain Res.* 2004, 1023, 175-184).

[0278] 따라서 오피오이드와 nNOS 저해제의 조합 (예를 들어, 상술된 바와 같은 조합)은 신경병변성 동통(neuropathic 통증)에서 오피오이드 무통을 강화하고 오피오이드 내성 및 오피오이드-유도된 통각과민의 증가를 방해한다.

[0279] 만성적인 통증, 신경병변성 동통(neuropathic 통증), 만성 두통(Chronic Headache) 또는 편두통(migraine)을 위한 항우울제-NOS 저해제 조합

[0280] 많은 항우울제들이 신경병변성 동통(neuropathic 통증) (McQuay et al., *Pain* 68:217-227, 1996) 및 편두통(migraine) (Tomkins et al., *Am. J. Med.* 111:54-63, 2001)의 치료에 사용되었고 세로토닌성 또는 노르아드레날린성 시스템에 대하여 작용한다. NO는 이와 같은 시스템의 신경조절제(neuromodulator)로 작용한다 (Garthwaite 및

Boulton, *Annu. Rev. Physiol.* 57:683, 1995). 7-NI는 NA 수송체를 통한 니코틴성 아세틸콜린 수용체 효능제 DMPP에 의하여 노르아드레날린의 해리에 작용하는 것으로 알려졌다(Kiss et al., *Neuroscience Lett.* 215:115-118, 1996). 파록세틴(paroxetine), 티아넵틴(tianeptine), 및 이미프라민(imipramine)과 같은 항우울제의 국지적 투여는 해마 NO 레벨을 감소시키는 것으로 나타났다(Wegener et al., *Brain Res.* 959:128-134, 2003). 항우울제들에 의한 메커니즘이 고통과 우울을 치료하는데 효과적인 것에서 NO는 중요한 역할을 하고 예를 들어, 상술한 조합과 같은 항우울제와 nNOS 저해제의 조합은 더 낮은 치료를 가져올 수 있다.

[0281] 편두통(migraine)에서의 세로토닌 5HT_{1B/1D/1F} 효능제 또는 CGRP 길항제 및 NOS 저해제 조합

[0282] NO 도어(donor)인 글리세릴 트리니트레이트(Glyceril trinitrate) (GTN)의 투여는 정상 개개의 두통을 즉각적으로 줄이고 4-6시간의 잠복기로 미그레이너(migraineurs)에서 지연된 편두통 공격을 가져온다(Nerssen et al., *Pain* 38:17-24, 1989). 편두통(migraine)이 있는 환자에서 경동맥 내의 강한 혈관 확장 CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) 레벨은 편두통(migraine) 공격의 개시와 제거와 연관되었다(Durham, *Curr Opin Investig Drugs* 5(7):731-5, 2004). 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 및 5HT_{1F} 수용체들에 친화적인 수마트립탄(sumatriptan), 항편두통 약물은 GTN-유도된 즉각적인 편두통을 감소시키고 대뇌와 뇌동맥을 평행하게 접촉시킨다 (Nerssen 및 Olesen, *Cephalalgia* 13(Suppl 13): 186, 1993). 항편두통(migraine) 약물인 리자트립탄(rizatriptan) 또한 편두통 고통 절감에 따르는 CGRP 플라즈마 레벨을 감소시킨다 (Stepien et al., *Neurol. Neurochir. Pol.* 37(5):1013-23, 2003). NO 및 CGRP는 따라서 편두통의 원인으로 작용한다. 세로토닌 5HT_{1B/1D} 효능제 뇌 코텍스(cortex) 절편에서 NMDA 수용체-유발된 NO 신호를 막는 것으로 알려졌다(Strosznajder et al., *Cephalalgia* 19(10):859, 1999). 이와 같은 결과는 본원의 화합물의 조합 및 상술한 바와 같은 선택적이거나 비-선택적인 5HT_{1B/1D/1F} 효능제 또는 CGRP 길항제는 편두통의 치료에 유용하다는 것을 보여준다.

[0283] 약학적 조성물(Pharmaceutical Compositions)

[0284] 본 발명의 화합물은 생물학적으로 적합한 생체내 투여를 위하여 인간에게 투여되는 약학적 조성물로 적절하게 조제된다. 따라서 다른 양상에서, 본 발명은 적절한 희석제 또는 운반체로 혼합된 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0285] 본 발명의 화합물은 유리 염기의 형태, 염의 형태, 용매화물 및 프로드러그의 형태일 수 있다. 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 방법에 따르면 서술된 화합물 또는 염, 용매화물, 그것들의 프로드러그는 관련 분야의 당업자들이 이해할 수 있도록 선택된 투여 경로에 따라 다양한 방법으로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어, 구부(oral), 비경구(parenteral), 구강(buccal), 혀 밑(sublingual), 코(nasal), 직장(rectal), 패치(patch), 펌프(pump) 또는 트랜스더멀(transdermal) 투여 및 적절하게 조제된 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내(intravenous), 복막내(intraperitoneal), 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 상피(transepithelial), 코(nasal), 폐 내(intrapulmonary), 난포막내(intrathecal), 직장(rectal) 및 국소 방법(topical modes)으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 선택된 주기의 지속적인 유입으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 예를 들어, 비활성 희석제 또는 용해할 수 있는 식용의 운반체로 구부로 투여될 수 있다. 또는 단단하거나 무슨 겹질의 젤라틴 캡슐로 밀봉될 수 있고 알약으로 응축되거나 소화되는 식품과 직접적으로 통합될 수 있다. 구부 투여를 위하여 본 발명의 화합물은 부형제(excipient)와 통합될 수 있고 식용가능한 정제, 구강 정제, 트로케(troches), 캡슐(capsules), 엘릭서(elixirs), 서스펜전(suspensions), 시럽, 웨이퍼(wafers) 및 이와 같은 형태일 수 있다.

[0286] 본 발명의 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 용액은 하이드록시프로필셀룰로스와 같은 서팩턴트와 적절히 혼합된 물에서 준비될 수 있다. 분산이 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜(liquid polyethylene glycols), DMSO 및 이들의 혼합물에서 알콜과 함께 또는 알코올 없이 마련될 수 있고, 오일내에서 마련될 수 있다. 보통의 저장 및 사용 조건하에 이러한 준비는 미세 유기체의 성장을 방지하는 보존제를 포함할 수 있다. 적절한 조제의 선택 및 준비의 기존의 절차 및 성분들이 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20th 판) 및 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), 1999.에 기술되었다.

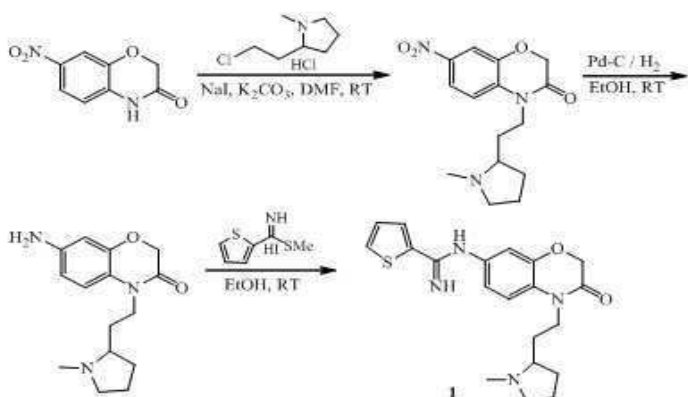
[0287] 주사용 사용을 위해 적절한 약학적 형태는 무균(sterile) 주사용 용액 또는 분산액의 즉각적 준비를 위하여 무

균 수성 용액 또는 분산액 및 무균 분말을 포함한다. 모든 형태는 무균이어야 하고 시린지를 통해 투여될 수 있도록 유동성이 있어야 한다.

- [0288] 비강 투여를 위한 조성물은 에어로졸, 드랍, 겔 및 파우더의 형태로 조제될 수 있다. 에어로졸 조제는 전형적으로 생리적으로 수용가능한 수성 또는 비-수성 용액내의 활성 물질 용액 또는 미세 서스펜션을 포함하고 대개 단일 또는 다중투여양으로 봉합된 컨테이너 내에 무균 형태로 존재하여 기계화된 장치로 사용할 수 있도록 카트리리지 또는 리필 형태이다. 대안적으로, 밀봉된 컨테이너는 사용 후 처리를 위해 고안된 미터링 밸브(metering valve)가 설치된 단일 투여 비강 흡입기 또는 에어로졸 디스펜서(aerosol dispenser)와 같은 단일 분배 장치일 수 있다.
- [0289] 용법 형태가 에어로졸 디스펜서를 포함하면 기체를 압축할 수 있는 압축 공기 또는 플루오로클로로하이드로카본과 같은 유기 추진제 등의 추진제를 포함할 수 있다.
- [0290] 구강 또는 혀 및 투여를 위하여 적절한 조성물은 정제, 로젠제(lozenges), 및 파스틸(pastilles)를 포함하고 활성 성분은 설탕, 아카시아, 트래거캔스 또는 젤라틴 및 글리세린과 같은 운반체와 조제될 수 있다. 직장 투여를 위한 조성물은 코코아 버터와 같은 기존의 좌약 베이스를 포함하는 편리한 좌약의 형태이다.
- [0291] 본 발명의 화합물은 단독 또는 상술한 그들의 약학적으로 허용되는 운반체와 조합하여 투여될 수 있고 비율은 용해도 및 화합물의 화학적인 성질, 투여의 선택된 경로 및 표준 약제법에 의해 결정된다.
- [0292] 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 화합물의 약역학(pharmacodynamic) 성질과 같은 다양한 인자에 따라 다양하다; 투여모드; 수용자의 나이, 건강 및 몸무게; 징후의 성질 및 범위; 치료의 빈도 및 동반 치료의 형태; 및 치료된 동물 내에서 화합물의 제거 비율. 관련된 분야의 당업자는 상술한 인자에 기인한 적절한 용법을 결정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 필요에 따라 적용될 수 있는 임상적 반응에 의존한 적절한 용법으로 투여될 수 있다. 일반적으로 만족스런 결과는 본 발명의 화합물이 인간에게 매일 0.05 mg 및 3000 mg (고체 형태로 측정)씩 투여될 때 얻어진다. 적절한 용량 범위는 0.05-500 mg/kg, 보다 적절하게 0.5-50 mg/kg이다.
- [0293] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 NOS 활성을 갖는 다른 제제와의 조합 또는 발작, 신경병증 또는 편두통 고통 또는 다른 NOS 저해에서 오는 장애의 위험을 치료, 예방 및/또는 감소시키기 위한 다른 치료 형태(NOS를 저해하거나 저해하지 않음)와의 조합에 의하여 사용될 수 있다. 조합된 치료에서, 하나 이상의 치료적인 화합물의 용량은 단독으로 투여할 때보다 감소될 수 있다. 이와 같은 경우에, 혼합시 화합물의 용량은 치료적인 효과를 제공해야한다.
- [0294] 상술한 치료적인 사용에 더하여, 본 발명의 화합물은 진단상 분석, 스크리닝 분석 및 연구 도구로 사용될 수 있다.
- [0295] 진단 분석에서, 본 발명의 화합물은 NOS 활성을 식별하거나 감지하는데 유용하다. 이와 같은 사용에서 화합물은 방사능 표지될 수 있고(본원의 다른 곳에서 기술) 유기체의 세포 집단과 접촉할 수 있다. 세포 상에서 방사능 표지의 존재는 NOS 활성을 나타낼 수 있다.
- [0296] 스크린 분석에서 본 발명의 화합물은 NOS를 저해하는 예를 들어, 제 1 세대 약물과 같은 다른 화합물을 식별하는 데 사용될 수 있다. 연구 방법에서, 본 발명의 화합물은 효소 분석 및 NOS 활성의 국부화를 연구하는 분석에 사용될 수 있다. 이와 같은 정보는 예를 들어, 질병 상태 또는 진행의 진단 또는 모니터링을 위하여 유용하다. 이와 같은 분석에서, 본 발명의 화합물은 방사능 표지될 수 있다.
- [0297] *생체외 NOS 저해제 분석*
- [0298] 본 발명의 화합물들은 NOS (nNOS) 신경 이소폼의 선택적인 저해를 나타낸다. 화합물들은 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 iNOS 및/또는 eNOS에 대하여 nNOS를 선호하여 저해하는 이들의 효능에 대하여 예를 들어, 실시예 34 및 하기 기재에 개시된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0299] 다음의 비-제한적인 실시예들은 본 발명의 예들이다:

[0300] 실시예

[0301] 실시예 1: N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3-옥소크로만-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(1)의 합성



[0302]

[0303] 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 문헌[J. Chem. Research (M) 2003, 1120-1 128]에 보고된 방법에 따라 제조함.

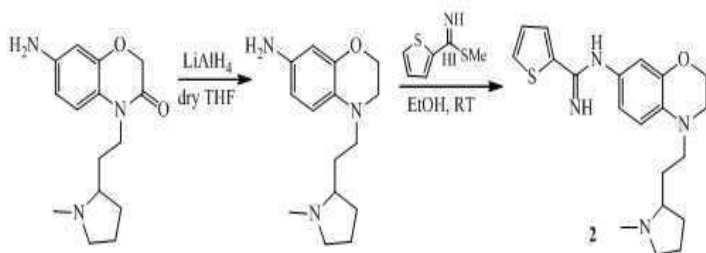
[0304] 4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 DMF(10 mL) 중의 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.5 g, 2.575 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(0.94 g, 5.150 mmol), NaI(0.19 g, 1.287 mmol), 및 K₂CO₃ (2.13 g, 15.452 mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새(18시간) 교반하였다. 반응을 물(150 mL)로 희석하고 생성물을 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수(20 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조물질을 칼럼 크로마토그래피(3:97의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 황색 고체인 표제 화합물(0.525 g, 67%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.47-1.65 (m, 4H), 1.79-2.13 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, J=7.8 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 306 (MH⁺, 100).

[0305] 7-아미노-4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 에탄올(5 mL) 중의 4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.49 g, 1.604 mmol)을 Pd-C(0.05 g 이하)로 처리하고 수소 가스로 퍼지하였다. 플라스크를 배기시키고 수소 가스로 2회 퍼지하였다. 반응을 수소 분위기 하의 실온에서 (풍선 압력) 2시간동안 교반하였다. 반응을 셀라이트 상(Celite bed)을 통해서 여과하고 에탄올(3×10 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 증발시켜서 고체인 조질의 표제 화합물(0.44 g, 칭량)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.39-1.51 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.76-2.06 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.22 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.26 (dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.4 Hz); ESI-MS (m/z, %): 276 (MH⁺, 100).

[0306] N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3-옥소크로만-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(1): 무수 에탄올(5 mL) 중의 7-아미노-4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.12 g, 0.435 mmol)의 용액을 실온에서 메틸 티오펜-2-카복스이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.24 g, 0.871 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새(18시간) 교반하였다. 이번에는 추가적인 메틸 티오펜-2-카복스이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.24 g, 0.871 mmol)를 첨가하고, 반응을 추가적으로 24시간동안 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액(25 mL)으로 희석하고, 이어서 생성물을 CH₂Cl₂(2×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95의 MeOH 중의 2M NH₃와

CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물 1(0.155 g, 93%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.46-1.65 (m, 4H), 1.64-2.13 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.49-6.58 (m, 4H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 385 (MH⁺, 68), 274 (46), 193 (100); C₂₀H₂₅N₄O₂S (MH⁺)에 대해 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 385.1692, 유리 염기: 385.1687; HPLC 순도 98 면적%.

[0307] 실시예 2: N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)크로만-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(2)의 합성



[0308]

[0309] 7-아미노-4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 완전한 실험 내역 및 질량분석치는 실시예 1을 참조한다.

[0310]

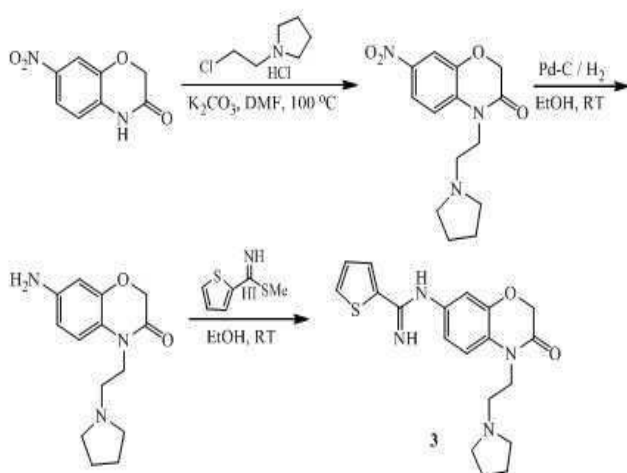
4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-아민: LiAlH₄ 용액(4.21 mL, 4.212 mmol, THF 중의 1.0 M 용액)을 0℃에서 무수 THF(5 mL) 중에서 7-아미노-4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.29 g, 1.053 mmol)을 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 만들고 밤새 교반하였다. 물(0.16 mL), 2N NaOH 용액(0.16 mL) 및 물(0.16 mL)의 순차적인 첨가로 반응을 주의하여 킨칭(quenching)하였다. 실온에서 30분동안 교반한 후 반응을 여과하고 CH₂Cl₂(3×10 mL)로 세척하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 시럽인 표제 화합물(0.23 g, 84%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.28-1.45 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.75-2.10 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 4H), 4.08 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.36 (s, 2H), 6.00 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.06 (dd, 1H, J=2.4, 8.5 Hz), 6.43 (d, 1H, J=8.4 Hz); ESI-MS (m/z, %): 262 (MH⁺, 100), 163 (33), 112 (42).

[0311]

N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)크로만-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(2): 무수 에탄올(5 mL) 중의 4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-아민(0.21 g, 0.803 mmol)의 용액을 실온에서 메틸 티오펜-2-카복스이미드하이드로요다이드(0.45 g, 1.606 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액(20 mL)으로 희석시키고, 생성물을 CH₂Cl₂(2×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물 2(0.22 g, 75%)를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.35-1.52 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 4H), 4.16 (t, 2H, J=4.5 Hz), 6.22-6.34 (m, 4H), 6.63 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.06 (dd, 1H, J=3.9, 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.68 (d, 1H, J=3.6 Hz); ESI-MS (m/z, %): 371 (MH⁺, 86), 260 (56), 186 (100), 128 (81); C₂₀H₂₇N₄OS (MH⁺)에 대해 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 371.1900, 유리 염기: 371.1903; HPLC 순도 98.2 면적%.

[0312]

실시예 3: N-(3-옥소-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일) 티오펜-2-카복스이미드아미드(3)의 합성



[0313]

[0314] 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 문헌[J. Chem Research (M) 2003, 1120-1128]에 보고된 방법에 따라 제조하였다.

[0315]

7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 DMF(5 mL) 중의 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.5 g, 2.575 mmol), 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 하이드로클로라이드(0.43 g, 2.575 mmol) 및 K₂CO₃(1.06 g, 7.726 mmol)의 현탁액을 100°C에서 밤새(18시간) 교반하였다. 반응을 실온으로 만들고, 물(100 mL)로 희석시키고, 생성물을 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수(20 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(3:97의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물(0.49 g, 65%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.62-1.70 (m, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H, DMSO-d₆ 공명과 병합됨), 2.60 (t, 2H, J=6.9 Hz), 4.08 (t, 2H, J=6.9 Hz), 4.80 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.80 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.96 (dd, 1H, J=2.7, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 292 (MH⁺, 100).

[0316]

7-아미노-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 에탄올(5 mL) 중의 7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.46 g, 1.579 mmol)의 용액을 Pd-C(0.05 g 이하)로 처리하고 수소 가스로 퍼지시켰다. 반응을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 4시간동안 교반하였다. 셀라이트 상을 통해서 반응을 여과시키고 메탄올(3×10 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 증발시키고 진공하에 건조시켜서 고체인 조질의 표제 화합물(0.4 g, 97%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.61-1.70 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 6H, DMSO-d₆ 공명과 병합됨), 3.90 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.22 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.25 (dd, 1H, J=2.4, 8.2 Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.7 Hz); ESI-MS (m/z, %): 262 (MH⁺, 100), 191 (44).

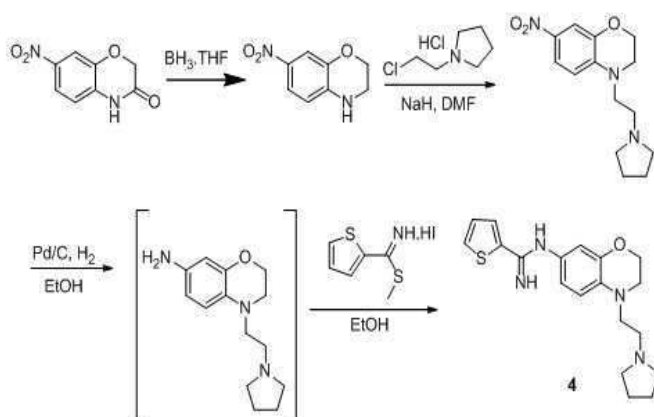
[0317]

N-(S-옥소-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오헨-2-카복시미드(3): 무수 에탄올(5 mL) 중의 7-아미노-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 용액을 메틸 티오헨-2-카브이미도티오에이트(0.27 g, 0.956 mmol)로 실온에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 이어서 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액(20 mL)으로 희석하고 생성물을 CH₂Cl₂ (2×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(3:97의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물 3(0.16 g, 90%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.64-1.72 (m, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H, DMSO-d₆ 공명과 병합됨), 2.60 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.47-6.57 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J=4.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.3 Hz); ESI-MS (m/z, %): 371 (MH⁺, 66), 150 (63), 128 (100); C₁₉H₂₃N₄O₂S (MH⁺)에 대해 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 371.1536, 유리 염기: 371.1548; HPLC 순도 93.17 면적%.

[0318]

실시예 4: N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오헨-2-카복시미드

아미드(4)의 합성



[0319]

[0320] 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 문헌[J. Chem. Research (M) 2003, 1120-1128]에 보고된 방법에 따라 제조하였다.

[0321]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진: THF (3 mL) 중의 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (300 mg, 1.545 mmol)의 현탁액을 BH₃-THF 복합체(15.45 mL, 15.45 mmol, THF 중의 1.0 M)로 처리하고, 생성된 오렌지 용액을 밤새 환류시켰다. 반응을 빙옥 속에서 냉각시키고, MeOH(15 mL)를 첨가한 다음, 반응을 농축시켰다. MeOH(20 mL)의 제 2 부분을 첨가하고, 용액을 2시간동안 환류시켰다. 이 번에는, 반응을 농축시키고, 잔기를 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc:90% 헥산, 이어서 30% EtOAc:70% 헥산)에 적용시켰다. 감압하에서 건조시킨 후 오렌지 고체를 수득하였다. (240 mg, 86%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (dd, J=2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J=4.2 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H).

[0322]

7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진: DMF(10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300 mg, 1.665 mmol)의 용액을 0℃에서 NaH(213 mg, 5.33 mmol, 광유 중의 60 중량%)로 처리하여 밝은 오렌지색의 현탁액을 생성하였다. 혼합물을 10분동안 교반하였다. 이어서 2-클로로에틸-피롤리딘 하이드로클로라이드(566 mg, 3.33 mmol)를 첨가하였고, 반응은 밝은 적색의 현탁액으로 변하였다. 반응을 90℃로 1시간동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 분별깔때기로 옮기고, EtOAc(2×15 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수(3×5 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔기를, CH₂Cl₂에 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH₃):(CH₂Cl₂)를 사용하는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 고체(330 mg, 72%)를 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (dd, J=2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J=4.2 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.63 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100), 98 (20).

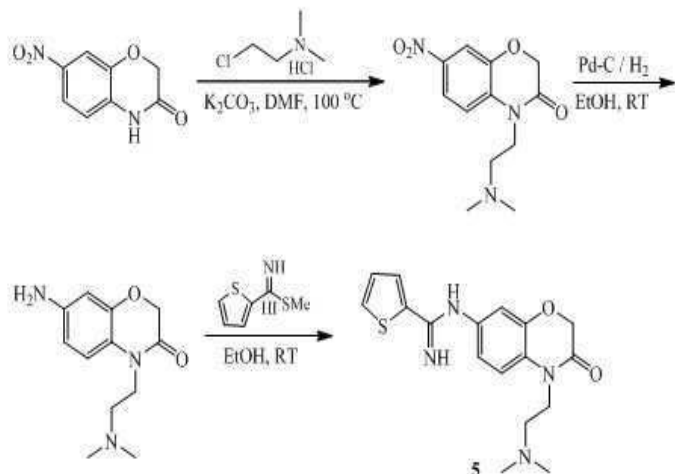
[0323]

무수 EtOH(10 mL) 중의 N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(4): 7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(330 mg, 1.190 mmol) 및 Pd-C(252 mg, 0.238 mmol, 10 중량%)의 현탁액을 수소 가스로 퍼지하였다. 반응을 수소 분위기(풍선 압력) 하에서 1.5시간동안 실온에서 교반하였다. 셀라이트 패드를 통해서 반응 혼합물을 여과하고 EtOH(25 mL)로 세척하였다. 여과액을 메틸 티오펜-2-카브이미드티오에이트 하이드로요다이드(0.678 g, 2.377 mmol)로 처리하고 실온에서 3일동안 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)으로 희석하고, 생성물을 CH₂Cl₂(3×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na₂SO₄)로 건조시키고 농축시켰다. 잔기를, 2:98 (MeOH 중의 2M NH₃):(CH₂Cl₂)를 사용하는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 황색 고체(150 mg, 36%)를 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=5.1, 3.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.252 (d, J=2.4, 1H), 6.36-6.25 (m, 2H), 4.15 (t, J=4.2 Hz, 2H), 3.38-3.30 (m, 4H), 2.64 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 1.70-1.67

(m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 357 (MH⁺, 100), 260 (40), 98 (27); C₁₉H₂₅N₄O₅ (MH⁺)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 357.1743, 유리 염기: 357.1734; HPLC 순도: 95.8 면적%.

[0324]

실시예 5: N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(S)



[0325]

[0326]

7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 문헌[J. Chem. Research (M) 2003, 1120-1128]에 보고된 방법에 따라 제조하였다.

[0327]

4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 DMF (5 mL) 중의 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.5 g, 2.575 mmol), 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드록사이드(0.37 g, 2.575 mmol), 및 K₂CO₃(1.06 g, 7.726 mmol)의 현탁액을 100 °C에서 밤새(18 시간) 교반하였다. 반응을 실온으로 만들고, 물(100 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수(20 mL)로 세척한 다음, (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(3:97 (MeOH 중의 2M NH₃): CH₂Cl₂)로 정제하여 황색 고체인 표제 화합물(0.52 g, 76%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.17 (s, 6H), 2.42 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.07 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.96 (dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 266 (MH⁺, 100), 221 (66).

[0328]

7-아미노-4-(2-(디메틸아미노)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온: 무수 에탄올(5 mL) 중의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.5 g, 1.884 mmol)의 용액을 Pd-C(0.05 g 이하)로 처리하고 수소 가스로 퍼지하였다. 플라스크를 배기시키고 수소 가스로 (2회) 퍼지하고 수소 분위기 하에서 (풍선 압력) 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응을 셀라이트 상을 통해서 여과하고 메탄올(3×10 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기층을 증발시켜서 고체인 조질의 표제 화합물(0.44 g, 정량)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16 (s, 6H), 2.36 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.88 (t, 2H, J=6.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.21 (d, 1H, J=2.1 Hz), 6.25 (dd, 1H, J=2.7, 8.5 Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.4 Hz); ESI-MS (m/z, %): 236 (MH⁺, 31), 191 (100).

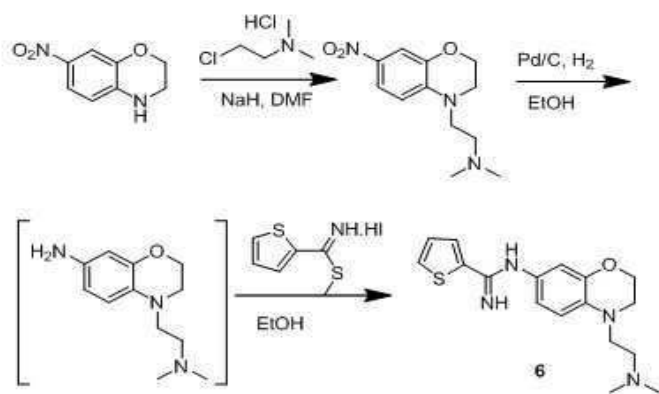
[0329]

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(S): 무수 에탄올(10 mL) 중의 7-아미노-4-(2-(디메틸아미노)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(0.125 g, 0.531 mmol)을 실온에서 메틸 티오펜-2-카복스이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.3 g, 1.062 mmol)로 처리하고 밤새(18시간) 교반하였다. 이번에는 추가적인 메틸 티오펜-2-카복스이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.3 g, 1.062 mmol)를 첨가하고, 또 다른 24시간동안 교반을 지속하였다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 용액(20 mL)으로 희석하고, 생성물을 CH₂Cl₂(2×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 잔기를, 칼럼 크로마토그래피(5:95 MeOH 중의 2M NH₃:CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물 5(0.16 g,

88%)를 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.19 (s, 6H), 2.43 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 4.58 (s, 2H), 6.48-6.58 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=3.3$ Hz); ESI-MS (m/z , %): 345 (MH^+ , 100), 128 (85); $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (MH^+)에 대해 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 345.1379; 유리 염기: 345.1384; HPLC-순도: 93.15 %.

[0330]

실시예 6: N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(6)의 합성



[0331]

[0332]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진: 완전한 실험 내역 및 질량분석치에 대해서는 실시예 4를 참조한다.

[0333]

N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄아민: DMF (10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(240 mg, 1.33 mmol)의 용액을 0°C에서 NaH(170 mg, 4.26 mmol, 광유 중의 60 중량%)로 처리하여 오렌지색 혼합물을 생성하였다. 이어서, 혼합물을 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드(384 mg, 2.66 mmol)로 처리하여 암적색 혼합물을 생성하였다. 반응을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 이번에는 반응을 90°C로 가열하고 또다른 45분동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 물(15 mL)을 첨가하고, 반응을 EtOAc(2×12 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수(3×5 mL)로 세척하고, (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔기를 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 에 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2))에 적용시켜서 황색/오렌지색 고체(210 mg, 63%)를 수득하였다. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.75 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 4H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 6H).

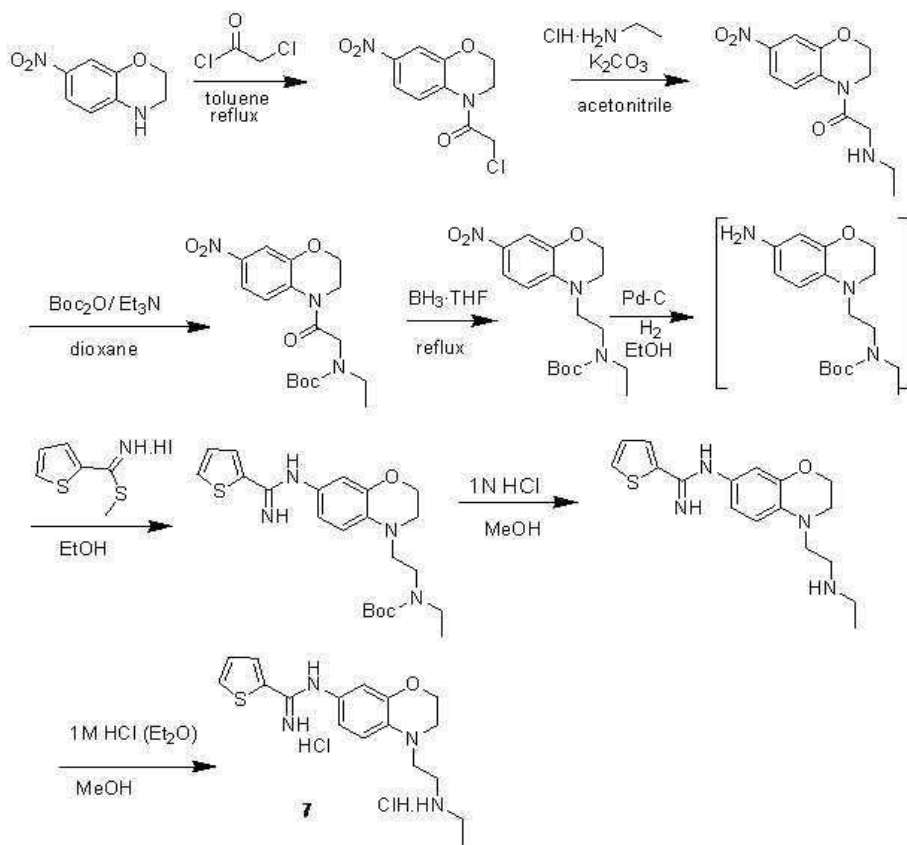
[0334]

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조(b)[1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(6): 무수 EtOH(15 mL) 중의 N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄아민(210 mg, 0.836 mmol) 및 Pd-C(10 중량%, 89 mg, 0.084 mmol)의 현탁액을 수소 가스로 퍼지하였다. 반응을 실온에서 3시간동안 수소 분위기(풍선 압력) 하에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과하고 EtOH(15 mL)로 세척하였다. 밝은 자주색 여과액을 농축시켜서 조질의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-아민을 제공하였다. 무수 EtOH(10 mL) 중의 조질의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-아민(185mg, 0.836 mmol)의 용액을 메틸 티오펜-2-카복시미도티오에이트 하이드로요다이드(477 mg, 1.672 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO_3 용액(50 mL)으로 희석시키고 생성물을 CH_2Cl_2 (3×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na_2SO_4)로 건조시키고 농축시켰다. 잔기를, 2:98 MeOH: CH_2Cl_2 에 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2)를 사용하는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 황색 고체(150 mg, 54%)를 수득하였다. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.69 (dd, $J=3.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=5.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=5.1, 3.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 4H), 4.14 (t, $J=3.9$ Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 4H), 2.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z , %):

331 (MH^+ , 100), 260 (25); $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}$ (MH^+)에 대해 계산된 SI-HRMS: 331.1587, 유리 염기: 331.1594; HPLC 순도: 99.0 면적%.

[0335]

실시예 7: N-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시이미드아미드 디하이드로클로라이드(7)의 합성



[0336]

[0337]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진: 완전한 실험 내역 및 질량분석치에 대해서는 실시예 4를 참조한다.

[0338]

2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄: 양의 아르곤 압력하에서 무수 톨루엔(100 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(8 g, 44.4 mmol)의 현탁액을 2-클로로아세틸 클로라이드(3.91 mL, 48.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25분동안 환류로 가열하니 담황색 용액이 되었다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 포화된 NaHCO_3 용액(150 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 분별깔때기에 옮기고 생성물을 CH_2Cl_2 (2 × 200 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 실리카겔의 패드를 통해서 여과하고, CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하고, 농축시켜서 황색 오일(10g, 88%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=2.7$, 9.3 Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z , %): 279 (MNa^+ , 30), 257 (MH^+ , 100).

[0339]

2-(에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄온: 양의 아르곤 압력하에 무수 아세토니트릴(250 mL) 중의 2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄온(9.9 g, 38.6 mmol)의 용액을 K_2CO_3 (42.7 g, 309 mmol)로 처리하여 황색 현탁액을 제공하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 에탄아민 하이드로클로라이드(15.7 g, 193 mmol)로 처리하였다. 반응을 실온으로 만들고 2.5시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고, CH_2Cl_2 (500 mL)로 세척하고 농축시켰다. 잔기를, EtOAc에 이어서 2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 황색 고체(7.73 g,

76%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=2.7, 9.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z , %): 266.1 (MH^+ , 100).

[0340]

t-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트: 양의 아르곤 압력하에서, 무수 1,4-디옥산(100 mL) 중의 2-(에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄온(7.73 g, 29.1 mmol), 디-t-부틸 디카보네이트(6.68 g, 30.6 mmol), 및 트리에틸아민(8.19 mL, 58.3 mmol)의 용액을 실온에서 30분동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 생성물을 CH_2Cl_2 (2×200 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, (Na_2SO_4)로 건조시키고 농축시켰다. 잔기를, CH_2Cl_2 에 이어서 2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2)를 사용하는 실리카겔의 단칼럼에 적용시켜서 고체(8.83 g, 83%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.24 (t, $J=2.7$ Hz, 2H), 1.40, 1.30 (2×s, 9H), 1.07-1.04 (m, 3H). ESI-MS (m/z , %): 388 (MNa^+ , 50), 366 (MH^+ , 35), 266 (100).

[0341]

t-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트: 양의 아르곤 압력 하에서 무수 THF (50 mL) 중의 t-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트(8.7 g, 23.8 mmol)의 황색 용액을 보란-THF 착물(THF 중의 1M, 47.6 mL, 47.6 mmol)로 처리하여 황색 용액을 제공하였다. 혼합물을 20분동안 환류시켰다. 이어서 빙욕 속에서 냉각시키고 MeOH(100 mL)로 적가 처리하였다. 용액을 실온에서 30분동안 교반시킨 다음, 반응을 농축시켰다. 잔기를, 1:9 EtOAc:헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 오렌지색 고체(7.5 g, 91%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.72 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.18 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (br s, 9H), 1.02 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 374 (MNa^+ , 86), 352 (MH^+ , 7.8), 296 (100), 252 (87).

[0342]

t-부틸 에틸(2-(7-(티오펜-2-카복시이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트: 무수 EtOH (100 mL) 중의 t-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트(7 g, 19.92 mmol) 및 Pd-C(2.11 g, 1.992 mmol, 10 중량%)의 현탁액을 수소 가스로 퍼지하였다. 반응을 수소 분위기(풍선 압력)하에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과하고 EtOH(50 mL)로 세척하였다. t-부틸 2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸(에틸)카바메이트를 함유하는 여과액을 메틸 티오펜-2-카브이미도티오에이트 하이드로요다이드(11.36 g, 39.8 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 농축시킨 다음, 포화된 NaHCO_3 용액(150 mL)과 CH_2Cl_2 (75 mL)가 분할되었다. 혼합물을 분별깔때기에 옮기고, 생성물을 CH_2Cl_2 (2×100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na_2SO_4)로 건조시키고 농축시켰다. 잔기를, [CH_2Cl_2 ; 1:99 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2); 1.75:98.25 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2); 및 2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2)] 순서의 용리제를 사용하는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 갈색 고체(4 g, 46.7%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.11-1.10 (m, 3H); ESI-MS (m/z , %): 431 (MH^+ , 100).

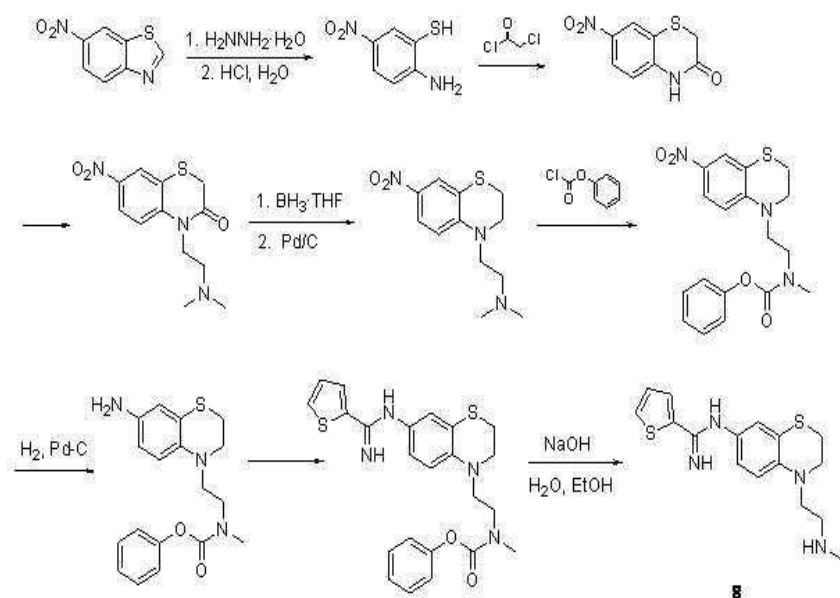
[0343]

N-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시이미드아미드: 양의 아르곤 압력하에서, MeOH(30 mL) 및 1N HCl(30 mL) 중의 t-부틸 에틸(2-(7-(티오펜-2-카복시이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트(4 g, 9.29 mmol)의 오렌지색 현탁액을 1시간동안 환류시켰다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙욕에 옮긴 다음, 1N NaOH(75 mL)를 첨가하였다. 용액은 흑색 현탁액을 갖는 우유빛 녹색으로 변하였다. 이어서 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 처리하고 30분동안 교반하였다. 이 후 혼합물을 분별깔때기로 옮기고, 생성물을 CH_2Cl_2 (2×50 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na_2SO_4)로 건조시키고 농축시켰다. 잔기를, [EtOAc; 1:99 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2); 2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2); 및 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3):(CH_2Cl_2)] 순서의 용리제를 사용하는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켰

다. 갈색 고체(2 g, 65.1%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 2H), 4.82 (brs, 2H), 4.24 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.71 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 331 (MH^+ , 100), 260 (95); HPLC 순도: 94.1 면적%.

[0344] **N-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드 디하이드로클로라이드(7)**: 양의 아르곤 압력 하에서, MeOH (3 mL) 중의 N-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(0.1 g, 0.303 mmol)의 현탁액을 1M HCL 에테리얼 용액(1.51 mL, 1.51 mmol)으로 처리하였다. 반응을 실온에서 1시간동안 교반한 다음, 혼합물을 농축시켜서 황갈색 고체(93mg, 76%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (brs, 1H), 9.67 (brs, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.66 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.12-2.95 (m, 4H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 331 (MH^+ , 유리 염기, 100), 260 (95); $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OS}$ (MH^+ , 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 331.1587, 유리 염기: 331.1597; HPLC 순도: 95.4 면적%.

[0345] **실시예 8: N-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(8)의 합성**



[0346]

[0347] **2-아미노-5-니트로벤젠티올**: 에탄올(16 mL) 중의 6-니트로벤조[d]티아졸(1.64 g, 9.10 mmol)의 교반된 현탁액에 하이드라진 하이드레이트(2.66 mL, 54.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 흑색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 물로 희석하고 3M HCl로 서서히 산성화시켜서 황색 현탁액을 제공하였다. 이어서 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고 농축시켜서 황색 고체를 제공하고, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (brs, 1H), 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.27 (brs, 2H); MS-EI: (m/z , %) 170 (M^+ , 100), 140 (28), 124 (35).

[0348] **7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온**: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 2-아미노-5-니트로벤젠티올(1.72 g, 10.11 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(2.80 g, 33.4 mmol)을 수용액(40.0 mL)으로서 첨가하였다. 이러한 암적색 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드(0.885 mL, 11.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 열은 적색으로 변한 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다.

[0349] 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 디클로로메탄 중의 10% 에틸 아세테이트 중에서 크로마

토그래피하여 원하는 생성물(1.02 g, 48.0 %)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=9.0$, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H); MS-EI: (m/z, %) 210 (M^+ , 100), 181 (40), 131 (46).

[0350]

4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온: 아르곤하의 DMF(30 mL) 중에서 압력 플라스크에서 7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온(1.02 g, 4.85 mmol) 및 탄산칼륨(4.69 g, 34.0 mmol)의 교반된 현탁액에 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드(3.49 g, 24.26 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 즉시 밀봉하고 교반하면서 90°C로 밤새 가열하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 가열하고, 물로 희석하고 추출시켰다(2×에틸 아세테이트). 혼합된 유기물을 염수와 물 1:1 혼합물로 3회, 이어서 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 클로로메탄 중의 5% (MeOH 중의 2M NH_3)로 크로마토그래피하여 목적 생성물(755 mg, 55.3 %)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=9.3$, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.17 (s, 6H); MS-EI: (m/z, %) 281 (M^+ , 55), 251 (65), 58 (100).

[0351]

N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민: 아르곤 하의 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에서 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온의 교반된 용액에 보란(THF 중의 1M 7.784 mL, 7.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 황색 침전물을 생성하였다. 혼합물을 일시적으로 60°C로 가열하여 고체를 파쇄시켰다. 이어서 반응을 0°C로 냉각시키고 메탄올로 (버블링이 중단될 때까지 서서히) 켄칭시켰다. 이어서 혼합물을 농축시키고, MeOH(15 mL) 및 1 M HCl(5 mL) 중에 용해시키고, 60°C에서 30분동안 가열하였다. 이어서 켄칭된 혼합물을 물 및 탄산나트륨으로 희석한 다음 디클로로메탄으로 (3회) 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트 중에서 크로마토그래피하여 황색 고체, 및 보란 착물인 목적 착물을 제공하고, 이를 후속 반응에서 직접 사용하였다.

[0352]

아르곤 하의 메탄올(5 mL) 및 THF(10 mL) 중에서 N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민-보란 착물(350 mg, 1.245 mmol)의 교반된 용액에 10% Pd-C(132 mg, 0.124 mmol)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고, 농축시키고, 디클로로메탄 중의 (MeOH 중의 2M NH_3) 중에서 크로마토그래피하여 목적 생성물(106.6 mg, 32.0 %)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.85-7.81 (m, 2H), 6.81 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H); MS-EI: (m/z, %) 267 (M^+ , 13), 179 (29), 58 (100).

[0353]

페닐 메틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트: 아르곤 하의 디클로로메탄(5 mL) 중의 N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민(100 mg, 0.374 mmol)의 교반된 용액에 페닐 카본 클로로테이트(0.094 mL, 0.748 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 침전물을 관측하고, 트리에틸아민 (3 방울)을 첨가하여 용해를 도왔다 (반응이 투명하게 변하였다). 이어서 혼합물을 주말에 걸쳐서 교반하였다. 이어서 투명한 황색 혼합물을 물 및 탄산나트륨으로 희석한 다음, 디클로로메탄으로 (3회) 추출하였다. 혼합된 유기 물을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 목적 생성물(139 mg, 100 %)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.84-7.74 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.09, 2.97 (2s, 3H), 3.09-3.05 (m, 2H); MS-EI: (m/z, %) 373 (M^+ , 4), 209 (31), 179 (100), 151 (28).

[0354]

페닐 2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트: 아르곤 하의 테트라하이드로푸란(4 mL) 및 에탄올(4.00 mL) 중에서 페닐 메틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트(100 mg, 0.268 mmol)의 교반된 용액에 10% Pd-C(28.5 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소의 분위기(풍선 압력) 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트의 패드를 통하여 여과하고 농축시켜서 암색 오일인 목적 생성물(81 mg, 88 %)을 제공하였다. MS-EI: (m/z, %) 343 (M^+ , 64), 179 (100), 151 (45).

[0355]

페닐 메틸(2-(7-(티오펜-2-카복시이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트: 아르곤 하의 에탄올(5 mL) 중에서 페닐 2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트의 교반된 용액에 메틸 티오펜-2-카복시이미도티오에이트 하이드로클로라이드(133 mg, 0.466 mmol)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을

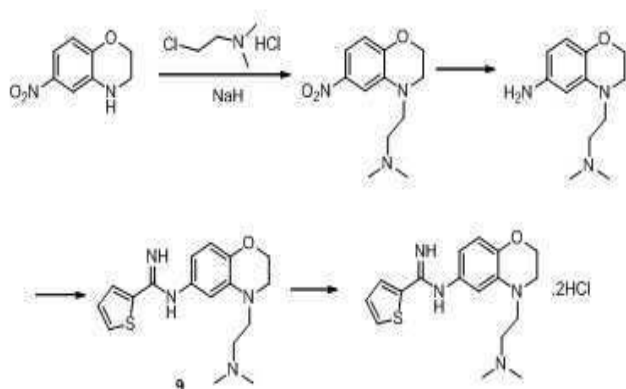
실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 물 및 탄산나트륨으로 희석시킨 다음, 디클로로메탄으로 (2회) 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트 중에서 크로마토그래피하여 목적 생성물(72 mg, 68%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.74-7.69 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.53-6.44 (m, 2H), 6.36 (brs, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.11, 2.98 (2s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H); MS-EI: (m/z, %) 452 (M^+ , 97), 288 (100).

[0356]

N-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(8): 에탄올 (4 mL) 중에서 페닐 메틸(2-(7-(티오펜-2-카복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트(65 mg, 0.144 mmol)의 교반된 용액에 수용액(2 mL)인 수산화나트륨(57.4 mg, 1.436 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 78°C로 가열하고 밤새 교반시켰다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 수산화나트륨으로 희석하고, 디클로로메탄으로 (5회) 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 디클로로메탄 중의 10% (MeOH 중의 2M NH_3) 중에서 크로마토그래피하여 목적 생성물(22 mg, 46 %)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.69 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.53-6.44 (m, 2H), 6.29 (brs, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.66 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); MS-EI: (m/z, %) 332 (M^+ , 75), 288 (97), 260 (100); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ (M^+)에 대해 계산된 EI-HRMS, 계산치: 332.1129, 유리 염기: 332.1145. HPLC: 95 면적%.

[0357]

실시예 9: N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-티오펜-2-카복스이미드아미드(9)의 합성



[0358]

[0359]

N,N-디메틸-2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄아민: 아르곤 하의 무수 DMF(25 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1.0 g, 5.55 mmol)의 용액을 냉각시키고 5 내지 10°C에서 수산화나트륨(0.677 g, 16.93 mmol)으로 적가 처리하였다. 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드(1.599 g, 11.10 mmol)를 5 내지 10°C에서 적가하고, 생성된 불균일 적갈색 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 3시간 경과 후에 혼합물을 90°C로 가열하고 30분동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(25 mL)을 부가하여 켄칭시키고, EtOAc로 희석하였다. 소량의 1N NaOH를 첨가하여 혼합물을 pH9-10으로 염기성화시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc로 추가로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 (2회) 세척하고, (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과하고 농축시켜서 암적색 오일을 제공하였다. 상기 물질을 실리카겔 상에서 정제하고, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용리시켜서 어두운 오렌지색 오일인 표제 화합물(458 mg, 32.8%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.43 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 252 (MH^+ , 100).

[0360]

4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-아민: 마그네틱 교반바를 구비한 오븐 건조된 아르곤 퍼지된 100 mL 용적의 환저 플라스크에 N,N-디메틸-2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에탄아민(0.10 g, 0.398 mmol) 및 EtOH(10 mL)을 첨가하였다. 이때 반응의 교반을 시작하였다. 10% Pd-C(0.042

g, 0.040 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 배기시키고, 혼합물을 표준조건(풍선을 사용한 대기 H₂ 압력)하에서 수소화 반응시켰다. 3시간 경과 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 공기에 노출시 어두워지는 열은 복숭아빛 용액을 대략 10 mL로 농축시켜서 표제 화합물을 수득하였다. 이러한 화합물을 다음 단계에서 즉시 사용하였다. ESI-MS (m/z, %): 222 (MH⁺, 100).

[0361]

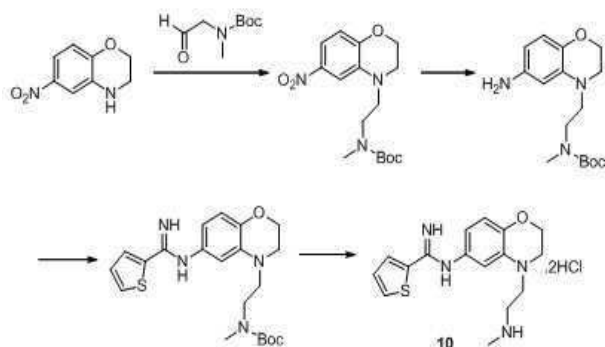
N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)티오펜-2-카복시미드아미드: 아르곤 분위기 하의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-아민(0.088 g, 0.398 mmol)의 교반된 에탄올계 용액에 메틸 티오펜-2-카보이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.227 g, 0.795 mmol)를 첨가하였다. 생성된 흐릿한 황색 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 20시간 경과 후, 아르곤을 혼합물을 통해 버블링시키고, 이어서 이를 농축시켜서 잔기를 제공하였다. 이어서 잔기는 EtOAc(100 mL)와 포화된 NaHCO₃(10 mL 이하) 용액으로 단리되었다. 수성 층(pH 9 이하)을 EtOAc로 추가적으로 추출하고, 혼합된 유기층을 염수로 세척하고, (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜서 황색의 잔기를 제공하였다. 실리카겔 상의 정제(5-7.5% (2M NH₃ MeOH)/CH₂Cl₂)로 용리시키는 건식 크로마토그래피)하여 황색 잔기인 표제 화합물(70 mg, 53.3%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.70 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.57 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, J=5.0, 3.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.30 (brs, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H + H₂O), 2.41 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.17 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, 100).

[0362]

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)티오펜-2-카복시미드아미드 디하이드로클로라이드: N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)티오펜-2-카복시미드아미드(0.065 g, 0.197 mmol)를 무수 MeOH(5 mL)에 용해시키고 염화수소(디에틸 에테르 중의 1M; 0.433 mL, 0.433 mmol)로 실온에서 5분동안 처리하였다. 이어서, 반응을 농축시켜서 황색 고체인 표제 화합물(58.5 mg, 73.7%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.36 (brs, 1H), 11.02 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.15 (app d, 2H, J=4.5 Hz), 7.37 (app t, 1H, J=4.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.78, 2.77 (2 × s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 331 (MH⁺, 유리 염기, 100); C₁₇H₂₃N₄OS (MH⁺, 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 331.1587; 유리 염기: 331.1579.

[0363]

실시예 10: N-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-티오펜-2-카복시미드아미드 디하이드로클로라이드(10)의 합성



[0364]

[0365]

t-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-(3H)-일)에틸)카바메이트: 마그네틱 교반바가 구비된 오픈 건조된 아르곤 퍼지 플라스크에 t-부틸 메틸(2-옥소에틸)카바메이트(0.135 g, 0.777 mmol) 및 DCE(10 mL)을 첨가하였다. 이때 교반을 시작하고, 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.10 g, 0.555 mmol)을 첨가한 다음, 아세트산(0.064 mL, 1.110 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.294 g, 1.388 mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 8시간 경과 후, NaHCO₃(10 mL)를 가하여 반응을 퀸칭시키고 CH₂Cl₂로 추출시켰다. 수성 층을 추가적으로 추출하고, 혼합된 유기물을 염수로 세척하고, (Na₂SO₄)로 건

조시킴과 농축시켰다. 조생성물을 (아세트산의 생략을 제외하고 위의 방법에 따라 제조된) 제 2 반응의 생성물과 혼합하였다. 혼합된 생성물을 50-70% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카겔 상에서 정제하여 황색 잔기인 표제 화합물(130 mg, 34.7%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.58-7.37 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, $J=4.2$ Hz), 3.58-3.36 (m, 6H), 2.87-2.74 (m, 3H), 1.27, 1.18 ($2\times s$, 9H); ESI-MS (m/z , %): 360 (MNa^+ , 100).

[0366]

t-부틸 2-(6-아미노-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트: 마그네틱 교반바가 구비된 오븐 건조된 아르곤 퍼지 플라스크에 t-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트(0.13 g, 0.385 mmol), EtOH(10 mL)를 첨가하였다. 이때 교반을 시작하였다. 10% Pd-C(0.041 g, 0.039 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 배기시키고, 그 물질을 여기서 기술한 표준조건하에서 수소화 반응시켰다. 2.5시간 경과 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고 에탄올로 세척하였다. 공기에 노출시 서서히 어두워지는 옅은 복숭아빛 용액을 10 mL 이하의 부피로 농축시켜서 표제 화합물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 즉시 사용하였다. 분석을 목적으로 소분획을 건고 농축시켰다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.34 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H, $J=8.3, 2.3$ Hz), 4.35 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, $J=4.1$ Hz), 3.30-3.15 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 1.38, 1.30 ($2\times s$, 9H); ESI-MS (m/z , %): 308 (MH^+ , 90), 252 (100).

[0367]

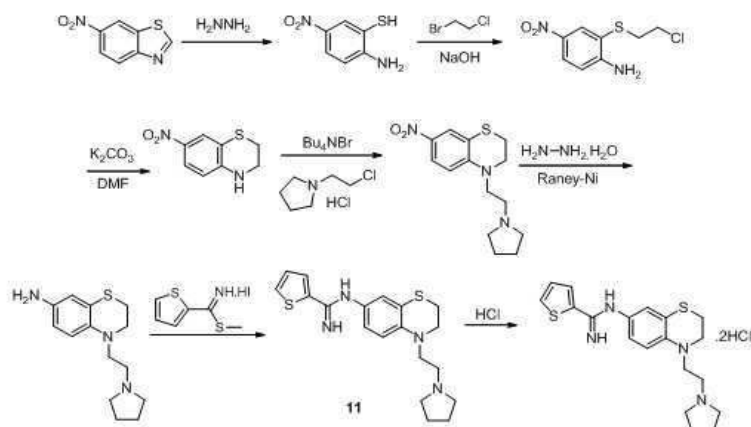
t-부틸 메틸(2-(6-(티오펜-2-카복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트: 아르곤 분위기 하의 t-부틸 2-(6-아미노-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트(0.118 g, 0.384 mmol)의 교반된 에탄올계 용액에 메틸 티오펜-2-카복스이미도티오에이트 하이드로요다이드(0.219 g, 0.768 mmol)를 충전시키고 실온에서 생성된 황색 용액을 교반시켰다. 44시간 경과 후, 혼합물을 통해서 아르곤을 버블링시킨 다음, 이를 잔기로 농축시키고 EtOAc(100 mL)와 포화된 NaHCO_3 용액(10 mL)으로 분할시켰다. 수성 층(pH 9 이하)을 EtOAc로 추가적으로 추출하고, 혼합된 유기층을 염수로 세척하고, (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜서 옅은색 잔기를 수득하였다. 잔기를, 용리제로서 100% EtOAc를 사용한 제 1 정제 및 5% (MeOH 중의 2M NH_3)/ CH_2Cl_2 를 사용한 제 2 정제로 실리카겔 상에서 2회 정제하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.68 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.30 (m, 3H), 6.00 (dd, 1H, $J=8.1, 1.6$ Hz), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 6H, H_2O 피크와 병합됨), 2.81 (s, 3H), 1.34, 1.29 ($2\times s$, 9H); ESI-MS (m/z , %): 417 (MH^+ , 100).

[0368]

N-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-티오펜-2-카복스이미드아미드 디하이드로클로라이드: HPLC 등급 MeOH(10 mL) 중의 t-부틸 메틸(2-(6-(티오펜-2-카복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-일)에틸)카바메이트의 용액에 3M 염산(0.56 mL, 1.681 mmol). 생성된 황색 용액을 아르곤 분위기 하에서 환류로 가열시켰다. 60분 경과 후, 반응을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔기를 H_2O (20 mL)로 희석시키고 CH_2Cl_2 (20 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 순차적으로 세정하였다. 수성 층을 농축시키고 건조시켜서 황색 고체인 표제 화합물(10)(37 mg, 56.5%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.37 (brs, 1H), 9.72 (brs, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.66 (brs, 1H), 8.21-8.08 (m, 2H), 7.37 (app t, 1H, $J=4.4$ Hz), 7.03 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.70-3.45 (m, 2H, H_2O 와 병합됨), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H); ESI-MS (m/z , %): 317 (MH^+ , 유리 염기, 100); $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ (MH^+ , 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 317.1430; 유리 염기: 317.1422.

[0369]

실시예 11: N(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(11)의 합성



[0370]

[0371]

2-아미노-5-니트로벤젠티올: 에탄올(45 mL) 중의 6-니트로벤조[d]티아졸(5 g, 27.7 mmol)의 현탁액에 하이드라진 하이드레이트(8.10 mL, 166 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물(암적색)을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 물(50 mL) 중의 3M HCl의 서서히 그리고 조심스런 첨가로 산성화시키고, 생성된 황색/오렌지색 침전물을 디클로로메탄으로 (3회) 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜서 오렌지색 고체(4.62 g, 98%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.28 (brs, 2H); ESI-MS (m/z, %): 170 (MH^+ , 100).

[0372]

2-(2-클로로에틸티오)-4-니트로아닐린: 에탄올(50 mL) 및 물(10 mL) 중의 2-아미노-5-니트로벤젠티올(4.11 g, 24.15 mmol)의 교반된 현탁액에 수산화나트륨(0.966 g, 24.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액에 1-브로모-2-클로로에탄(8.04 mL, 97 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 탄산나트륨으로 (3회) 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜서 암황색 고체(5.13 g, 91%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.94 (brs, 2H), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 233 (MH^+ , 100), 216 (79).

[0373]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: DMF(70 mL) 중의 2-(2-클로로에틸티오)-4-니트로아닐린(5.13 g, 22.05 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(9.14 g, 66.1 mmol)을, 이어서 요오드화나트륨(0.330 g, 2.205 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 물로 희석하고, 생성된 결정을 진공 여과에 의해서 수거하여 목적 생성물(4.06 g, 94%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.81-7.73 (m, 3H), 6.58 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 197 (MH^+ , 100), 180 (99).

[0374]

7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(1 g, 5.10 mmol), 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 하이드로클로라이드(1.734 g, 10.19 mmol), 및 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 50% NaOH 용액(10 mL) 중의 $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (0.082 g, 0.255 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (25 mL) 및 물(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분별깔때기로 옮기고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (2×25 mL)로 추출시켰다. 혼합된 유기층을 (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 적색의 조물질을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 , 이어서 1.75-5% (MeOH 중의 2M NH_3)/ CH_2Cl_2)에 적용시켜서 갈색의 점성 오일인 7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(0.63 g, 42%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.86-7.82 (m, 2H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.05 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.67 (s, 4H); ESI-MS (m/z, %): 296, 294 (MH^+ , 100), 98 (13).

[0375] 4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민:

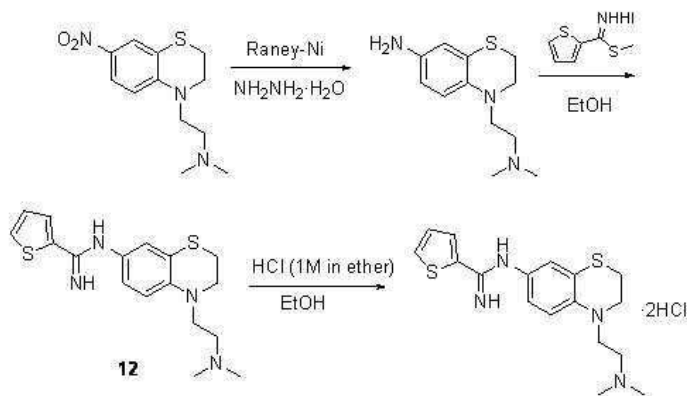
[0376] MeOH (30 mL) 중의 7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(0.637 g, 2.172 mmol)의 용액에 라니-니켈(수성 슬러리)(30 mg 이하, 2.172 mmol)를, 이어서 하이드라진 하이드레이트(1.056 mL, 21.72 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 예열된 오일욕 속에 침지시키고, 1시간동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고, 100 mL의 MeOH로 세척하였다. 조질의 물질을 실리카 플러그(MeOH/CH₂Cl₂ 중의 3.5-10% 2M NH₃)를 통해여과시켰다. 용매를 증발시켜서 암갈색 오일인 표제 화합물(0.61 g, 정량)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.21 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.45 (brs, 4H), 1.66 (brs, 4H); ESI-MS (m/z, %): 266, 264 (M⁺, 100), 98 (34).

[0377] N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드:

EtOH(20 mL) 중의 4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민(0.572 g, 2.172 mmol)의 용액에 메틸 티오펜-2-카브이미도티오에이트 하이드로요다이드(1.239 g, 4.34 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 중탄산나트륨 용액(30 mL)으로 켄칭시켰다. 이어서 혼합물을 CH₂Cl₂(50 mL)로 추출시키고, 수성 상을 CH₂Cl₂(50 mL)로 추출시켰다. 혼합된 유기 분획을 염수(50 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 조질의 물질을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 이어서 5% (2M NH₃ MeOH)/CH₂Cl₂)에 적용시켰다. 수거된 분획은 밝은 갈색의 점성 액체인 화합물(11)(0.71 g, 88%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.67 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.32 (brs, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.50 (brs, 4H), 1.68 (brs, 4H); ESI-MS (m/z, %): 375, 373 (MH⁺, 47), 278, 276 (100), 98 (21).

[0378] N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드 디하이드로클로라이드: MeOH(2 mL) 중의 N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드(0.3524 g, 0.946 mmol)의 교반된 용액에 에테르(4.73 mL, 4.73 mmol) 중의 1M HCl를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 5시간동안 아르곤 분위기하에서 교반한 다음, 농축시켜서 황색 포움(0.646 g, 정량)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.08 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 375, 373 (MH⁺, 유리 염기, 66), 278, 276 (100), 98 (21); HRMS (C₁₉H₂₅N₄S₂, MH⁺, 유리 염기): 계산치: 373.1515, 유리 염기: 373.1518. HPLC: 98 면적%.

[0379] 실시예 12: N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드 디하이드로클로라이드(12)의 합성



[0380]

[0381] N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민: 실시예 8에 보고된 방법에 따라 제조됨.

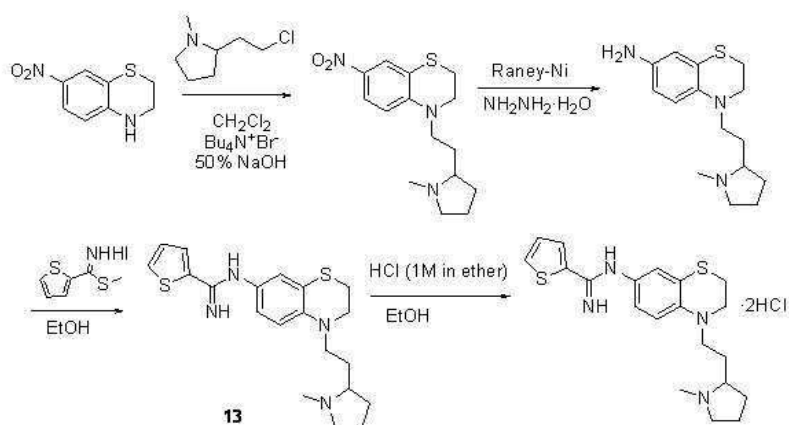
[0382] 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: 아르곤 분위기 하의 메탄올(10 mL) 중의 N,N-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민의 암색 혼합물을 라니 니켈(0.22 g 이하, 3.74 mmol) 및 하이드라진 하이드레이트(1.82 mL, 37.4 mmol)로 처리하였다. 반응을 65°C에서 예열된 오일 욕으로 옮겼다. 50분 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 셀라이트의 패드 위로 부었다. 셀라이트 패드를 메탄올(20 mL)로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 단칼럼(1:9 (MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)에 적용시켰다. 생성된 갈색 잔기를 다음 단계로 운반하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.27-6.23 (m, 2H), 4.42 (bra, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 238 (MH⁺, 100), 193 (56), 147 (58).

[0383] N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드: 무수 에탄올(15 mL) 중의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민(0.888 g, 3.74 mmol) 및 메틸 티오펜-2-카브이미도티오에이트 하이드로요다이드(2.134 g, 7.48 mmol)의 현탁액을 밤새(16시간) 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔기를 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)과 CH₂Cl₂(25 mL)으로 분할시켰다. 20분동안 교반시킨 후 혼합물을 분별깔때기로 옮기고 유기층을 제거하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂(2×25 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔기를 실리카겔을 사용한 칼럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂, 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH₃) : CH₂Cl₂)에 적용시켜서 고체인 표제 화합물(12)(0.44 g, 33.9%)를 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=4.8, 3.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.41 (t, J=12 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 100), 276 (84%).

[0384] N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드 디하이드로클로라이드: 무수 에탄올(10 mL) 중의 N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(0.44 g, 1.270 mmol)의 용액을 염산(에테르 중의 1M; 6.35 mL, 6.35 mmol)으로 처리하고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 침전물을 분리시키고 에테르로 세척하여 황록색 분말을 제공하였다. 분말을 감압하에 건조시켰다(0.46 g, 86%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.25 (brs, 2H), 9.69 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.37 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.80 (d, J=3.6 Hz, 6H); ESI-MS (m/z, %): 347 (MH⁺, 유리 염기, 100); C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺, 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 347.1358, 유리 염기: 347.1343; HPLC 순도: 97 면적%.

[0385] 실시예 13: N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복

스미드아미드(13)의 합성



[0386]

[0387] 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 11에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0388]

4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 디클로로메탄(10 mL) 및 50% NaOH 용액(10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(1 g, 5.10 mmol), 2-(2-클로로에틸)-1-메틸피롤리딘 하이드로클로라이드(1.876 g, 10.19 mmol), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.082 g, 0.255 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간동안(밤새) 교반하였다. 이어서 반응을 디클로로메탄(5 mL) 및 물(20 mL)로 희석하고, 혼합물을 분별깔때기로 옮겼다. 유기층을 제거하고, 수성층을 디클로로메탄(2×10 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 적색의 조물질을, 바이오테이지 정제 시스템(80g 실리사이클 칼럼; 구매: 디클로로메탄 3CV, 이어서 6:94 (메탄올 중의 2M NH₃):15CV 상의 디클로로메탄; 254 nm; 유속: 45 mL/min)을 사용하는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 적용시켜서 황색-오렌지색 고체인 표제 화합물(0.827 g, 52.8%)을 제공하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.87 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.46 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 308 (MH⁺, 100).

[0389]

4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: 아르곤 분위기 하의 메탄올 (10 mL) 중의 4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(0.82 g, 2.67 mmol)의 용액을 하이드라진 하이드레이트(1.29 mL, 26.7 mmol) 및 소량의 라니 니켈(0.15 g 이하, 2.67 mmol)로 처리하였다. 반응을 65℃에서 예열된 오일 욕으로 옮겼다. 3시간 경과 후에, 반응을 셀라이트의 패드 위에 붓고, 메탄올로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 잔기를 실리카겔의 패드 위에 부었다. 실리카겔 패드를 1:9 (메탄올 중의 2M NH₃):디클로로메탄(200 mL)으로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 감압하에 건조시키고, 다음 단계로 옮겼다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.48 (brd, J=9.3 Hz, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100).

[0390]

N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복스이미드아미드: 무수 에탄올(15 mL) 중의 4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (0.7 g, 2.52 mmol) 및 메틸 티오펜-2-카복시미도티오에이트 하이드로요다이드(1.439 g, 5.05 mmol)의 현탁액을 아르곤 분위기 하에 실온에서 밤새(16시간) 교반하고, 잔기를 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)과 디클로로메탄(25 mL)으로 분할시켰다. 혼합물을 분별깔때기로 옮기고, 유기층을 제거하였다. 수성층을 디클로로메탄(2×25 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔기를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(sequence of eluents: 2:98 메탄올:디클로로메탄, 5:95 메탄올:디클로로메탄, 및 5:95 (메탄올 중의 2M 암모니아):디클로로메탄의 용리제 순서)에 적용시켜서 황색 시럽인 화합물(13)(0.48 g, 49%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (brd, J=2.7 Hz, 1H), 7.57 (brd, J=4.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3.9, 4.8 Hz,

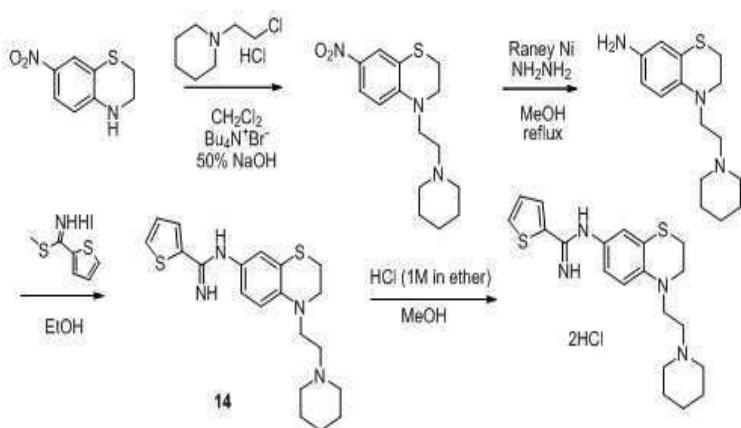
1H), 6.52 (dd, $J=1.8, 8.1$ Hz, 2H), 6.47 (brd, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 387 (MH^+ , 90), 276 (100), 194 (50).

[0391]

N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드 디하이드로클로라이드: 무수 에탄올(10 mL) 중의 N-(4-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드(0.48 g, 1.242 mmol)의 용액을 염산(에테르 중의 1M; 6.21 mL, 6.21 mmol)으로 처리하고 30분동안 교반하였다. 침전물을 수거하고 에테르로 세정하였다. 침전물을 메탄올 중에 용해시키고 농축시켜서 황색-오렌지색 결정질 고체(0.57 g, 100%)를 제공하였다. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 11.22 (brs, 1 H), 11.17 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.91 (brd, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 3H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.76 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 1H); ESI-MS (m/z , %): 387 (MH^+ , 유리 염기, 100), 194 (19); $C_{20}H_{27}N_4S_2$ (MH^+ , 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS: 387.1671, 유리 염기: 387.1654; HPLC 순도: 97 면적%.

[0392]

실시예 14: N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카복시미드아미드 (14)의 합성



[0393]

[0394]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 11에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0395]

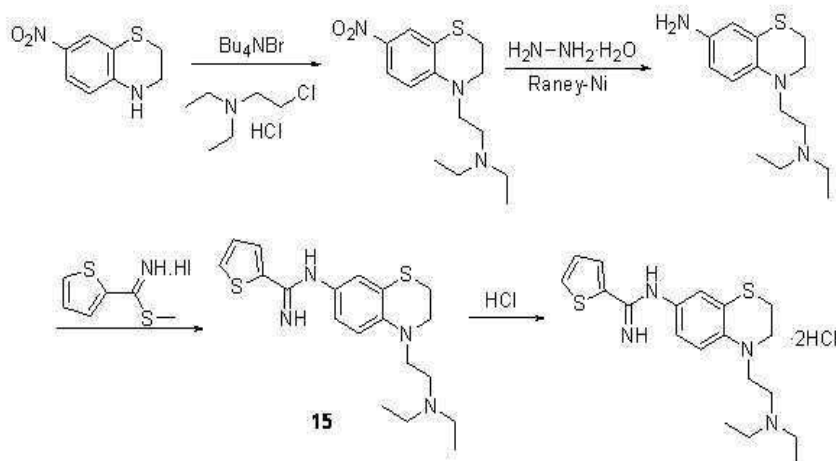
7-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 디클로로메탄 (10 mL) 및 50% NaOH 용액 (10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (1 g, 5.10 mmol), 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 하이드로클로라이드 (1.876 g, 10.19 mmol), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.082 g, 0.255 mmol) 혼합물을 실온에서 밤새 (16 시간) 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (5 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하고 혼합물을 분별 깔대기로 이동시켰다. 유기층을 제거하고 물층을 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 농축시켰다. 적색 조물질을 Biotage 정제 시스템(Biotage purification system)을 이용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여(80g 실리카겔 컬럼; 용매 구배: 디클로로메탄 3CV, ramp to 6:94 (메탄올 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2 15CV 이상; 254 nm 모니터링 파장; flow = 45 mL/minute) 오렌지색 고체 물질(0.937 g, 59.8%)을 제공하였다. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.85-7.81 (m, 2H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.58 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 308 (MH^+ , 100).

[0396] 4-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: 메탄올 (10 mL) 중의 7-니트로-4-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진(0.9 g, 2.93 mmol)을 아르곤 대기하에서 먼저 하이드라진 수화물(1.424 mL, 29.3 mmol)로 처리하고 이어서 라니 니켈 (-0.172 g, 2.93 mmol)로 처리하였다. 반응물을 오일 배쓰로 이동시켜 65 °C로 예열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드에 쏟아부었다. 셀라이트 패드를 메탄올 (25 mL)로 행궜다. 보라색 여과물을 농축시키고 실리카겔 상의 단칼럼(1:9 (MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)에 적용시켰다. 일부를 농축시키고 잔기를 다음 단계로 이동시켰다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.49 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.20 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 6H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 278 (MH⁺, 100).

[0397] N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에틸)3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드: 4-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4- 디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (0.90 g, 3.24 mmol) 및 메틸 티오펜 - 2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (1.85 g, 6.49 mmol) 서스펜션을 실온에서 밤새 (16 시간) 아르곤 대기하에서 교반시켰다. 반응물을 농축시키고 잔기를 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 디클로로메탄 (25 mL) 사이에 분할하였다. 한 시간 동안 교반시킨 후 혼합물을 분별 깔대기 내로 부었다. 유기층을 제거하고 수성층을 디클로로메탄 (2 x 20 mL)내로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켰다. 잔기를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(2:98 내지 5:95 MeOH:CH₂Cl₂ 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)에 적용시켜 노란색 고체인 화합물 14를 제공하였다(0.288 g, 23%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 2H), 6.39 (brs, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.39- 3.33 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 6H), 1.49-1.48 (m, 4H), 1.39-1.38 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 387 (MH⁺, 77), 276 (46), 194 (100).

[0398] N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7- 일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디 하이드로클로라이드: 무수 메탄올 (8 mL) 중의 N-(4-(2- (피페리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 (0.288 g, 0.745 mmol)를 염산(에테르 중의 1M; 3.72 mL, 3.72 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 0.5 시간 교반하고 농축시켜 오렌지색 고체 (0.34 g, 99%)를 제공하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.21 (brs, 1H), 11.16 (brs, 1 H), 9.67 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.15 (brd, J= 4.8 Hz, 1H), 8.1 1 (brd, J= 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.22- 3.15 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.89-2.88 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 5H), 1.42-1.38 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 387 (MH⁺, 유리 염기, 100), 194 (23); C₂₀H₂₇N₄S₂에 대하여 계산된 ESI-HRMS(MH⁺, 유리 염기): 387.1671, 관측치: 337.1657; HPLC 순도: 99 면적%.

[0399] 실시예 15: N-(4-(2-(디에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조 [b] [1 ,4] 티아진-7-일)티오펜-2-카르복스 이미드아미드 (15)의 합성



[0400]

[0401] 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 11에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0402]

N,N-디에틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민: CH_2Cl_2 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (1 g, 5.10 mmol), 2-클로로-*N,N*-디에틸에탄아민 하이드로클로라이드 (1.754 g, 10.19 mmol), 및 nBu_4NBr (0.082 g, 0.255 mmol) 혼합물을 실온에서 16 시간 교반시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (5 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시키고 층들을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 및 농축시켰다. 적색 조물질을 실리카겔상의 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 이어서 1.75-3.5% (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)하여 갈색 오일(1.15 g, 77%)을 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86-7.81 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z , %): 298, 296 (MH^+ , 100).

[0403]

4-(2-(디에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: MeOH (30 mL) 중의 *N,N*-디에틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (1.109 g, 3.76 mmol) 교반 용액에 라니 니켈 (물 중의 슬러리; -0.1 g, 3.76 mmol)을 첨가하고 이어서 하이드라진 수화물(1.828 mL, 37.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 예열된 오일 배스에 담그고 30 분 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통과시켜 여과시킨 후 MeOH로 세척하였다. 조물질을 실리카 플러그(3.5% (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)를 통해 여과하였다. 용매를 증발시켜 어두운 갈색 오일(1.07 g, 정량적)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.03- 2.99 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z , %): 268, 266 (MH^+ , 100), 100 (52).

[0404]

N-(4-(2-(디에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드: 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이드라이드 (2.266 g, 7.94 mmol)를 EtOH (20 mL) 중의 4-(2-(디에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (1.054 g, 3.97 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일간 교반시켰다. 반응물을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (30 mL)으로 켄칭하고 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기 부분을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다(CH_2Cl_2 이어서 3.5% (MeOH 중의 2M

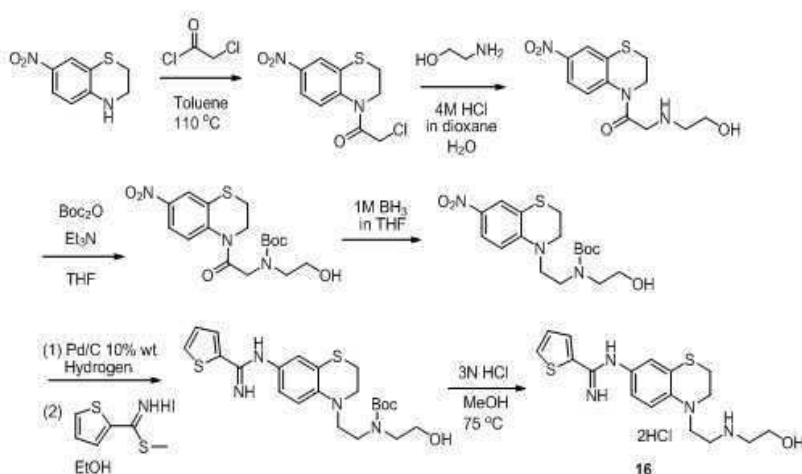
NH_3 : CH_2Cl_2). 수집된 부분을 농축시키고 샘플을 다시 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다(2.5% MeOH : CH_2Cl_2). 수집된 부분을 농축시켜 갈색 고체인 화합물 15를 제공하였다(1.23 g, 83%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 3.9, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 6H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z , %): 377, 375 (MH^+ , 35), 278, 276 (100).

[0405]

***N*-(4-(2-{디에틸아미노}에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 실온에서 MeOH (5 mL) 중의 *N*-(4-(2-(디에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (1.149 g, 3.07 mmol)에 에테르 (15.35 mL, 15.35 mmol) 중의 1M HCl 를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 대기하에서 5분간 교반시키고 농축시켜 노란색 고체(1.37 g, 정량적)를 제공하였다. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (s, 2H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 8H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z , %): 377, 375 (MH^+ , 유리 염기, 58), 278, 276 (100); $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}_2$ 에 대하여 계산된 ESI-HRMS (MH^+ , 유리 염기), 계산치: 375.1671, 관측치: 375.1667; HPLC: 95 면적%.

[0406]

실시예 16: *N*-(4-(2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드 (16)의 합성



[0407]

[0408]

7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 11에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0409]

2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온: 2-클로로아세틸 클로라이드 (4.08 mL, 50.9 mmol)를 톨루엔 (30 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (5 g, 25.5 mmol)을 포함하는 용액에 적가하였다. 혼합물을 110°C에서 20분간 환류시켰다. 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (100 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시키고 및 EtOAc (4 x 100 mL)로 추출하였다. 조물질을 실리카겔 패드를 통해 여과하고 EtOAc 로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 노란색-갈색 고체를 제공하였다. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H, 용매 피크와 중복됨); ESI-MS (m/z , %): 273 (MH^+ ,

100), 295 (40).

[0410] **2-(2-하이드록시에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온:** THF (20 mL) 중의 2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (1.0 g, 3.67 mmol) 용액을 1,4-다이옥산 (4.58 mL, 18.33 mmol) 중의 4M HCl 로 처리하고 이어서 물 (4 mL) 중의 2-아미노에탄올 (2.207 mL, 36.7 mmol) 용액을 천천히 적가하였다. 어두운 용액을 실온에서 24 시간동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 포화된 소듐 바이카보네이트 (100 mL)로 희석시키고 20 분간 교반시켰다. 물질을 분별 깔대기로 붓고 유기층을 분리하고 건조 (Na₂SO₄), 여과, 및 농축하여 어두운 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 5:95 MeOH:CH₂Cl₂ 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂를 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 노란색 잔기를 제공하였다 (320 mg, 29.4%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.28 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 4.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z, %): 298 (MH⁺, 100%).

[0411] **tert-부틸-2-하이드록시에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트:** THF (15 mL) 중의 2-(2-하이드록시에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (300 mg, 1.009 mmol) 용액을 Boc 안하이드라이드 (231 mg, 1.059 mmol)로 처리하고 이어서 트리에틸아민 (0.422 mL, 3.03 mmol)으로 처리하였다. 노란색 용액을 실온에서 18 시간 (밤새)동안 교반시켰다. 용액을 EtOAc (20 mL)으로 희석시키고 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (20 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시켜 추출하였다. 추출한 후 실리카겔 패드를 통해 유기층을 분리, 건조 (Na₂SO₄), 및 여과하였다. 패드를 EtOAc (10 mL)로 행구고 여과물을 농축시켜 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 Biotage 정제 시스템(Biotage purification system)을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피(컬럼: 실리사이클 40g; 30% EtOAc/70% 헥산 에서 90% EtOAc/10% 헥산, 10 컬럼 볼륨 이상; 유동 속도 = 35 mL/min; 컬렉션 파장: 254 nm)하였다. 감압하에서 건조시켜 노란색 잔기(270 mg, 67.3%)를 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) (리테이너(retainers)의 혼합물) δ 8.15 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.58 및 7.31 (2 x d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.12-3.88 (m, 4H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.48 및 3.11 (2 x t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.46 및 1.40 (2 x s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 420 (M+Na, 70), 398 (MH⁺, 40), 298 (100).

[0412] **tert-부틸 2-하이드록시에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)카바메이트:** THF (10 mL) 중의 tert-부틸 2-하이드록시에틸(2-(7-니트로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트 (250 mg, 0.629 mmol) 용액을 0 °C 로 냉각시키고 THF (1M) (6.29 mL, 6.29 mmol) 중의 붕소로 처리하였다. 결과물인 밝은 노란색 용액을 실온으로 하고 이 온도에서 2.5 일 동안 교반시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 반응물을 조심스럽게 MeOH로 켄칭하였다(처음에는 적가; 총 20 mL). 냉각 배쓰를 제거하고 노란색 용액을 20분간 교반시킨 후 농축시켰다. 오렌지색 잔기를 MeOH (50 mL)에 용해시키고 건조되도록 농축시켰다. 이 잔기를 EtOAc (20 mL)에 용해시키고 실리카겔 패드를 통해 여과시켰다. 실리카 패드를 EtOAc (100 mL)로 일루트(elute)하였다. 여과물을 농축시키고 감압하에서 4시간 동안 건조시켜 오렌지색 잔기를 제공하였다(230 mg, 95%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.97 (brs, 1H), 7.87 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 3.81 (brs, 5H), 3.61 (brs, 2H), 4.54-3.31 (m, 4H), 3.02 (중복 t, 2H), 1.47 (brs, 9H); ESI-MS (m/z, %): 406 (M+Na, 60), 384 (MH⁺, 10), 328 (60), 284 (100).

[0413] **tert-부틸 2-하이드록시에틸(2-(7-(티오펜-2-카르복시이미드아미도)-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트:** 아르곤 하에서 tert-부틸 2-하이드록시에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)카바메이트 (220 mg, 0.574 mmol)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크에 활성 탄소 (10% wt; 61.0 mg, 0.057 mmol)상의 팔라듐을 주입하였다. 혼합물에 EtOH (20 mL)를 첨가하기 이전에 아르곤으로 퍼징하였다. 결과 서스펜션을 펌프를 사용하여 배기시키고 풍선을 이용하여 수소를 시스템에 주입하였다. 혼합물을 수소가 채워진 풍선 하에

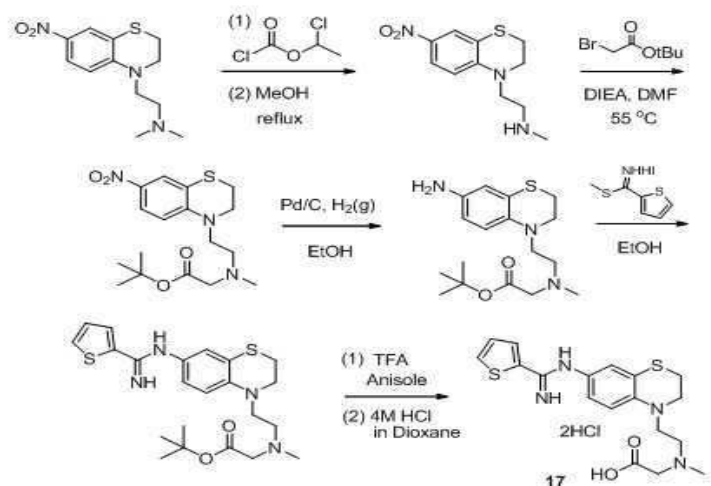
서 3시간 동안 교반시켰다. 수소 풍선을 제거하고 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (327 mg, 1.147 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 서스펜션을 실온에서 17 시간 (밤새) 동안 교반시켰다. 이후에 셀라이트 패드를 통과시켜 혼합물을 여과시키고 MeOH (10 mL)로 행겼다. 여과물을 농축시키고 잔기를 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 CH₂Cl₂ (100 mL) 사이에 분할하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시키고 추출하였다. 추출 후 유기층을 분리하고 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켜 어두운 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(2:98 MeOH/CH₂Cl₂ 이어서 3.5:96.5(MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)하여 노란색 고체(140 mg, 52.7%)를 제공하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (brd, *J*= 3.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*= 3.9, 4.8 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 4.73 (t, *J*= 5.4 Hz, 1H), 3.54 (brs, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.38 (brs, 4H, 용매 피크와 중복됨), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.41 (brs, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 463 (MH⁺, 100), 398 (60); HPLC 순도: 96.4% a/a.

[0414]

***N*-(4-(2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드 아미드 디하이드로클로라이드**: MeOH (10 mL) 중의 *tert*-부틸 2- 하이드록시에틸(2-(7-(티오펜-2-카르복시미드 아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (130 mg, 0.281 mmol)용액에 3N HCl (2.81 mL, 8.43 mmol)를 첨가하였다. 노란색 용액을 75 °C 로 30 분간 가열하였다. 이 때, 반응물을 여과시키고 농축시켜 부피를 절반으로 하였다. 노란색 용액을 2 x 50 mL CH₂Cl₂로 추출하고 수성층이 건조되도록 농축시켜 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 감압(고진공)하에서 건조시켜 노란색 분말인 화합물 16을 제공하였다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.29 (pseudo t, *J*= 4.2 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 3.79 (brt, *J*= 4.8 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.28 (brs, 2H), 3.16 (bit, *J*= 5.1 Hz, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*, %): 363 (MH⁺, 유리 염기, 100), 276 (90); C₁₇H₂₃N₄O₁S₂ 에 대하여 계산된 ESI- HRMS (MH⁺, 유리 염기): 363.1307, 관측치: 363.1316; HPLC 순도: 96.2% a/a.

[0415]

실시예 17: 2-(메틸(2-(7-(티오펜-2-카르복시미드아미도)-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세트산 디하이드로클로라이드 (17)의 합성



[0416]

[0417]

***N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민**: 실시예 8에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0418]

***N*-메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민**: ClCH₂CH₂Cl (20 mL) 중의 *N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (1.65 g, 6.17 mmol) 용액을 0 °C (얼음/물 배쓰)로 냉각시키고

알과 클로로에틸크로포메이트 (1.009 mL, 9.26 mmol)로 적가처리하였다. 결과 서스펜션을 88 °C 에서 1.5 시간 동안 가열하고 건조되도록 농축시켰다. 잔기를 MeOH (50 mL)에 용해시키고 2 시간동안 가열하여 환류시켰다. 어두운 혼합물을 농축시키고 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 CH₂Cl₂ (200 mL)사이 에 분할하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시켜 추출하였다. 추출 후 유기층을 분리하고 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켜 갈색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 5:95(MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 노란색 잔기(980 mg, 62.7%)를 제공하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (brs, 1H).

[0419]

***tert*-부틸 2-(메틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세테이트**: DMF (20 mL) 중의 N-메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (0.95 g, 3.75 mmol), 디이소프로필에틸 아민 (1.960 mL, 11.25 mmol), 및 *tert*-부틸 브로모아세테이트 용액을 55 °C 에서 17 시간 (밤새)동안 가열하였다. 노란색 용액을 염수 (40 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켜 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 2.5:97.5 MeOH:CH₂Cl₂ 를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 노란색 갈색 잔기를 제공하였다. 비-극성 노란색 스팟을 포함하는 후자를 포함하는 부분들을 수집하였다(950 mg, 68.9%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 368 (MH⁺, 20), 312 (100).

[0420]

***tert*-부틸 2-((2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)(메틸)아미노) 아세테이트**:

[0421]

아르곤 하에서 *tert*-부틸 2-(메틸(2-(7-니트로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세테이트 (925 mg, 2.52 mmol)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크가 아르곤으로 퍼징되고 활성 탄소 (10% wt; 268 mg, 0.252 mmol)상의 팔라듐을 주입하였다. 이 혼합물에 EtOH (40 mL)를 첨가하였다. 결과 서스펜션을 펌프로 배기시키고 풍선으로 시스템에 수소를 주입하였다. 혼합물을 수소를 채운 풍선하에서 3시간 동안 교반시켰다. 풍선을 제거하고 아르곤을 서스펜션으로 10분간 버블링하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 셀라이트 패드를 메탄올 (20 mL)로 헹궜다. 여과물을 농축시키고 잔기를 감압하에서 건조시켜 표제 화합물(850 mg, 정량적)을 제공하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (brs, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 338 (MH⁺, 95), 282 (100).

[0422]

***tert*-부틸 2-(메틸(2-(7-(티오펜-2-카르복시미도아미도)-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세테이트**: EtOH (25 mL) 중의 2- ((2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)(메틸)아미노)아세테이트 (850 mg, 2.52 mmol)에 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (1.43 g, 5.04 mmol)를 첨가하였다. 결과 서스펜션을 실온에서 17 시간 (밤새)동안 교반시켰다. 이 때, 서스펜션을 20 mL CH₂Cl₂ 로 희석하여 어두운 노란색 용액을 제공하였다. 아르곤이 용액을 통해 30분동안 버블링되었다. 용액을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 CH₂Cl₂ (100 mL)를 포함하는 분별 깔대기로 이동시켜 추출하였다. 추출 후 유기층을 분리하고 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켜 어두운 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(2:98 MeOH/CH₂Cl₂ 이어서 2.5:97.5(MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂)하여 노란색-녹색 잔기(420 mg, 37.3%)를 제공하였다. 약간의 불순물이 수집되었다(-340 mg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.35 (m, 2H), 7.06 (pseudo t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (brd, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.91 (brs, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.07- 2.99 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H),

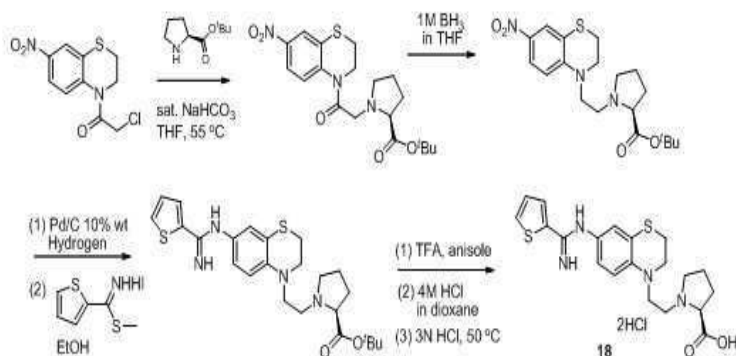
2.45 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 447 (MH⁺, 100), 391 (50); HPLC 순도: 99.7% a/a.

[0423]

2-(메틸(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세트산 디하이드로클로라이드: 아르곤 하의 마그네틱 스티어링바가 장착된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 CH₂Cl₂ (3 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(메틸(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)아미노)아세트레이트 (200 mg, 0.448 mmol)를 넣고 용액을 0 °C (얼음/물 배쓰)로 냉각시켰다. 이 용액에 아니솔(0.098 mL, 0.896 mmol)을 첨가하고 이어서 트리플루오로아세트산(2.92 mL, 26.9 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0°C에서 20분간 교반시켰다. 얼음 배쓰를 제거하고 혼합물을 3시가 더 교반시켰다. 이 때, 혼합물을 농축시키고 1,4-다이옥산 (4 mL) 중의 4.0 M HCl로 처리하였다. 결과 서스펜션을 Et₂O (20 mL)로 희석하고 이어서 20분간 교반시켰다. 혼합물을 여과하고 고체를 Et₂O (20 mL)로 세척하였다. 고체를 감압하에서 건조시켜 밝은 노란 분말인 화합물 17(200 mg, 96%)이 제공되었다. HPLC 분석은 샘플이 ~3.4%의 출발물질을 포함함을 지시한다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (pseudo t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.81 (brt, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.10 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H); ESI-MS (양성 이온 모드): 391 (MH⁺, 유리 염기, 100); ESI-MS (음성 이온 모드): 389 (M-1, 유리 염기, 100); C₁₈H₂₃N₄O₂S₂에 대하여 계산된 ESI-HRMS(MH⁺, 유리 염기): 391.1256, 관측치: 391.1255; HPLC 순도: 96.64% a/a.

[0424]

실시예 18: (S)-1-(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)피롤리딘-2-카르복실산 디하이드로클로라이드 (18)의 합성



[0425]

[0426]

2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온: 실시예 16에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0427]

(S)-tert-부틸-1-(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)피롤리딘-2-카르복실레이트: THF (20 mL) 중의 2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (1.0 g, 3.67 mmol)을 (S)-tert-부틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.942 g, 5.50 mmol)로 처리하고 이어서 포화된 소듐 바이카보네이트 (4 mL)로 처리하였다. 혼합물을 55 °C에서 3 시간동안 처리하고 실온에서 밤새 (17 시간) 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 포화된 소듐 바이카보네이트 (10 mL)로 희석한 후 20 분간 교반시켰다. 물질을 분별 깔대기에 붓고 유기층을 분리하고, 건조(Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 어두운 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 Biotage 정제 시스템(Biotage purification system)을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피(컬럼: 실리카이클 40g; 20:80 EtOAc:헥산에서 60:40 EtOAc:헥산, 8 컬럼 볼륨 이상; 유동 속도 = 35 mL/min; 컬렉션 파장: 254 nm)하였다. 노란색 잔기(1.47 g, 98%)를 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (brs, 2H), 3.74 (brd, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (brd, J = 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.61 (brdd, J = 8.1, 16.2 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m,

1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 408 (MH⁺, 50), 352 (100).

[0428]

(S)-*tert*-부틸-1-(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)피롤리딘-2- 카르복실레이트: THF (17.18 mL, 17.18 mmol) 중의 1 M 붕소를 (S)-*tert*- 부틸 1-(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)피롤리딘-2- 카르복실레이트 (1.4 g, 3.44 mmol)에 첨가시키고, 결과물인 노란색 용액을 실온에서 밤새 (17 시간) 교반시켰다. 노란색 용액을 0℃ 로 냉각시키고 조심스럽게 MeOH (10 mL)로 켄칭하였다. 용액을 농축시키고 MeOH (50 mL)에 용해하고 다시 농축시켜 어두운 노란색 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 Biotage 정제 시스템 (Biotage purification system)을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피(컬럼: 실리카사이클 80g; 20:80 EtOAc:헥산에서 60:40 EtOAc:헥산, 10 컬럼 볼륨 이상; 유동 속도 = 45 mL/min; 컬렉션 파장: 254 nm)하였다. 노란색 잔기가 수득되었다(550 mg, 40.7%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 394 (MH⁺, 25), 338 (100).

[0429]

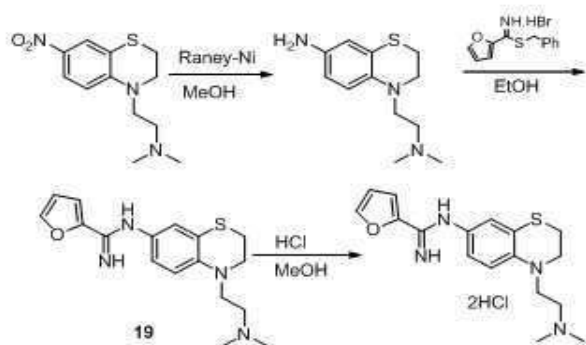
(S)-*tert*-부틸-1-(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)피롤리딘-2- 카르복실레이트: (S)-*tert*-부틸 1-(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)피롤리딘-2- 카르복실레이트 (525 mg, 1.334 mmol)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 아르곤으로 퍼징하였다. 이 플라스크에 활성 탄소 (10% wt; 142 mg, 0.133 mmol)상의 팔라듐을 넣고 이어서 EtOH (25 mL)를 넣었다. 결과 서스펜션을 펌프를 사용하여 배기시키고 풍선을 이용하여 수소를 시스템에 주입하였다. 혼합물을 수소가 채워진 풍선하에서 2시간 동안 교반시켰다. 이 때, 수소 풍선은 제거되고 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이드 (761 mg, 2.67 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 서스펜션을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 이 때 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 패드를 MeOH (20 mL)로 행켰다. 여과물을 농축시키고 잔기를 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 CH₂Cl₂ (100 mL) 사이에 분할하였다. 혼합물을 분별 깔대기에 이동시켜 추출하였다. 추출 후 유기층을 분리하고 건조 (Na₂SO₄), 여과, 및 농축시켜 어두운 잔기를 제공하였다. 이 잔기를 실리카겔 상에서 2:98 MeOH:CH₂Cl₂ 이어서 3.5:96.5 (MeOH 중의 2M NH₃):CH₂Cl₂:CH₂Cl₂의 일루언트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 노란색-녹색 잔기(398 mg, 63.1%)를 제공하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.2, 3.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (brd, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 4.86 (brs, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.11 (brdd, *J* = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.45 (brdd, *J* = 7.8, 16.2 Hz, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z, %): 473 (MH⁺, 90), 417 (85), 276 (100); HPLC 순도: 99.6% a/a.

[0430]

(S)-1-(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)피롤리딘-2-카르복실산 디하이드로클로라이드: CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 (S)-*tert*- 부틸 1-(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)일)에틸)피롤리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.423 mmol) 용액을 아니솔(0.092 mL, 0.846 mmol)로 처리하였다. 반응물을 0 ℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산 (2.76 mL, 25.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 2 시간 동안 교반시키고 건조되도록 농축시켰다. 이 잔기에 다이옥산 (3.17 mL, 12.69 mmol) 중의 4M HCl을 첨가하고 결과 서스펜션을 20분 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 Et₂O (10 mL)로 희석시키고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 Et₂O (10 mL)로 세척하고 감압하에서 건조시켰다. 고체를 3N HCl (4.0 mL, 12.00 mmol)에 용해시키고 50 ℃ 에서 1 시간 동안 가열하였다. 노란색 용액을 농축시키고 감압하에서 건조하여 노란색 고체의 화합물 18(200 mg, 97%)을 제공하였다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 4.2, 4.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 7.8, 9.0 Hz, 1H), 3.85-3.56 (m, 6H), 3.48-3.29 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.08-

1.92 (m, 1H); ESI-MS (m/z , %): 417 (MH^+ , 유리 염기, 100); $C_{20}H_{25}N_4O_2S_2$ 에 대하여 계산된 ESI-HRMS(MH^+ , 유리 염기): 417.1419, 관측치: 417.1399; HPLC 순도: 99.5% a/a; 광학 로테이션: $25[\alpha]_{589} = -27.0^\circ$, $c = 0.52$ in MeOH.

[0431] 실시예 19: *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복시미드 아미드 (19)의 합성



[0432]

[0433] *N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민: 실시예 8에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0434] 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: MeOH (20 mL) 중의 *N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (0.9695 g, 3.63 mmol) 용액에 라니 니켈 (물 중의 슬러리; ~0.1 g, 3.63 mmol)을 첨가하고 이어서 하이드라진 수화물(1.82 mL, 37.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 예열된 오일 배스에 담그고 20분간 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과 패드를 MeOH로 세척하고 조물질을 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 플러그(2.5 :97.5 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)를 통해 여과시켰다. 수집된 부분은 갈색 점성 오일을 제공하였다(0.84 g, 99%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H); ESI-MS (m/z , %): 240, 238 (MH^+ , 100).

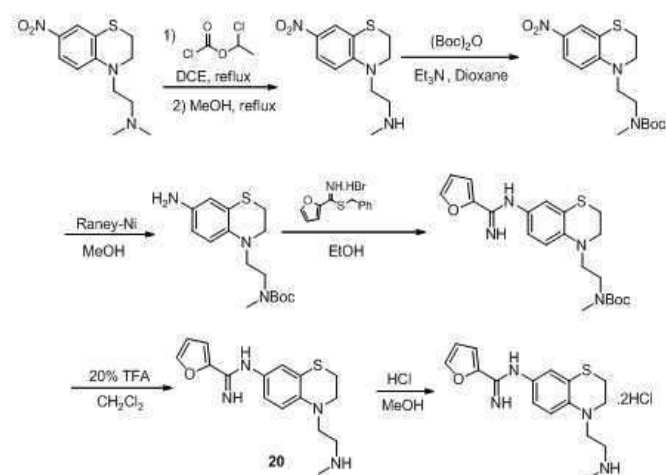
[0435] *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복시미드아미드: 벤질 퓨란-2-카르비미도티오에이트 하이드로브로마이드 (1.139 g, 3.82 mmol)를 EtOH (20 mL) 중의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (0.829 g, 3.49 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 대기하에서 2일 동안 교반시켰다. 용액을 포화된 소듐 바이카보네이트 (50 mL)로 켄칭하였다. 용액을 분별 깔대기로 이동시키고 물 (50 mL)로 희석시키고 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하였다. 혼합된 유기 부분을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(2.5-5% (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)하였다. 수집된 부분은 갈색 오일의 화합물 19를 제공하였다(1.03 g, 90%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.73-6.68 (m, 3H), 6.50(brs, 1H), 5.03 (brs, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H); ESI-MS (m/z , %): 333, 331 (MH^+ , 91), 260, 262 (100).

[0436] *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복시미드아미드 디하이드로클로라이드: *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복스

이미드아미드 (0.166 g, 0.504 mmol)를 MeOH (2 mL)에 용해시켰다. 에테르 (2.52 mL, 2.52 mmol) 중의 1M HCl을 실온에서 상기 용액에 첨가하고 반응물을 아르곤 대기하에서 5분간 교반시켰다. 혼합물을 농축시켜 밝은 노란색 고체를 제공하였다(0.18 g, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 11.25 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); ESI-MS (m/z , %): 333, 331 (MH^+ , 유리 염기, 100), 260, 262 (57); $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}$ 에 대하여 계산된 HRMS(MH^+ , 유리 염기): 계산치: 331.1587, 관측치: 331.1589; HPLC 순도: 98 면적%.

[0437]

실시예 20: *N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복스이미드 아미드 (20)의 합성



[0438]

[0439]

***N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민:** 실시예 8에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0440]

***N*-메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민:** 아르곤 대기하에서 1-클로로에틸 클로로포메이트 (0.612 mL, 5.61 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중의 *N,N*-디메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (1.0 g, 3.74 mmol)용액에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온으로 하고, 3시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 용액을 농축시키고 MeOH (20 mL)에서 환류시켰다. 용액을 농축시켜 어두운 갈색 점성 오일(1.05 g, 정량적)이 제공되었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H); ESI-MS (m/z , %): 256, 254 (MH^+ , 100).

[0441]

***tert*-부틸 메틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트:** 다이옥산 (20 mL) 중의 *N*-메틸-2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (1.022 g, 4.04 mmol) 및 트리ethyl아민 (1.135 mL, 8.08 mmol) 교반 용액에 아르곤 대기하에서 *tert*-부틸 디카보네이트 (0.984 mL, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 결과 용액을 밤새 실온에서 교반시켰다. 용액을 물 (50 mL)로 희석시키고 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(20-50% EtOAc:헥산) 하였다. 수집된 부분을 농축시켜 노란색-갈색 오일(0.95 g, 67%)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 3H), 1.42 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 278, 276 ($\text{M}+\text{Na}$, 72),

356, 354 (MH^+ , 19), 298, 300 (100), 256, 254 (74).

[0442]

***tert*-부틸 2-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트**: MeOH (20 mL) 중의 *tert*-부틸 메틸(2-(7-니트로-2H-벤조 [b] [1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)카바메이트 (0.8811 g, 2.493 mmol)용액에 라니-니 켈(물 중에 슬러리; -0.5 g, 2.493 mmol)을 첨가하고 이어서 하이드라진 수화물(1.213 mL, 24.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 예열된 오일 배쓰에 담그고 5분간 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과 패드를 MeOH로 세척하고 조물질을 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 플러그(70% EtOAc/헥산)를 통해 여과시켰다. 수집된 부분은 갈색 오일을 제공하였다(0.78 g, 98%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.64-6.58 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 326, 324 (MH^+ , 95), 268 (100).

[0443]

***tert*-부틸 2-(7-(퓨란-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4] 티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트**: 벤질 퓨란-2-카르비미도티오에이트 하이드로브로마이드 (1.199 g, 4.02 mmol)를 EtOH (20 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(7-아미노-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트 (0.763 g, 2.361 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, 물 (50 mL)로 희석하고 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(2.5-5% (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)하였다. 수집된 부분을 농축시켜 백색 물질을 제공하였다(0.88 g, 90%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (brs, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 419, 417 (MH^+ , 100).

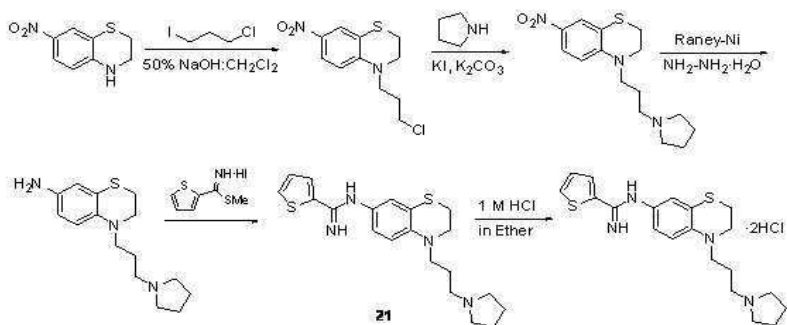
[0444]

***N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2- 카르복스이미드아미드**: CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(7-(퓨란-2-카르복스이미드아미도)-2H- 벤조[b] [1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(메틸)카바메이트 (0.823 g, 1.978 mmol) 용액을 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 트리플루오로아세트산(5 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 아르곤 대기하 0 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 1N NaOH 용액 (70 mL)으로 켄칭하고 분별 깔대기로 이동시켰다. 용액을 물 (50 mL)로 희석시키고 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 농축시키고 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(5-15% (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)하였다. 수집된 부분을 농축시켜 노란색 점성 오일인 화합물 20(0.47 g, 76%)을 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.3, 2H), 2.48 (s, 3H); ESI-MS (m/z , %): 319, 317 (MH^+ , 96), 260 (100).

[0445]

***N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2- 카르복스이미드 디하이드로클로라이드**: *N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)퓨란-2-카르복스이미드아미드 (0.4353 g, 1.376 mmol)를 MeOH (3 mL)에 용해시켰다. 실온에서 에테르 (6.88 mL, 6.88 mmol) 중의 1M HCl (6.88 mL, 6.88 mmol)을 용액에 첨가하고 반응물을 아르곤 대기하에서 5분간 교반시켰다. 혼합물을 농축시켜 노란색 고체(0.59 g, 정량적)를 제공하였다. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.30 (brs, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 3H); ESI-MS (m/z , %): 319, 317 (MH^+ , 유리 염기, 100), 260 (98); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대하여 계산된 HRMS(MH^+ , 유리 염기), 계산치: 317.1430, 관측치: 317.1417; HPLC 순도: 99 변적%.

[0446] 실시예 21: *N*-(4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드아미드 (21)의 합성



[0447]

[0448] 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 11에 보고된 방법에 따라 제조됨.

[0449] 4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (1.0 g, 5.10 mmol) 및 1-클로로-3-아이오도프로판 (1.075 mL, 10.19 mmol) 용액을 실온에서 50% NaOH 용액 (10 mL)으로 처리하고 이어서 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.082 g, 0.255 mmol)로 처리하였다. 결과 혼합물을 밤새 (16 시간) 실온에서 교반시키고 4시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 한 후 물 (50 mL)로 희석시키고 생성물을 CH_2Cl_2 (3 x 25 mL)내로 추출하였다. 혼합된 CH_2Cl_2 층을 염수 (20 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고 조물질을 컬럼 크로마토그래피(1 : 4 에서 2:3 EtOAc:헥산)하여 고체인 표제 화합물을 수득하였다(0.65 g, 47%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 2.7, 9.3 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 273 (MH^+ , 100).

[0450] 7-니트로-4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 건조 아세트니트릴 (20 mL) 중의 4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (0.54 g, 1.980 mmol) 용액을 실온에서 피롤리딘 (1.637 mL, 19.80 mmol), 포타슘 카보네이트 (2.74 g, 19.80 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (0.657 g, 3.96 mmol)로 처리하였다. 결과 혼합물을 60 °C에서 밤새 (18 시간) 교반시켰다. 반응물을 실온으로 하고 물 (50 mL)로 희석하고 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수 (20 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고 조물질을 컬럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 시럽인 표제 화합물을(0.57 g, 94%)을 수득하였다. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84-7.80 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.44- 2.40 (m, 6H), 1.76-1.69 (m, 6H); ESI-MS (m/z , %): 308 (MH^+ , 100).

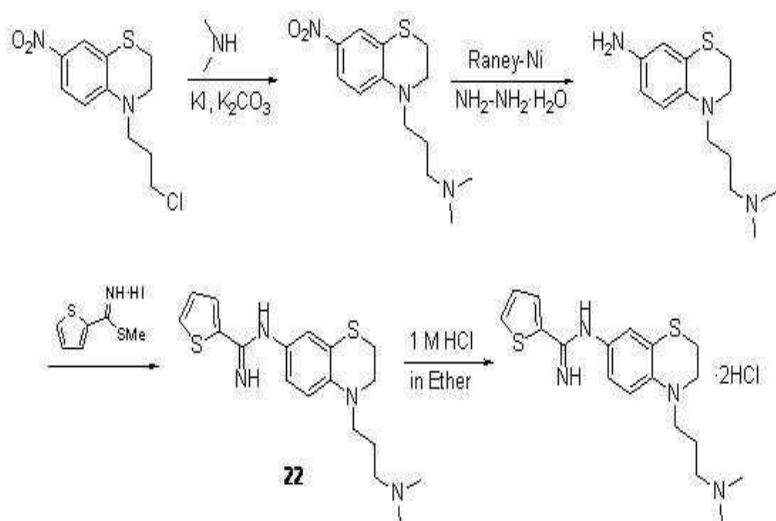
[0451] 4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민: 실온에서 건조 메탄올 (10 mL) 중의 7-니트로-4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (0.55 g, 1.789 mmol) 용액을 하이드라진 수화물(0.652 mL, 17.89 mmol)로 처리하고 이어서 라니 니켈(0.1 g, 1.789 mmol)로 처리하였다. 결과 혼합물을 예열된 오일 배스를 사용하여 5분간 환류 온도에서 교반시켰다. 반응물을 실온으로 하고 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 혼합된 메탄올층을 증발시키고 조물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)로 정제하여 시럽인 표제 화합물(0.45 g, 91%)을 수득하였다. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.51 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.37-3.30 (m,

2H, 물 피크와 병합), 3.11 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 6H), 1.67-1.60 (m, 6H).

[0452] *N*-(4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드: 실온에서 건조 에탄올 (15 mL) 중의 4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (0.43 g, 1.550 mmol) 용액을 메틸 티오펜-2-카르비모티오에이트 하이드로아이오다이드 (0.884 g, 3.10 mmol)로 실온에서 처리하고 결과 혼합물을 밤새 (18 시간) 교반하였다. 반응물을 포화된 NaHCO_3 용액 (30 mL)으로 희석하고 생성물을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH_2Cl_2 층을 염수(20 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고 조물질을 컬럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 고체인 표제 화합물(0.51 g, 85%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.68 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 3.6, 4.9$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.52-6.44 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.27 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 6H); ESI-MS (m/z , %): 387 (MH^+ , 68), 276 (100), 194 (75); HPLC 순도: 98.32 %.

[0453] *N*-(4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드: 실온에서 건조 메탄올 (10 mL) 중의 *N*-(4-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (0.48 g, 1.242 mmol) 용액을 염산(에테르 중의 1 M 용액; 3.72 mL, 3.72 mmol) 처리하고 결과 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고 생성물을 진공 하에서 건조시켜 고체인 디하이드로클로라이드 염(0.55 g, 96%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.34 (brs, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.16-3.05 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 387 (MH^+ , 유리 염기, 92), 276 (87), 194 (100); $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}_2$ 에 대하여 계산된 ESI-HRMS(MH^+ , 유리 염기), 계산치: 387.1671, 관측치: 387.1659; HPLC 순도: 98.58 %.

[0454] 실시예 22: *N*-(4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (22)의 합성



[0455]

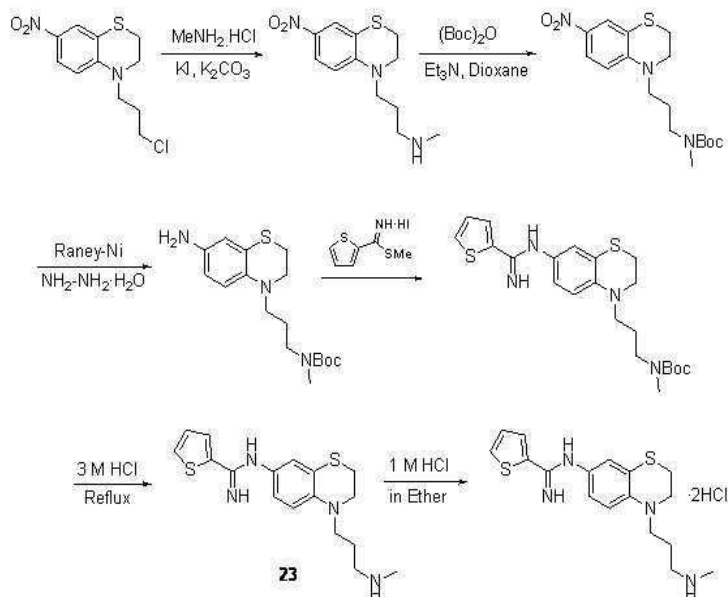
[0456] 4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 21에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

- [0457] **N,N-디메틸-3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로판-1-아민**: 실링된 튜브 내에서 건조 아세트니트릴(20 mL) 중의 4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (0.7 g, 2.57 mmol), 디메틸아민 (THF 내의 2M 용액) (2.57 mL, 5.13 mmol), 포타슘 아이오다이드 (0.426 g, 2.57 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (1.773 g, 12.83 mmol) 용액을 80℃ 에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 실온으로 만들고 물(60 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수(20 mL)로 세척한 다음, (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(1:9 (MeOH 중의 2M NH₃): CH₂Cl₂)로 정제하여 진한 시럽인 표제 화합물(0.3 g, 42%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.85-7.80 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 3.77 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 3.47 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 2.24 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.14 (s, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*, %): 282 (MH⁺, 100).
- [0458] **4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민**: 건조 메탄올(10 mL) 중의 N,N-디메틸-3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로판-1-아민 (0.27 g, 0.960 mmol)을 하이드라진 수화물 (0.349 mL, 9.60 mmol)과 반응시키고, 이어서 라니-니켈(0.1 g, 0.096 mmol)과 실온에서 반응시켰다. 결과 혼합물을 예열된 오일 배스에서 5분간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 만들고 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과하고, 메탄올(3 x 10 mL)로 세척하였다. 잔기를, EtOAc에 이어서 2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH₃):(CH₂Cl₂)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 적용시켜서 황색 고체(7.73 g, 76%)를 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 물(60 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 메탄올층을 증발시키고 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH₃): CH₂Cl₂)로 정제하여 시럽인 표제 화합물(0.24 g, 99%)을 수득하였다.
- [0459] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.50 (dd, 1H, *J* = 2.4, 7.0 Hz), 6.26-6.23 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.21 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.11 (s, 6H), 1.63-1.54 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*, %): 252 (MH⁺, 100).
- [0460] **N-(4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드아미드**: 실온에서 건조 에탄올(10 mL) 중의 4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-아민 (0.22 g, 0.875 mmol)을 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (0.499 g, 1.750 mmol)과 반응시켰다. 결과 혼합물을 100℃에서 밤새(18 시간) 교반하였다. 반응물을 포화된 NaHCO₃ 용액(25 mL)으로 희석하고, 이어서 생성물을 CH₂Cl₂(2×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH₂Cl₂ 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na₂SO₄)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95의 MeOH 중의 2M NH₃와 CH₂Cl₂)로 정제하여 고체인 표제 화합물 1(0.27 g, 86%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, *J* = 3.9, 4.8 Hz), 6.69 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.52-6.45 (m, 2H), 6.33 (brs, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.25 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.14 (s, 6H), 1.70-1.61 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*, %): 361 (MH⁺, 93), 276 (100); HPLC 순도: 98.23 면적 %.
- [0461] **N-(4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드아미드 디하이드로클로라이드**: 실온에서 건조 에탄올(10 mL) 중의 N-(4-(3-(디메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드아미드를 수소 클로라이드 (에테르 내의 1M 용액; 1.331 mL, 1.331 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 15분간 교반하고, 용매를 증발시키고 잔기를 고진공 하에 건조시켜서 고체인 표제 화합물(0.19 g, 99%)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.91 (brs, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.04-6.88 (m, 3H), 3.64-3.61 (m,

2H), 3.41 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.72 (d, 6H, $J = 4.8$ Hz), 2.06-1.98 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 361 (MH^+ , 유리 염기, 91), 276 (100); $C_{18}H_{25}N_4S_2$ (MH^+ , 유리 염기)에 대해 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 361.1515, 관측치: 361.1515; HPLC 순도: 98.15 면적%.

[0462]

실시예 23: N-(4-(3-(메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시미드아미드의 합성 (23)



[0463]

[0464]

4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 21에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0465]

N-메틸-3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로판-1-아민: 실링된 튜브 내에서 건조 아세트니트릴(20 mL) 중의 건조 아세트니트릴(25 mL) 중의 4-(3-클로로프로필)-7-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (1.1 g, 4.03 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.545 g, 8.07 mmol), 포타슘 아이오다이드 (0.669 g, 4.03 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (2.79 g, 20.16 mmol) 용액을 80℃에서 6 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온으로 만들고 물(100 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3×25 mL)로 추출하였다. 혼합된 에틸 아세테이트 층을 염수(20 mL)로 세척한 다음, (Na_2SO_4)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(1:9 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)로 정제하여 thick 시럽인 표제 화합물(0.3 g, 42%)을 수득하였다. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 268 (MH^+ , 100).

[0466]

tert-부틸 메틸(3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필)카바메이트:

[0467]

실온에서 건조 1,4-다이옥산 (20 mL) 중의 N-메틸-3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로판-1-아민 (0.77 g, 2.88 mmol)을 트리에틸아민 (1.214 mL, 8.64 mmol)과 반응시키고 이어서 di-tert-부틸 디카보네이트 (0.736 mL, 3.17 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 4시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크

로마토그래피(1:1EtOAc:헥산)로 정제하여 황색 고체인 표제 화합물(1.02 g, 96%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J = 2.7, 9.3$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 390 ($\text{M}+\text{Na}$, 56), 368 (MH^+ , 10), 312 (60), 268 (100).

[0468]

***tert*-부틸 3-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필(메틸) 카바메이트**: 실온에서 건조 메탄올(10 mL) 중의 *tert*-부틸 메틸(3-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필)카바메이트 (0.6 g, 1.633 mmol) 서스펜션(suspension)을 라니-니켈(0.1 g, 1.633 mmol)과 반응시키고 이어서 하이드라진 수화물 (0.595 mL, 16.33 mmol)과 반응시켰다. 결과 혼합물을 예열된 오일 배스에서 10분간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 만들고, 셀라이트 패드를 통해서 여과하고 메탄올(3x10 mL)로 세척하였다. 혼합된 메탄올 층을 증발시키고, 조물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2)로 정제하여 갈색 시럽인 표제 화합물 (0.55 g, 정량적)을 수득하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.46 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 6.25-6.21 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 338 (MH^+ , 100), 337 (96), 282 (54).

[0469]

***tert*-부틸 메틸(3-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필)카바메이트**: 실온에서 건조 에탄올(20 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필(메틸)카바메이트 (0.52 g, 1.541 mmol)를 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (0.879 g, 3.08 mmol)와 반응시키고 밤새(18시간) 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO_3 용액(50 mL)으로 염기화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH_2Cl_2 층을 염수(20 mL)로 세척하고 (Na_2SO_4)로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(2:98의 MeOH 중의 2M NH_3 와 CH_2Cl_2)로 정제하여 고체인 표제 화합물 2(0.60 g, 87%)를 얻었다. ESI-MS (m/z , %): 447 (MH^+ , 100).

[0470]

***N*-(4-(3-(메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드**: 3M 염산(25 mL) 중의 *tert*-부틸 메틸(3-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)프로필)카바메이트 (0.55 g, 1.231 mmol) 서스펜션을 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 한 후 여과하고 물(2 x 10 mL)로 세척하였다. 혼합된 수성층을 증발시켰다. 조물질을 3 M NaOH 용액(50 mL)으로 염기화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 CH_2Cl_2 층을 염수(15 mL)로 세척하고 (Na_2SO_4)로 건조시켰다. 유기 용매를 증발시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(5:95 내지 1:9의 MeOH 중의 2M NH_3 와 CH_2Cl_2)로 정제하여 고체인 표제 화합물 화합물 23(0.4 g, 94%)을 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.7$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 0.9, 5.1$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 3.6, 4.9$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.51-6.44 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 347 (MH^+ , 80), 276 (100); HPLC 순도: 96.05 면적%.

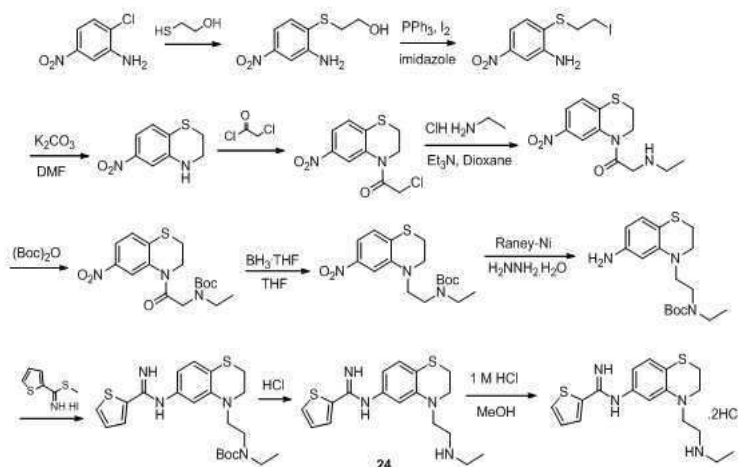
[0471]

***N*-(4-(3-(메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 건조 메탄올(10 mL) 중의 *N*-(4-(3-(메틸아미노)프로필)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (0.37 g, 1.068 mmol)를 수소 클로라이드 (1 M 에테르 내) (3.20 mL, 3.20 mmol)와 반응시키고 15분간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조물질을 고진공하에 건조시켜 고체인 디하이드로클로라이드(0.44 g, 98%)를 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.04-6.89 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.53 (t, 3H, $J = 5.7$ Hz), 1.98-1.86 (m, 2H);

ESI-MS (m/z , %): 347 (MH^+ , 유리 염기, 65), 276 (100); $C_{17}H_{23}N_4S_2$ (MH^+ , 유리 염기)에 대하여 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 347.1358, 관측치: 347.1345; HPLC 순도: 96.11 면적%.

[0472]

실시예 24: *N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시미드 아미드 (24)의 합성



[0473]

[0474]

2-(2-아미노-4-니트로페틸티오)에탄올: To a stirred 용액 of DMF (10 mL)내의 2-클로로-5- 니트로아닐린 (1.0 g, 5.79 mmol)을 포타슘 카보네이트 (1.60g, 11.59 mmol)에 넣은 후 2-머캅토에탄올 (0.813 mL, 11.59 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반시키고 밤새 실온으로 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3x), 1N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 적색/오렌지 색 고체를 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.42- 7.33 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ESI-MS (m/z , %): 215 (MH^+ , 23), 169 (100), 111 (63).

[0475]

2-(2-아이오도에틸티오)-5-니트로아닐린: 0℃에서 THF (15 mL) 중의 트리페닐포스핀(1.81 g, 6.93 mmol) 및 이 미다졸(1.887 mL, 13.86 mmol)을 요오드(1.759 g, 6.93 mmol)에 첨가하였다. 5분간 교반시킨 후, 2-(2-아미노-4- 니트로페닐티오)에탄올(990 mg, 4.62 mmol)을 THF (5 mL)에 용액으로 첨가하였다. 결과 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시키고 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3x)및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시킨 후 4: 1의 hexan:에틸아세테이트로 크로마토그래피하여 오렌지색 고체인 원하는 생성물(1.18 g, 79%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (brs, 2H), 3.38- 3.26 (m, 4H); EI-MS (m/z , %): 324 (M^+ , 46), 196 (81), 154 (100), 126 (95).

[0476]

6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: To a stirred 용액 of DMF (10 mL) 중의 2-(2- 아이오도에틸 티오)-5-니트로아닐린 (1.18 g, 3.64 mmol)의 교반된 용액을 포타슘 카보네이트 (1.006 g, 7.28 mmol)에 첨가 하였다. 결과 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(40 mL)로 희석하였 다. 진공 여과에 의해 수집된 적색의 침전물이 표제 화합물(625 mg, 87%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz), 6.78 (brs, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.08- 3.03 (m, 2H); EI-MS (m/z , %): 196 (M^+ , 100), 181 (45), 122 (73).

[0477] **2-클로로-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올**: THF (10 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조 [b] [1,4]티아진 (620 mg, 3.16 mmol) 교반 용액을 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.277 mL, 3.48 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 60℃에서 10분간 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3x), 1:1의 물:포화된 소듐 카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 원하는 생성물(860 mg, 100%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*, %): 295 (M+Na, 68), 273 (MH⁺, 100), 197 (43).

[0478] **2-(에틸아미노)-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올**: 다이옥산 (15 mL) 및 트리에틸아민 (0.881 mL, 6.27 mmol) 중의 2-클로로-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올 (855 mg, 3.14 mmol) 교반 용액을 물(7.50 mL) 중의 용액 하이드로클로라이드 (1.278 g, 15.68 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 주말 동안 실온에서 격렬하게 교반시켰다. 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄(2x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과, 농축시키고 1 :9의 (메탄올 중의 2M NH₃):에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 원하는 생성물(775 mg, 88%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.37- 3.33 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.07 (brs, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*, %): 282 (MH⁺, 100).

[0479] **tert-부틸 에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2- 옥소에틸)카바메이트**: 다이옥산 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.769 mL, 5.47 mmol) 중의 2-(에틸아미노)-1-(6-니트로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올 (770 mg, 2.74 mmol) 교반 용액을 디-tert-부틸일 디카보네이트 (627 mg, 2.87 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 순차적으로 물 및 1:1의 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 원하는 생성물(1.02 g, 98%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 4H), 1.38, 1.30 (2s, 9H), 1.09-1.00 (m, 3H); ESI-MS (*m/z*, %): 404 (M+Na, 51), 382 (MH⁺, 36), 282 (100).

[0480] **tert-부틸 에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트**: 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 tert-부틸 에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2- 옥소에틸)카바메이트 (1.01 g, 2.65 mmol) 교반 용액을 보란-테트라하이드로퓨란 착물 (1 M 테트라하이드로퓨란; 7.94 mL, 7.94 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 MeOH (5 mL)를 천천히 적가하여(과도한 버블링을 피하기 위하여) 켄칭하였다. 켄칭된 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(2x) 및 포화된 소듐 카보네이트(2x)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 적색-오렌지색 오일(925 mg, 95%)이 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.59-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 1.32, 1.24 (2s, 9H), 1.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*, %): 390 (M+Na, 70), 368 (MH⁺, 12), 312 (47), 268 (100).

[0481] **tert-부틸 2-(6-amino-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(에틸)카바메이트**:

[0482] 에탄올(10 mL) 중의 에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)카바메이트 (925 mg, 2.52 mmol)를 라니-니켈(-148 mg, 2.52 mmol)에 첨가하고 이어서 하이드라진 수화물 (1.225 mL, 25.2 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 50℃에서 10분간 격렬하게 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로

희석하고 1:1의 물:포화된 소듐 카보네이트(3x) 및 포화된 소듐 카보네이트로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 적색 오일(810 mg, 95%)을 제공하였다; ESI-MS (m/z , %): 338 (MH^+ , 100), 282 (53), 238 (36).

[0483]

***tert*-부틸 에틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트:** 메탄올(8 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(6-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸(에틸)카바메이트 (800 mg, 2.371 mmol)를 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (1.014 g, 3.56 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트(3x)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시키고 1:1의 헥산:에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 원하는 생성물(415 mg, 39.2%)을 제공하였다. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.07 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 2H), 6.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 9H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 447 (MH^+ , 100).

[0484]

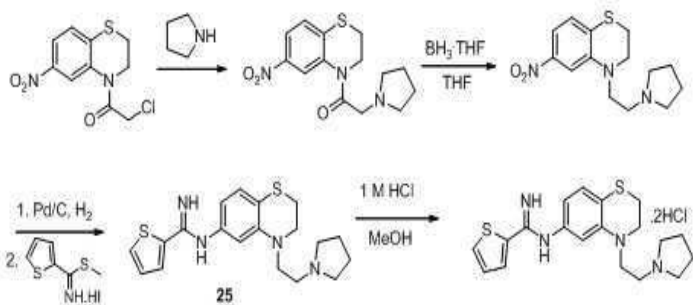
***N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드:** 메탄올(6 mL) 중의 *tert*-부틸 에틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (410 mg, 0.918 mmol)의 교반된 서스펜션을 3N HCl 용액(3.06 mL, 9.18 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 90°C에서 30 분간 교반시켰다. 혼합물을 0.45 μ M 시린지 여과에 통과시키고 여과물을 진공시켜 건조된 형태로 농축시켰다. 잔기를 1 : 1의 물:포화된 소듐 카보네이트와 디클로로메탄 사이에서 분리하였다. 유기층을 분리하고, 물 층을 다시 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시키고 1:4:5의 (메탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 크로마토그래피하여 원하는 생성물 **24**(135 mg, 42.4%)를 제공하였다. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (brs, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (brs, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 347 (MH^+ , 83), 276 (100); $C_{17}H_{23}N_4S_2$ (MH^+ , 유리 염기)에 대하여 계산된 HRMS, 계산치: 347.1358, 관측치: 347.1346; HPLC 순도: 97 면적%.

[0485]

***N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드:** 메탄올(2 mL) 중의 *N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (131 mg, 0.378 mmol) 용액을 수소 클로라이드 (1M 디에틸 에테르 내; 1.134 mL, 1.134 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체(159 mg, 100%)를 제공하였다. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.22 (brs, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.64-6.60 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.16-3.02 (m, 4H), 2.99-2.88 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); $C_{17}H_{23}N_4S_2$ (MH^+ , 유리 염기)에 대하여 계산된 HRMS: 계산치: 347.1358, 관측치: 347.1346. HPLC 순도: 97 면적%.

[0486]

실시예 25: *N*-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (25)의 합성



[0487]

[0488] 2-클로로-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온: 실시예 24에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0489]

1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄온: 다이옥산 (10 mL) 중의 2-클로로-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (685 mg, 2.51 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고 디에틸 에테르 (2.51 mL, 2.51 mmol) 중의 1 M HCl에 첨가한 후 피롤리딘 (0.21 mL, 2.51 mmol)을 적가하였다. 결과 혼합물을 0℃에서 5분간 교반시키고 실온으로 따뜻하게 한 후 밤새 교반하였다. 이 때, 부가적인 피롤리딘 (0.21 mL, 2.51 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (1 mL)을 첨가하여 용해를 도왔다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트, 물 (3x) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 노란색/오렌지색 오일 (756 mg, 98%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.52 (brs, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01-3.91(m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 4H); ESI-MS (m/z , %): 308 (MH^+ , 100).

[0490]

6-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄온 (750 mg, 2.440 mmol)을 보란-테트라하이드로퓨란 혼합물 (테트라하이드로퓨란 내의 1M; 7.32 mL, 7.32 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 55℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메탄올 (5 mL)을 천천히 조심스럽게 적가하여 켄칭하였다. 켄칭된 혼합물을 55℃에서 밤새 교반시켰다. 이때, 반응물을 대기중으로 통기시켰다. 혼합물을 농축시키고 1:4:5의 (메탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 적색 오일의 원하는 생성물 (654 mg, 91%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 4H); ESI-MS (m/z , %): 294 (MH^+ , 100).

[0491]

N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시이미드아미드: 에탄올 (5 mL) 중의 6-니트로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (649 mg, 2.212 mmol) 교반 용액을 10 wt.% 에탄올 (5 mL) 중의 서스펜션인 활성탄소 상의 팔라듐 10 wt.% (235 mg, 0.221 mmol)에 첨가하였다. 결과 서스펜션을 수소 대기 (풍선 압력) 하에서 3시간 동안 교반시켰다 (노란색이 사라짐). 풍선을 제거하고 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (1.262 g, 4.42 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 아르곤하에 밤새 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 포화된 소듐 카보네이트로 희석시키고 디클로로메탄 (2x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고, 여과하고 농축시킨 후 1:19의 (에탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트로

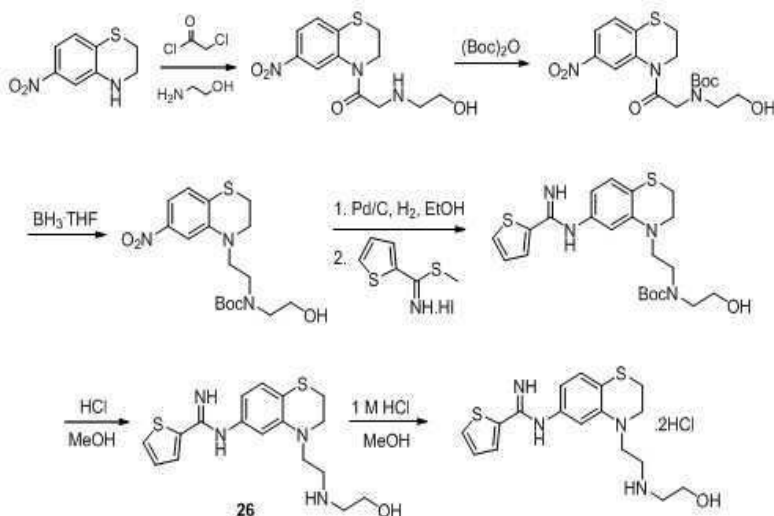
크로마토그래피하여 원하는 생성물 25(438 mg, 53.1%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.08 (d, J = 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 4H); ESI-MS (m/z , %): 373 (MH^+ , 62), 276 (100); $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}_2$ (MH^+)에 대하여 계산된 HRMS, 계산치: 373.1515, 관측치: 373.1512; HPLC 순도: 97 면적 %.

[0492]

***N*-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 메탄올(4 mL) 중의 *N*-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 (424 mg, 1.138 mmol) 용액을 수소 클로라이드 (디에틸 에테르 중의 1M; 3.41 mL, 3.41 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체(507 mg, 100%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.60-11.40 (m, 2H), 9.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22-8.10 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H); HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}_2$, MH^+ , 유리 염기): 계산치: 373.1515, 관측치: 373.1512. HPLC 순도: 97 면적 %.

[0493]

실시예 26: *N*-(4-(2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (26)의 합성



[0494]

[0495]

6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 24에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0496]

2-(2-하이드록시에틸아미노)-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올: 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (500 mg, 2.55 mmol) 용액을 2-클로로아세틸 클로라이드 (302 mg, 2.68 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 60°C에서 5분간 교반시켰다. 반응물이 처음에는 혼탁하다가 이후 맑아졌다. 이 때, 반응물을 0°C로 냉각시키고 수소 클로라이드(다이옥산 중의 4 M; 5.10 mL, 20.38 mmol) 및 2-아미노에탄올 (1.868 g, 30.6 mmol)을 동시에 반응물에 적가 형태로 첨가시켰다. 결과 혼합물의 실온으로 따뜻하게 하고 물(5 mL)을 첨가하여 용해를 도왔다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물 및 포화된 소듐 카보네이트로 희석시키고, 디클로로메탄(5x)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시킨 후 1:4:5의 (메탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 크로마토그래피하

여 얇은 노란색 고체인 원하는 생성물(473 mg, 62.4%)을 제공하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.18-2.08 (brs, 1H); ESI-MS (m/z , %): 298 (MH^+ , 100).

[0497]

***tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트**: 다이옥산 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.444 mL, 3.16 mmol) 중의 2-(2-하이드록시에틸아미노)-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올 (470 mg, 1.581 mmol) 교반 용액을 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (362 mg, 1.660 mmol)에 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 에틸 1 : 1 의 물 및 포화된 소듐 카보네이트의 혼합물로 세 번 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 얇은 노란색 형태의 수득물(625 mg, 99%)을 제공하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 4H), 1.38, 1.31 (2s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 420 ($\text{M}+\text{Na}$, 47), 398 (MH^+ , 34), 320 (35), 298 (100).

[0498]

***tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸) 카바메이트**: 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트 (620 mg, 1.560 mmol) 교반 용액에 보란-테트라하이드로퓨란 착물 (테트라하이드로퓨란 중의 1M; 4.68 mL, 4.68 mmol)을 과도한 버블링을 피하기 위하여 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 혼합물에 MeOH를 천천히 적가하면서 켄칭하였다. 켄칭된 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화된 소듐 카보네이트(3x)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축하여 적색 오일을 제공하였다(595 mg, 99%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 4.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.61-3.39 (m, 6H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 1.31, 1.24 (2s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 406 ($\text{M}+\text{Na}$, 55), 328 (40), 284 (100).

[0499]

***tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트**: *tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (590 mg, 1.539 mmol) 및 에탄올 (10 mL) 중의 활성 탄소 (164 mg, 0.154 mmol) 상의 팔라듐, 10 wt. % 의 교반 서스펜션이 수소 대기(1 atm) 하에서 2시간 동안 교반되었다(노란색이 사라짐). 이 혼합물에 메틸 티오펜-2-카르복스이미드티오에이트 하이드로아이오다이드 (878 mg, 3.08 mmol)가 첨가되고 결과 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄을 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 물로 희석 하고 디클로로메탄 (4x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과시킨후 에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 노란색의 원하는 생성물(339 mg, 47.6%)을 제공하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.41-6.25 (m, 3H), 6.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 6H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 9H); ESI-MS (m/z , %): 463 (MH^+ , 100).

[0500]

***N*-(4-(2-(2-하이드록시에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드**: 메탄올(5 mL) 중의 *tert*-부틸 2-하이드록시에틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (334 mg, 0.722 mmol) 교반 용액에 물(2.407 mL, 7.22 mmol) 중의 HCl, 3M 을 첨가하였다. 결과 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화된 소듐 카보네이트로 희석한 후 디클로로메탄 (6x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과시킨 후 1 : 9의 (에탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 원하는 생성물 26(175 mg, 66.9%)를 제공하였다.

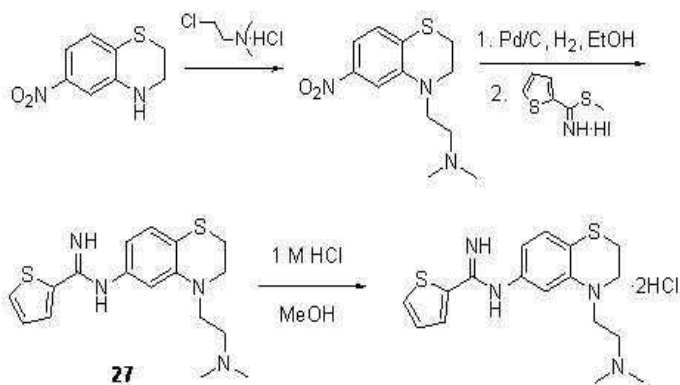
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (brs, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.49- 4.43 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.91-1.75 (m, 1H); ESI-MS (m/z , %): 363 (MH^+ , 100), 276 (99), 268 (62); HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}_2$, MH^+), 계산치: 363.1307, 관측치: 363.1290; HPLC 순도: 97 면적 %.

[0501]

***N*-(4-(2-(2-Hydroxy 에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b] [1,4] 티아진-6- 일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 메탄올(2 mL) 중의 *N*-(4-(2-(2- 하이드록시에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b] [1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 (165 mg, 0.455 mmol) 용액에 HCl (디에틸 에테르 중의 1M ; 1.365 mL, 1.365 mmol)을 첨가하였다. 결과 용액을 농축시켜 노란색 고체(197 mg, 99%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.21-9.09 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 2H); HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}_2$, MH^+ , 유리 염기): 계산치: 363.1307, 관측치: 363.1290. HPLC 순도: 97 면적 %.

[0502]

실시예 27: *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b] [1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (27)의 합성



[0503]

[0504]

6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 24에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0505]

***N,N*-디메틸-2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민**: To a stirred suspension of 디클로로메탄 (5 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (500 mg, 2.55 mmol), 2-클로로-*N,N*-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드 (734 mg, 5.10 mmol), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (41.1 mg, 0.127 mmol) 교반 서스펜션에 50% NaOH (5 mL) 수용액을 첨가하였다. 반응 시험관을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조, 여과, 농축시킨 후 1:4:5의 (메탄올 중의 2M NH_3):에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 크로마토그래피하여 원하는 생성물(473 mg, 62.4%) 및 명백한 양의 출발 물질을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H); ESI- MS (m/z , %): 268 (MH^+ , 100).

[0506]

***N*-(4-(2-(Di 메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6- 일)티오펜-2-카르복스이미드아미드**:

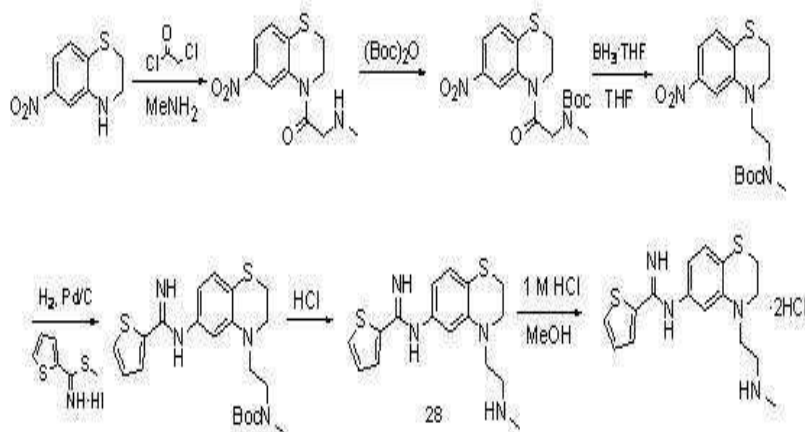
N,N-디메틸-2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄아민 (75 mg, 0.281 mmol) 및 에탄올 (5 mL) 중의 활성 탄소 (29.9 mg, 0.028 mmol) 상의 팔라듐, 10 wt. % 서스펜션을 수소 대기(풍선 압력)으로 90분 동안 실온에서 교반하였다. 이르는 동안 반응물의 노란색이 사라졌다. 이 혼합물에 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (160 mg, 0.561 mmol)를 첨가하고, 결과 서스펜션을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 팔라듐을 제거하기 위하여 여과하였다. 유기 여과물을 물 및 포화된 소듐 카보네이트 (1 : 1)로 추가로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 디클로로메탄으로 물 층을 다시 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과, 농축시킨 후 1 : 19의 (에탄올 중의 2M NH₃):에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 원하는 생성물 **27** (61 mg, 62.8%)를 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H); ESI-MS (*m/z*, %): 347 (MH⁺, 100), 276 (74); C₁₇H₂₃N₄S₂ (MH⁺)에 대하여 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 347.1358, 관측치: 347.1349; HPLC 순도: 95 면적 %.

[0507]

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시미드아미드 디하이드로클로라이드: 메탄올(2 mL) 중의 *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시미드아미드 (57 mg, 0.164 mmol) 용액에 수소 클로라이드 (디에틸 에테르 중의 1M ; 0.493 mL, 0.493 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 진공으로 농축하여 노란색-오렌지색 고체(68 mg, 99 %)를 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 1 1.09 (brs, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 6H); HRMS (C₁₇H₂₃N₄S₂, MH⁺, 유리 염기): 계산치: 347.1358, 관측치: 347.1349. HPLC 순도: 95 면적 %.

[0508]

실시예 28: N-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시미드아미드 (28)의 합성



[0509]

[0510]

6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: 실시예 24에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0511]

2-(메틸아미노)-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄올: 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (500 mg, 2.55 mmol) 교반 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.223 mL, 2.80 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 60℃에서 10분간 교반하고, 이 때 반응물을 0℃로 냉각시켰다. 혼합물에 메틸아민 (테트라하이드로퓨란 중의 2M; 12.7 mL, 25.4 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을

실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 포화된 소듐 카보네이트로 희석하고 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과, 농축시킨 후 1:4:5의 (메탄올 중의 2M NH₃):에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 크로마토그래피하여 노란색 고체의 원하는 생성물(511 mg, 75%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*= 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J*= 5.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*, %): 268 (MH⁺, 100).

[0512]

***tert*-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸) 카바메이트**: 다이옥산 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.533 mL, 3.79 mmol) 중의 2-(메틸아미노)-1-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (506.5 mg, 1.895 mmol) 교반 용액을 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (434 mg, 1.990 mmol)에 첨가하고 결과 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(3x) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조, 여과 및 농축하여 옅은 색의 원하는 생성물(695 mg, 100%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36-8.28 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 1.39. 1.30 (2s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 390 (M+Na, 100), 368 (MH⁺, 16), 312 (35), 268 (100).

[0513]

***tert*-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트**: 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2-옥소에틸)카바메이트 (691 mg, 1.881 mmol)에 보란-테트라하이드로퓨란 착물 (테트라하이드로퓨란 중의 1M; 5.64 mL, 5.64 mmol)을 첨가하였다. 결과물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 혼합물에 메탄올(5 mL)을 천천히 적가하면서 켄칭하였다. 켄칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 순차적으로 1:1 의 물: 포화된 소듐 카보네이트 (2x)와 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과하고 농축하여 적색 오일을 제공하였다(659 mg, 99%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.56-7.39 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.30, 1.17 (2s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 376 (M+Na, 85), 354 (MH⁺, 24), 298 (100).

[0514]

***tert*-부틸 메틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트**: *tert*-부틸 메틸(2-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (650 mg, 1.839 mmol) 및 에탄올 (10 mL) 중의 활성 탄소 (196 mg, 0.184 mmol) 상의 팔라듐, 10 wt. % 교반 서스펜션을 실온에서 수소 대기 (풍선 압력) 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (787 mg, 2.76 mmol)를 첨가하고, 결과 서스펜션을 실온에서 밤새 교반하였다. 팔라듐을 제거하기 위해 혼합물을 여과하고 물 및 포화된 소듐 카보네이트로 희석한 후 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조, 여과, 추출한 후 2:3 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 원하는 생성물(420 mg, 52.8%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.72-7.68 (m, 1H), 7.58 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 6.38-6.21 (m, 3H), 6.08 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.36-1.22 (m, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 433 (MH⁺, 100).

[0515]

***N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드**: 메탄올(4 mL) 중의 *tert*-부틸 메틸(2-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (415 mg, 0.959 mmol) 교반 용액을 3N HCl 용액 (3.198 mL, 9.59 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 한 후 물(2 x 10 mL)로 희석하고 3N의 수산화나트륨으로 pH 12까지 염기화시키고 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조, 여과 및 농축시키고 1:9의 (메탄올 중의 2M NH₃):에틸 아세테이트

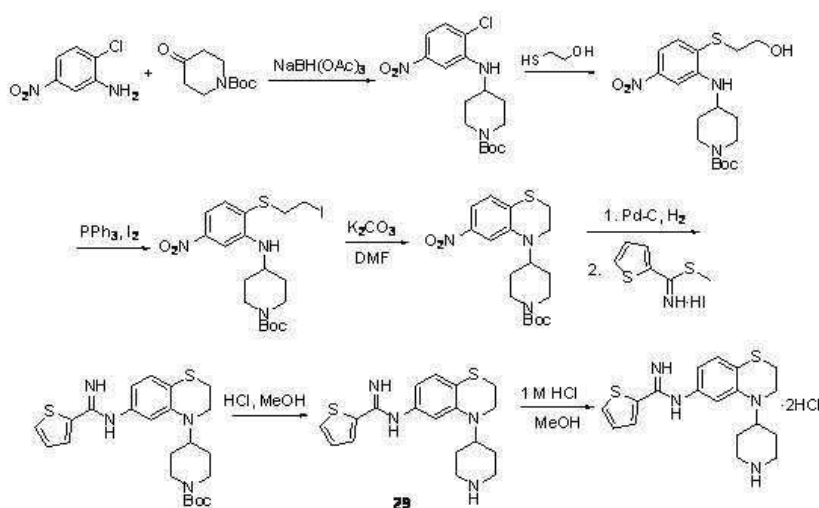
트로 크로마토그래피하여 원하는 생성물 **28**(165 mg, 51.7%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (brs, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62- 3.57 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). ESI-MS (m/z , %): 333 (MH^+ , 100), 276 (71); $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}_2$ (MH^+)에 대하여 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 333.1202, 관측치: 333.1207; HPLC 순도: 97 면적 %.

[0516]

***N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 메탄올(3 mL) 중의 *N*-(4-(2-(메틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복시이미드아미드 (158 mg, 0.475 mmol) 용액에 수소 클로라이드 (디에틸 에테르 중의 1M; 1.426 mL, 1.426 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 진공에서 농축하여 노란색 고체를(192 mg, 100%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.31-9.19 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 7.39- 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71- 3.61 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 3H); HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}_2$, MH^+ , 유리 염기): 계산치: 333.1202, 관측치: 333.1207. HPLC 순도: 97 면적 %.

[0517]

실시예 29: *N*-(4-(피페리딘-4-일)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복시이미드아미드 (29)의 합성



[0518]

[0519]

***tert*-부틸-4-(2-클로로-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트**: 디클로로메탄 (15 mL) 및 아세트산 (0.995 mL, 17.38 mmol) 중의 2-클로로-5-니트로아닐린 (1 g, 5.79 mmol) 및 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1- 카르복시레이트 (2.309 g, 11.59 mmol) 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.07 g, 14.49 mmol)로 처리하고, 결과 혼합물을 주말 동안 교반하였다. *tert*-부틸 4- 옥소피페리딘-1-카르복시레이트 (2.309 g, 11.59 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.07 g, 14.49 mmol) 및 디클로로메탄 (15 mL)을 부가적으로 첨가하였다. 2일간 계속 교반하였다. 혼합물을 물 및 1N 수산화 나트륨(pH 10으로 염기화)으로 희석하고 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 여과물을 건조, 여과, 농축시킨 후 1 :19 에틸 아세이트:헥산으로 크로마토그래피하여 노란색/오렌지색 결과물을 제공하였다(1.26 g, 61.1 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.49- 1.32 (m, HH); ESI-MS (m/z , %): 378 (M+Na, 100), 356 (MH^+ , 40), 300 (62).

[0520] ***tert*-부틸 4-(2-(2-하이드록시에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트**: DMF (10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(2-클로로-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트 (1.25 g, 3.51 mmol) 교반 용액에 순차적으로 포타슘 카보네이트 (0.971 g, 7.03 mmol) 및 2-머캅토에탄올 (0.493 mL, 7.03 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 60℃에서 한 시간 동안 교반한 후 TLC 분석 (2:3 에틸 아세테이트:헥산)을 통해 반응의 완결을 확인하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 순차적으로 물 및 포화된 소듐 카보네이트 (3x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축한 후 2:3 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 오렌지색의 원하는 화합물을 제공하였다(1.202 g, 86%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 11H); ESI-MS (*m/z*, %): 420 (M+Na, 22), 342 (100).

[0521] ***tert*-부틸 4-(2-(2-아이오도에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트**: 0℃에서 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 트리페닐포스핀(1.178 g, 4.49 mmol) 및 이미다졸 (0.611 g, 8.98 mmol) 용액에 요오드 (1.292 g, 5.09 mmol)를 첨가하였다. 결과물인 어두운 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 5분 뒤 *tert*-부틸 4-(2-(2-하이드록시에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트 (1.19 g, 2.99 mmol)를 용액으로 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화된 소듐 카보네이트, 포화된 소듐 티오설페이트, 물, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축시키고 1 : 2 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 오렌지색의 원하는 생성물 (1.50 g, 99%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.45-5.37 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 5H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, HH); ESI-MS (*m/z*, %): 530 (M+Na, 6), 452 (25), 279 (100).

[0522] ***tert*-부틸 4-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1-카르복시레이트**: DMF (10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(2-(2-아이오도에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1-카르복시레이트 (1.49 g, 2.94 mmol) 교반 용액에 포타슘 카보네이트 (0.812 g, 5.87 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 순차적으로 물 및 포화된 소듐 카보네이트 (2x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축시킨 후 1 : 4 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 오렌지색의 원하는 화합물을 제공하였다(473 mg, 42.4%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 402 (M+Na, 95), 380 (MH⁺, 28), 324 (100), 280 (55).

[0523] ***tert*-부틸 4-(6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1-카르복시레이트**: *tert*-부틸 4-(6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1-카르복시레이트 (468 mg, 1.233 mmol) 및 에탄올 (10 mL) 및 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 활성 탄소 (131 mg, 0.123 mmol) 상의 팔라듐, 10 wt.% 서스펜션을 수소 대기 (풍선 압력)하에서 2시간 동안 교반하였다. 교반하는 동안, 반응 혼합물을 무색으로 변화였다. 혼합물에 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (528 mg, 1.850 mmol)를 첨가하고, 결과 서스펜션을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과물을 포화된 소듐 카보네이트 (3x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축한 후 1:5 에틸 아세테이트 : 디클로로메탄으로 크로마토그래피하여 원하는 화합물을 제공하였다(403 mg, 71.2%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.42-6.28 (m, 3H), 6.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); ESI-MS (*m/z*, %): 459 (MH⁺, 100).

[0524]

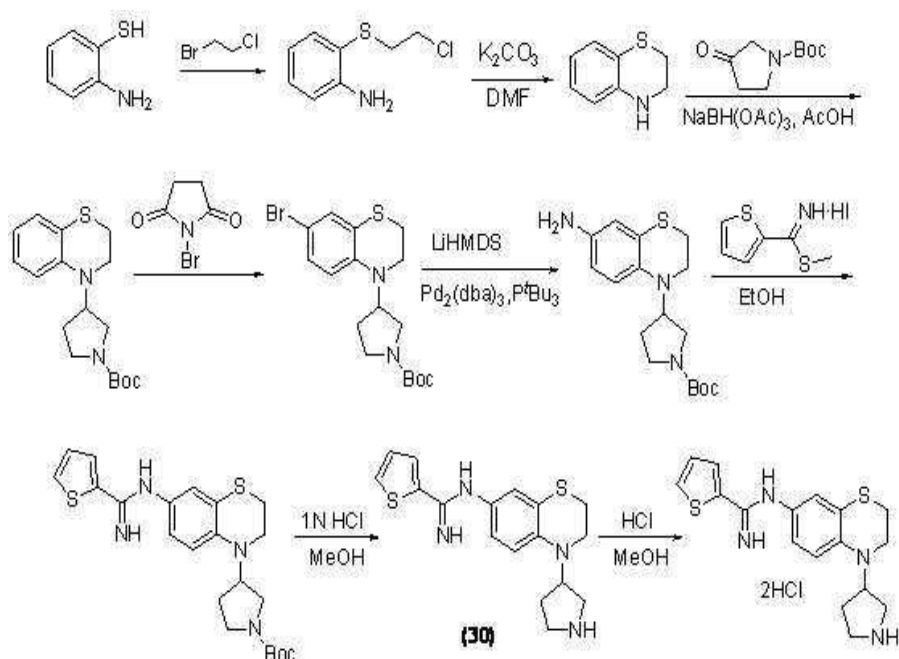
N-(4-(피페리딘-4-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드: MeOH (6 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-(티오펜-2- 카르복스이미드아미도)-2H-벤조 [b] [1,4]티아진-4(3 H)-일)피페리딘- 1-카르복시레이트 (398 mg, 0.868 mmol) 교반 수용액에 염산 수용액, 3M (2.893 mL, 8.68 mmol)을 첨가하였다. 결과 용액을 90℃에서 45분간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화된 소듐 카보네이트로 염기화(pH 12)시킨 후 디클로로메탄 (3x)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조, 여과, 농축한 후 1 :6의 (메탄올 중의 2M NH₃):에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 연한 노란색의 원하는 화합물**29**(216 mg, 69.4%)를 제공하였다 (403 mg, 71.2%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J= 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.13- 6.08 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 4H); ESI-MS (m/z, %): 359 (MH⁺, 100); C₁₈H₂₃N₄S₂(MH⁺)에 대하여 계산된 ESI-HRMS, 계산치: 359.1358, 관측치: 359.1351; HPLC 순도: 97 면적 %.

[0525]

N-(4-(피페리딘-4-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 디하이드로 클로라이드: 메탄올(4 mL) 중의 *N*-(4-(피페리딘-4-일)-3,4- 디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 (210 mg, 0.586 mmol) 용액에 수소 클로라이드 (디에틸 에테르 중의 1M; 1.757 mL, 1.757 mmol)를 첨가하였다. 결과 용액을 진공에서 농축하여 연한 노란색 고체를 제공하였다(252 mg, 100%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1 1.45 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.13 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 4H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H); HRMS (C₁₈H₂₃N₄S₂, MH⁺, 유리 염기): 계산치: 359.1358, 관측치: 359.1351. HPLC 순도: 97 면적 %.

[0526]

실시예 30: *N*-(4-(피롤리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b] [1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (30)의 합성



[0527]

[0528]

2-(2-클로로에틸티오)아닐린: 에탄올 (5 mL) 중의 2-아미노벤젠티올(0.513 mL, 4.79 mmol) 교반 용액에 물 (5.00 mL) 중의 수산화 나트륨 (192 mg, 4.79 mmol)을 용액으로서 첨가하였다. 결과 혼합물에 1-브로모-2- 클로로에탄 (1.197 mL, 14.38 mmol)을 첨가하고 결과 혼합물을 20분간 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세

테이트로 회석하고 포화된 소듐 카보네이트 (3x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축하여 노란색 액체 2-(2-클로로에틸티오)아닐린 (875 mg, 97%)를 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 5.41 (brs, 2H), 3.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H). ESI-MS (m/z , %): 188 (MH^+ , 100).

[0529]

3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진: DMF (10 mL) 중의 2-(2-클로로에틸티오)아닐린 (850 mg, 4.53 mmol) 교반 용액에 포타슘 카보네이트 (1878 mg, 13.59 mmol)를 첨가하고 이어서 요오드화 나트륨 (67.9 mg, 0.453 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 90°C로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 회석한 후 물 (3x) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축한 후 9:1 헥산:에틸 아세테이트로 크로마토그래피하여 오렌지색 오일(675 mg, 99%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 6.85-6.75 (m, 2H), 6.51-6.39 (m, 2H), 6.00 (brs, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H); ESI-MS (m/z , %): 152 (MH^+ , 100), 124 (44).

[0530]

tert-부틸 3-(2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트: 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중의 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 (1.00 g, 6.61 mmol), *N*-boc-3-피롤리딘 (1.34 g, 7.27 mmol), 및 아세트산 (0.94 mL, 16.52 mmol) 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후 고체 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (2.10 g, 9.92 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 하고, 11시간 동안 교반하였다. 동량의 각각의 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (1.40 g, 6.61 mmol) 및 *N*-boc-3-피롤리딘 (1.22 g, 6.61 mmol)을 반응물에 더 첨가하였다. 반응물을 2일 더 교반하고 3N NaOH (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시켜 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다(10% EtOAc/헥산 이어서 20% EtOAc/헥산). 샘플을 추가적으로 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(7.5-15% EtOAc/헥산)하여 점성 오일을 제공하였다(0.41 g, 19%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.08 (dd, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.73-3.72 (m, 6H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 345, 343 (M^+ , 4), 322, 320 (MH^+ , 3), 267, 265 (100).

[0531]

tert-부틸 3-(7-브로모-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트: DMF (5 mL) 중의 tert-부틸 3-(2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트 (0.41 g, 1.302 mmol) 용액을 0°C로 냉각시키고 DMF (5 mL) 중의 *N*-브로모석신이미드 (0.17 g, 0.977 mmol)를 15분간 적가 처리하였다. 반응물을 0°C로 하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 때, DMF (1 mL) 중의 *N*-브로모석신이미드 (0.023 g, 0.130 mmol)를 반응물에 적가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 다시 DMF (1 mL) 중의 *N*-브로모석신이미드 (0.023 g, 0.130 mmol)로 처리하고 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 용액을 물 (100 mL)로 회석하고 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 물 층이 EtOAc (50 mL)로 한번 더 세척되었다. 유기 용액들을 조합시키고, 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카 패드로 여과(20% EtOAc/헥산)하고 농축하여 맑은 오일을 제공하였다(0.41 g, 19%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.71-3.23 (m, 6H), 3.03-3.04 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 423, 421 (M^+ , 8), 401, 399 (MH^+ , 2), 343, 345 (100).

[0532]

tert-부틸 3-(7-아미노-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트: THF (3 mL) 중의 Tris (디벤질리덴아세톤)디팔라틴(0) (0.056 g, 0.062 mmol)을 헥산 (0.748 mL, 0.247 mmol) 중의 tri-tert-부틸포스핀 10% wt로 처리하고 아르곤 대기하에서 10분간 격렬하게 교반하였다. THF (9 mL) 중의 tert-부틸 3-(7-브로모-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트 (0.49 g, 1.233 mmol) 및 THF (3.70 mL, 3.70 mmol) 중의 1M LiHMDS를 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고 예열된 오일 배스에 놓은 후 100°C

에서 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 THF (8 mL) 중의 1M TBAF로 처리한 후 40 분간 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고 1N NaOH (50 mL)로 처리하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시키고 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔로 플래쉬 크로마토그래피(25-70% EtOAc/헥산)하였다. 수득된 추출물을 농축하여 맑은 갈색 오일을 제공하였다 (0.34 g, 83%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.07 (m, 6H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 338, 336 (MH^+ , 40), 282, 280 (100).

[0533]

***tert*-부틸 3-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b] [1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트**: 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (0.53 g, 1.874 mmol)를 EtOH (20 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(7-아미노-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1- 카르복시레이트 (0.31 g, 0.937 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 용액을 분별 깔대기로 이동시켜 물 (50 mL)로 희석하고 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조물질을 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피(50-90% EtOAc/헥산)하였다. 농축된 추출물은 노란색 오일을 제공하였다 (0.29 g, 69%). ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.41 (dd, J = 0.9, 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.9, 4.9 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.68- 6.66 (m, 1H), 4.84 (brs, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.74-3.22 (m, 6H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 447, 445 (MH^+ , 100).

[0534]

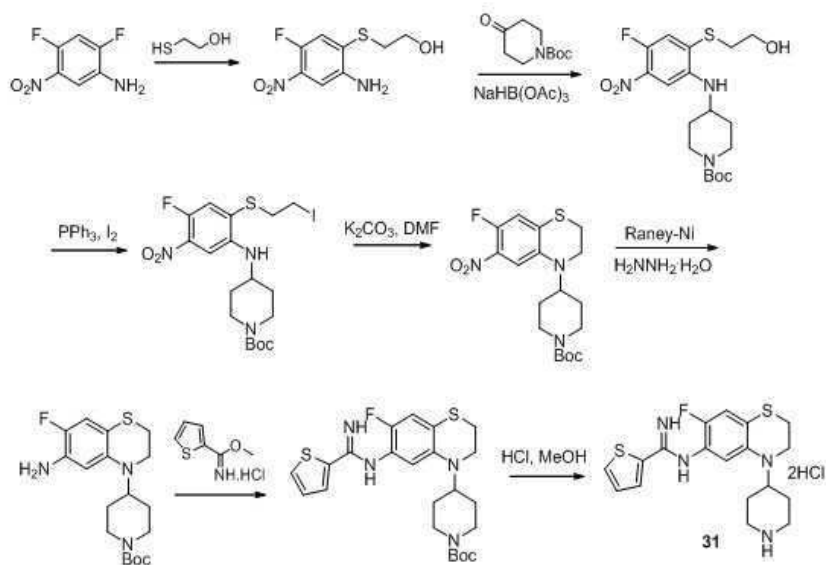
***N*-(4-(피롤리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드**: 실온에서 MeOH (5 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H- 벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피롤리딘-1-카르복시레이트 (0.24 g, 0.554 mmol) 용액을 1N HCl 용액 (9.98 mL, 9.98 mmol)으로 처리하였다. 결과 혼합물을 30 분간 환류시키고 실온으로 하였다. 혼합물을 여과하고 1N NaOH (10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조물질을 실리카겔로 플래쉬 크로마토그래피(5-20% 2M NH_3 MeOH/ CH_2Cl_2)하였다. 수득된 추출물은 노란색의 화합물 **30**을 제공하였다(0.15 g, 79%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.9, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.9, 4.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.52-6.49 (m, 2H), 6.31 (brs, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H); ESI-MS (m/z , %): 347, 345 (MH^+ , 72), 278, 276 (100).

[0535]

***N*-(4-(피롤리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조 [b] [1,4]티아진-7-일)티오펜-2- 카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: MeOH (3 mL) 중의 *N*-(4-(피롤리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (0.1264 g, 0.367 mmol)를 에테르(1.835 mL, 1.835 mmol) 중의 1 M HCl 로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고 농축시켜 맑은 노란색 고체 물질을 제공하였다(0.16 g, 정량적). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 9.83 (brs, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.16-3.05 (m, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); ESI-MS (m/z , %): 347, 345 (MH^+ , 유리 염기, 61), 278, 276 (100); HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}_2$, MH^+ , 유리 염기): 계산치: 345.1202, 관측치: 345.1195. HPLC 순도: 99 먼적 %.

[0536]

실시예 31: *N*-(7-플루오로-4-(피롤리딘-4-일)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-6-일)티오펜-2-카르복스 이미드아미드 (31)의 합성



[0537]

[0538]

2-(2-아미노-5-플루오로-4-니트로페닐티오)에탄올: DMF (1 mL) 중의 2,4-디플루오로-5-니트로아닐린 (100 mg, 0.574 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (159 mg, 1.149 mmol) 교반 서스펜션에 2-머캅토에탄올 (0.081 mL, 1.149 mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트 (3x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축시킨 후 주요 생성물을 얻기 위해 크로마토그래피 하였다. 에틸 아세테이트를 용리액으로 사용하여 보다 작은양의 생성물을 제공하였다. 주요 생성물은 원하는 생성물로 측정되었다(112 mg, 84%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H); ESI-MS (*m/z*, %): 233 (MH⁺, 100), 215 (14), 187 (100), 129 (65).

[0539]

***tert*-부틸 4-(4-플루오로-2-(2-하이드록시에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1- 카르복시레이트**: 디클로로에탄 (10 mL) 및 아세트산 (0.321 mL, 5.61 mmol) 중의 2-(2-아미노-5-플루오로-4-니트로페닐티오)에탄올 (434 mg, 1.869 mmol) 및 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복시레이트 (372 mg, 1.869 mmol) 교반용액에 소듐 트리 아세톡시보로하이드라이드 (594 mg, 2.80 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간이 지난 후 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1- 카르복시레이트 (372 mg, 1.869 mmol)를 더 첨가하고 이어서, 소듐 트리 아세톡시보로하이드라이드 (594 mg, 2.80 mmol)를 더 첨가하였다. 3시간이 더 지난 후 더 많은 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1- 카르복시레이트 (372 mg, 1.869 mmol)를 첨가하고 이어서 소듐 트리 아세톡시보로하이드라이드 (594 mg, 2.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N NaOH (10 mL), 물 (20 mL), 및 포화된 소듐 카보네이트 (20 mL)로 켄칭하였다. 유기 생성물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조, 여과, 농축한 후 실리카겔 상에서 1:3 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피 하여 원하는 생성물을 제공하였다(710 mg, 91%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 5H), 2.99-2.83 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.45- 1.18 (m, HH); ESI-MS (*m/z*, %): 360 (100), 128 (30).

[0540]

***tert*-부틸 4-(4-플루오로-2-(2-아이오도에틸티오)-5-니트로페닐아미노)피페리딘-1- 카르복시레이트**: 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 트리페닐포스핀(668 mg, 2.55 mmol) 및 이미다졸 (0.693 mL, 5.09 mmol) 교반 용액을 0 °C로 냉각시키고 요오드(732 mg, 2.88 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 0°C에서 5분간 교반시켰다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-플루오로-2-(2-하이드록시에틸티오)-5- 니트로페닐아미노)피페리딘-1- 카르복시레이트 (705 mg, 1.697 mmol)를 용액으로 첨가하고 결과 혼합물을 실온에서 20분 동안

교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트, 물, 포화된 소듐 티오설파이트 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축시킨 후 1 : 9 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 원하는 생성물을 제공하였다(398 mg, 44.6%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96- 3.85 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, HH); ESI-MS (m/z , %): 470 (100), 426 (81).

[0541]

***tert*-부틸 4-(7-플루오로-6-니트로-2H-벤조[b] [1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1- 카르복시레이트**: DMF (5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-플루오로-2-(2-아이오도에틸티오)-5- 니트로페닐아미노)피페리딘-1 -카르복시레이트 (394 mg, 0.750 mmol) 교반 용액에 포타슘 카보네이트 (207 mg, 1.500 mmol)를 첨가하고 결과 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반시킨 후 90°C에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트 (3x), 물, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 농축시킨 후 1 : 9 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 적색의 원하는 생성물을 제공하였다(193 mg, 64.7%) ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.13- 3.09 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 420 (MNa^+ , 52), 398 (MH^+ , 35), 342 (100), 298 (64).

[0542]

***tert*-부틸 4-(6-amino-7-플루오로-2H-벤조[b] [1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1- 카르복시레이트**:

[0543]

테트라하이드로퓨란 (3.00 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-플루오로-6-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)피페리딘-1-카르복시레이트 (190 mg, 0.478 mmol) 교반 용액에 메탄올(3 mL) 중의 라니 니켈(28.1 mg, 0.478 mmol)을 서스펜션으로 첨가하였다. 이 혼합물에 하이드라진 수화물 (0.233 mL, 4.78 mmol)을 첨가하고 결과 혼합물을 60°C에서 8분간 교반시켰다. 교반되는 동안, 반응물은 밝은 적색으로 변화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화된 소듐 카보네이트 (2x), 물 (2x), 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 및 농축하여 적색 오일 물질을 제공하였다(172 mg, 98%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 6.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.40 (m, 9H); ESI-MS (m/z , %): 368 (MH^+ , 25), 312 (100).

[0544]

***tert*-부틸 4-(7-플루오로-6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b] [1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1-카르복시레이트**: 에탄올 (5 mL) 및 트리에틸아민 (0.643 mL, 4.57 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-(6-아미노-7- 플루오로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)피페리딘-1-카르복시레이트 (168 mg, 0.457 mmol) 교반 용액에 메틸 티오펜-2-카르비미데이트 하이드로클로라이드 (325 mg, 1.829 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 주말 동안 65°C에서 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 소듐 카보네이트 (3x)로 세척하였다. 유기상을 건조, 여과, 및 농축하고 1:9 에틸 아세테이트:헥산으로 크로마토그래피하여 노란색 오일 (18 mg, 8.26%)을 제공하였다; ^1H NMR (MeOD-d_4) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ESI-MS (m/z , %): 477 (MH^+ , 100).

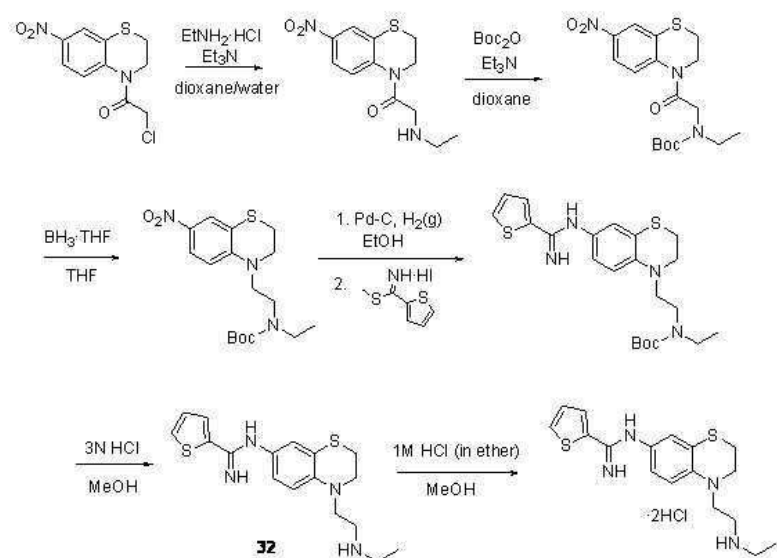
[0545]

***N*-(7-플루오로-4-(피페리딘-4-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6- 일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 메탄올(1 mL) 중의 *tert*- 부틸 4-(7-플루오로-6-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)피페리딘-1-카르복시레이트 교반 용액에 농축된 염산 1방울을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르 (4 mL)로 희석하였다. 결과물인 옅은 침전물을 진공 여과에 의해 수득

되어 원하는 디하이드로클로라이드 염 생성물 **31** (8 mg, 53.0%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.25-8.10 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H); ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.16-8.09 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H); ESI-MS (m/z , %): 377 (MH^+ , 유리 염기, 50), 294 (100); ESI-HRMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{FS}_2$, MH^+ , 유리 염기), 계산치: 377.1264, 관측치: 377.1263.

[0546]

실시예 32: *N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드 아미드 (32)의 합성



[0547]

[0548]

2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온: 실시예 18에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0549]

2-(에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온: 다이옥산 (15 mL) 및 트리에틸아민 (1.533 mL, 11.00 mmol) 중의 2-클로로-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (1.5 g, 5.50 mmol) 용액을 물 (7.5 mL) 중의 에탄아민 하이드로클로라이드 (2.243 g, 27.5 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다(16 시간). 이 때, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (3 x 30 mL) 내로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 및 농축시켰다. 잔기를 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피(1 : 1 에틸 아세테이트:헥산 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2) 하여 갈색 고체를 제공하였다(0.56 g, 36.2%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 282 (MH^+ , 100%).

[0550]

***tert*-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2- 옥소에틸)카바메이트:** 무수 다이옥산 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.555 mL, 3.98 mmol) 중의 2-(에틸아미노)-1-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에탄온 (0.56 g, 1.991 mmol) 용액을 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.478 g, 2.190 mmol)로 처리하고 실온에서 반시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 물 (50 mL) 및 염수 (3 x 15

mL)로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과, 및 농축시켜 갈색 시럽 물질을 제공하였다(0.803 g, 100%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13- 8.11 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.95- 3.92 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 1.38, 1.29 (2 x s, 9H), 1.05-1.02 (m, 3H); ESI-MS (m/z , %): 404 ($\text{M}+\text{Na}$, 42%), 382 (MH^+ , 17%), 282 (100%).

[0551] ***tert*-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트**: 무수 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 중의 *tert*-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)-2- 옥소에틸)카바메이트 (0.8 g, 2.097 mmol) 용액을 보란-THF 착물 (THF 중의 1M; 6.29 mL, 6.29 mmol)로 처리하고 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응물에 메탄올(10 mL)을 적가하여 켄칭하고 농축시켰다. 조물질을 메탄올(25 mL)로 희석하고 10분 동안 환류시켰다. 혼합물을 농축시키고 잔기를 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피(1:9-3:7 EtOAc: CH_2Cl_2)하여 노란색 시럽 (0.493 g, 64%)을 제공하였다. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85-7.78 (m, 2H), 6.94- 6.85 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.37- 3.33 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 1.35 및 1.30 (2 x brs, 9H), 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ESI-MS (m/z , %): 390 ($\text{M}+\text{Na}$, 67%), 368 (MH^+ , 17%), 312 (83%), 268 (100%).

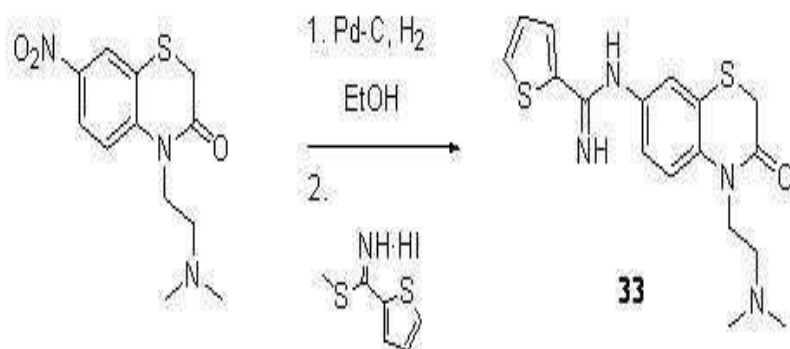
[0552] ***tert*-부틸 에틸(2-(7-(티오펜-2-카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진- 4(3H)-일)에틸)카바메이트**: 탄 소(10% wt; 0.142 g, 0.133 mmol)상의 팔라듐, 및 건조 에탄올 (15 mL) 중의 *tert*-부틸 에틸(2-(7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)- 일)에틸)카바메이트 (0.49 g, 1.333 mmol)를 수소 기체 (풍선 압력) 하에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 아르곤하에 위치시키고 메틸 티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이드라이드 (0.761 g, 2.67 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새(16시간) 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트에 붓고 셀라이트를 메탄올로 행궤다. 여과물을 농축시키고 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피(1 : 1 EtOAc:헥산 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2) 하여 고체 물질을 제공하였다(0.4 g, 67.2%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (brd, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.31 (brs, 2H), 3.59- 3.54 (m, 2H), 3.36-3.31 (용매 피크와 중복됨 m, 4H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.03- 3.00 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ESI-MS (m/z , %): 447 (MH^+ , 100%).

[0553] ***N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드**: 메탄 올(10 mL) 중의 *tert*-부틸 에틸(2-(7-(티오펜-2- 카르복스이미드아미도)-2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-일)에틸)카바메이트 (0.4 g, 0.896 mmol)을 3 N HCl (3.88 mL, 11.64 mmol)로 처리하고 환류 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (20 mL)로 희석하고 1N NaOH로 염기화하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 25 mL) 내로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켰다. 조물질을 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피(5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2) 하여 노란색 고체 물질을 제공하였다(0.4 g, 67.2%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (dd, J = 0.9, 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (brs, 2H), 3.55 -3.51 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t J = 7.2 Hz, 3H); ESI- MS (m/z , %): 347 (MH^+ , 75%), 276 (100%); HPLC 순도: 99.5 면적 %.

[0554] ***N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 디하이드로클로라이드**: 건조 메탄올(5 mL) 중의 *N*-(4-(2-(에틸아미노)에틸)-3,4- 디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복스이미드아미드 (0.142 g, 0.410 mmol) 용액을 염산(에테르 중의 1M; 2.049 mL, 2.049 mmol)으로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시켜 노란색 고체를 제공하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (brs, 1H) 9.68 (brs, 1H), 9.32 (brs, 2H), 8.69 (brs, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.36

(pseudo t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 3.70-3.60 (용매 피크와 중복됨, m, 4H), 3.12-3.02 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0555] 실시예 33: *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시이미드아미드 (33)의 합성



[0556]

[0557] 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온: 실시예 8에 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0558] *N*-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-7-일)티오펜-2-카르복시이미드아미드: 건조 에탄올 (10 mL) 중의 4-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-니트로-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 (0.3 g, 1.066 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10% wt, 0.113 g, 0.107 mmol) 서스펜션을 수소 대기 (풍선 압력) 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고 셀라이트를 에탄올로 행궜다. 여과물을 메틸티오펜-2-카르비미도티오에이트 하이드로아이오다이드 (0.608 g, 2.133 mmol)로 처리하고 이 반응 혼합물을 실온에서 3일동안 교반시켰다. 용매를 기화하고 잔기를 디클로로메탄 (50 mL)과 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 (25 mL) 사이로 분리하고 반 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분별 깔대기로 이동시키고 물 층을 제거하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 농축시켰다. 잔기를 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피(2.5:97.5 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2 이어서 5:95 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2 이어서 7.5:92.5 (MeOH 중의 2M NH_3): CH_2Cl_2) 하여 노란색 고체 물질을 제공하였다(0.117 g, 30.4%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (brd, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 0.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.85 (brd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.00 (t, 6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).

[0559] 실시예 34: nNOS (인간). eNOS (인간) 및 iNOS (인간) 효소 분석

[0560] 인간 iNOS 분석이 하기 기술되는 바와 같이 두 개의 프로토콜의 하나에 의해 수행되었다.

[0561] 프로토콜 1:

[0562] 제조합 인간 유도성 NOS (iNOS), 인간 내피 구성 NOS (eNOS) 또는 인간 신경 구성 NOS (nNOS)가 Baculovirus-infected Sf9 cells (ALEXIS)에서 생성되었다. 레디오메트릭(radiometric) 방법에서, NO 신타아제 활성은 [^3H]L-아르기닌 에서 [^3H]L-시트룰린으로의 전환 측정에 의해 측정되었다. iNOS의 측정을 위해, 10 μL 의 효소를 1mM CaCl_2 , 1mM EDTA, 1mM 디티오프레이트(dithiothreitol), 1 μM FMN, 1 μM FAD, 10 μM 테트라하이드로비오프테린, 120 μM NADPH, 및 100 nM CaM을 포함하는 100 μL 의 100 mM HEPES, pH=7.4에 첨가하였다.

eNOS 또는 nNOS의 측정을 위해, 10 μ L의 효소를 2.4 mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 1mg/mL BSA, 1mM EDTA, 1 mM 디티오프로트레이톨, 1 μ M FMN, 1 μ M FAD, 10 μ M 테트라하이드로비오프테린, 1mM NADPH, 및 1.2 μ M CaM를 포함하는 100 μ L의 40 mM HEPES, pH = 7.4에 첨가하였다.

[0563] 효소 저해를 측정하기 위해, 15 μ L 용액의 테스트 물질을 효소 분석 용액에 첨가하고 실온에서 15분간 전-배양 단계(pre-incubation) 했다. 반응이 0.25 μ Ci의 [^3H] 아르기닌/mL 및 24 μ M L-아르기닌을 포함하는 20 μ L L-아르기닌에 의하여 개시되었다. 반응 혼합물의 총 부피는 150 μ L 이었다. 반응은 37° C 에서 45 분간 수행되었고, 100 mM HEPES, 3 mM EGTA, 3 mM EDTA, pH = 5.5.를 포함하는 20 μ L의 얼음 버퍼(buffer)를 첨가하여 정지되었다. [^3H]L-시트룰린은 DOWEX (이온 교환 수지 DOWEX 50 W X 8-400, SIGMA)로 분리되고 DOWEX는 원심분리기 내에서 12,000 g에서 10 분간 스피닝(spining)하여 제거되었다. 상층액의 70 μ L 알리쿼트(aliquot)를 100 μ L의 섬광 유체(scintillation fluid)에 첨가하고 샘플들을 LSC(liquid scintillation counter) (1450 Microbeta Jet, Wallac)내에 포함시켰다. 구체적인 NOS 활성이 테스트 용액에서 회수된 활성과 240 mM의 저해제 L-NMMA를 포함하는 제어샘플 내의 관측치 사이의 차이로 보고되었다. 모든 분석이 적어도 두 번 수행되었다. 표준 편차는 10% 또는 그 이하이다. 이와 같은 결과들은 본 발명의 화합물들이 nNOS 저해에 대하여 선택적임을 보여준다. 본 발명의 예시적인 화합물들의 결과를 표 3에 나타내었다.

[0564] 프로토콜 2:

[0565] 시약 및 물질:

[0566] 효소: 산화질소 신타아제 (유발, 인간 재조합형) iNOS II, Cat. No. ALX-201-060, Axxora LLC, CA 92121, USA

[0567] L-NMMA: N^G -모노메틸-L-아르기닌 디하이드로클로라이드, Cat # M7033, Sigma Aldrich

[0568] 반응 버퍼: 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), Cat.No.93313, Sigma-Aldrich Co., St.Louis, MO

[0569] 6 μ M 테트라하이드로비오프테린 디하이드로클로라이드(BH_4), Cat. No.T4425, Sigma

[0570] 2 μ M 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드 (FAD), Cat.No.

[0571] F6625, Sigma

[0572] 2 μ M 플라빈 아데닌 모노뉴클레오타이드 (FMN), Cat.No.F8399,

[0573] Sigma

[0574] 정지 버퍼: 50 mM N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설포닉산 (HEPES)

[0575] (pH 5.5), H7523, Sigma 및 5 mM 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (EDTA), Cat. No. EDS, Sigma

[0576] NADPH: 10 mM Tris-HCl (pH7.4) 중에 제조된 12 mM, Cat.No.N7505, Sigma

- [0577] 칼모듈린: 1 μ M, Cat.No. P2277, Sigma
- [0578] [^{3} H]-L-아르기닌: 1 μ Ci/반응, 40-70 Ci/mmol, Cat. No. TRK-698, Amersham Biosciences
- [0579] L-아르기닌: 2.5 μ M (최종 분석 농축), Cat. No. A5131, Sigma
- [0580] 평형 수지: HEPES 버퍼 내 AG-50W X8 수지(pH 5.5), Cat. No.1421441, Bio-Rad Laboratories Ltd.
- [0581] 회전 컵(Spin Cups): Cat. No. C8163, Fisher Scientific
- [0582] 마이크로베타(Microbeta): Wallac Microbeta Trilux, Perkin Elmer
- [0583] 액체 섬광 유체: Optiphase Supermix, Cat. No. 1200-439, Perkin Elmer
- [0584] 인큐베이터: Lab-Line Enviro Shaker
- [0585] 마이크로원심분리기: Mikro 20
- [0586] 절차:
- [0587] 실험일에 증류수 내에서 각 시험화합물의 1차 저장용액을 최종 농도 6mM 로 제조하였다. IC₅₀ 값을 결정하기 위해서, 11개의 시험화합물 농축액을 3 배의 연속 희석물로서 제조하였다. iNOS를 분석에 사용된 시험화합물의 농도 범위는 1000 내지 0.0169 μ M이다. 시험화합물 또는 저해제의 전달물질, 증류수를 대조군으로서 사용하였다. 비특이성 활성을 위해서, 100 μ M L-NMMA를 컨트롤과 병행하게 사용하였다.
- [0588] 모든 배양을 2회 반복하여 시행하였다.
- [0589] 적절한 웰(well)인 1.0 mL 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에 다음의 성분을 첨가함으로써 얼음상에서 반응 혼합물을 제조하였다:
- [0590] 시험화합물 10 μ L, 저해제 또는 대조군(전달물질 또는 L-NMMA)용액;
- [0591] 반응 버퍼 25 μ L{50mM 트리스-HCl, 0.6 μ M BH₄, 0.2 μ M FMN, 0.2 μ M FAD};
- [0592] 10mM NADPH 용액 5 μ L;
- [0593] 증류된 물 5 μ L ;
- [0594] 1 μ M 칼모듈린 5 μ L; 및
- [0595] 5 μ L 이 0.0024 μ g/ μ L iNOS.
- [0596] 상기 반응혼합물을 실온에서 15분간 사전 배양한다.
- [0597] 사전 배양 이후에 반응 혼합물에 기질([^{3} H]-L-아르기닌 1 μ Ci + 표지되지 않은 L-아르기닌 2.5 μ M 을 포함하는 5 μ L 내)을 첨가함으로써 반응을
- [0598] 시작시켰다. 총 반응 부피는 60 μ L이었다. 반응물을 포함하는 분석 플레이트를 밀봉하고 반응 혼합물을 30 분간 37°C에서 배양하였다. 배양기가 끝날 때 빙냉된 정지 버퍼를 첨가하여 반응을 종결시켰다. (정지버퍼내의 EDTA가 모든 이용가능한 칼슘을 킬레이트화시킨다.)

- [0599] 반응 샘플들을 와류시키고(vortexed) 스핀 컵으로 이송하고, 이후에 3,000 rpm에서 30초간 원심분리하였다. 회전컵을 홀더로부터 제거하고 용출액(결합되지않은 L-시트룰린을 포함) 20 μL를 96-웰 액체 신틸레이션 플레이트(scintillation plate)의 적정 웰로 첨가되었다. 175 μL 의 신틸레이션 액체가 각각의 웰에 또한 첨가되었다. 플레이트를 밀봉하고 마이크로베타 액체섬광 카운터를 사용하여 방사능을 정량하였다.
- [0600] 데이타는 S자 모양 용량 반응 곡선(Sigmoidal dose-response curve)(가변 경사)을 사용하여 분석하고 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 측정하였다.
- [0601]
$$Y = \text{최저값} + (\text{최고값} - \text{최저값}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{힐기울기(Hill Slope)})})$$
- [0602] X는 시험화합물 또는 저해제 농축액의 대수값
- [0603] Y는 L-시트룰린 형성 양 (pmol)
- [0604] 최저값은 Y값의 최저치를 나타내고 최고값은 Y값의 최고치를 나타낸다.
- [0605] 이것은 "4 파라미터 논리 방정식"과 일치한다.
- [0606] 기울기(소위 힐기울기(Hill Slope))은 곡선의 가파름을 나타낸다. 질량작용의법칙을 따르는 표준적인 경합결합곡선은 -1.0의 기울기를 갖는다. 기울기가 더 얇은 경우, 기울기율은 음의분수가 될 것이다. (예, -0.85 또는 -0.60)
- [0607] 인간 nNOS 및 eNOS 프로토콜:
- [0608] 시약 및 물질: 산화질소 신타아제 (신경, 인간 재조합형) nNOS I, Cat.No.
- [0609] ALX-201-068, Axxora LLC, CA 92121, USA
- [0610] 산화질소 신타아제 (내피, 인간 재조합형) eNOS III, Cat. No. ALX-201-070, Axxora LLC
- [0611] L-NMMA: N^G-모노메틸-L-아르기닌 1/04/05, Cat # A1 7933, Novabiochem
- [0612] L-NAME: N^G-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르 Cat # N5751, Aldrich
- [0613] 2X 반응 버퍼: 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), Cat.No.93313, Sigma-Aldrich
- [0614] Co., St. Louis, MO
- [0615] 6 μM 테트라하이드로바이오프테린 (BH₄), Cat. No. T4425, Sigma
- [0616] 2 μM 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드 (FAD), Cat.No.F6625,
- [0617] Sigma
- [0618] 2 μM 플라빈 아데닌 모노뉴클레오타이드 (FMN), Cat.No.
- [0619] F8399, Sigma
- [0620] 정지 버퍼: 50 mM N-2-하이드록시에틸피페라진-N' -2-에탄설포닉산(HEPES) (pH 5.5), H7523, Sigma 및

- [0621] 5 mM 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (EDTA), Cat. No. EDS,
- [0622] Sigma
- [0623] NADPH: 10 mM 분석한 날 신선하게 제조, Cat. No. N7505, Sigma
- [0624] 칼슘 클로라이드: 6 mM, Cat. No. 21 107, Sigma
- [0625] 칼모듈린: 1 mM, Cat. No. P2277, Sigma
- [0626] [³H]-L-아르기닌: 1 μ Ci/반응, 40-70 Ci/mmol, Cat. No. TRK-698, Amersham Biosciences
- [0627] L-아르기닌: 2.5 μ M (최종 분석 농축), Cat. No. A5131, Sigma
- [0628] 평형 수지: HEPES 버퍼 내 AG-50W X8 수지 (pH 5.5), Cat. No. 1421441, Bio-Rad Laboratories Ltd.
- [0629] 회전 컵 & 홀더: Cat. No. C8163, Fisher Scientific
- [0630] 액체 섬광 카운터: Tri-Carb 2000CA/LL, Canberra Packard Canada
- [0631] 액체 섬광 유체: Cat. No. 6012239, Ultima Gold, Perkin-Elmer Life 및
- [0632] Analytical Sciences, MA
- [0633] CO₂ 인큐베이터: Lab-Line Enviro Shaker
- [0634] 마이크로원심분리기: Mikro 20
- [0635] 볼텍스 믹서(Vortex Mixer): Mini Vortex mixer, IKA
- [0636] 인간 nNOS 및 eNOS 절차
- [0637] 2 내지 5mg의 분말로부터 6mM 농도에서 시험화합물의 1차 저장 용액을 제조하였다. 실험일에 증류수 내에서 각 시험화합물의 1차 저장용액을 최종 농도 6mM으로 신선하게 제조하였다. IC₅₀ 값을 결정하기 위해서, 12개의 시험화합물 농축액을 3 배의 연속 희석물로서 제조하였다. nNOS를 분석에 사용된 시험화합물의 농도 범위는 0.001 내지 300 μ M이고 eNOS에 대하여는 0.003 내지 1000 μ M이다. 시험화합물 또는 저해제의 전달물질을 대조군으로서 사용하였다. 비특이성 활성을 위해서, 100 μ M L-NMMA이 사용되었다. L-NAME의 IC₅₀ 농축액을 대조군과 평행하게 흐르게 했다. 모든 배양을 2회 반복하여 시행하였다. 폴리프로필렌 마이크로원심분리 시험관에 마이크로파 이렛을 이용하여 다음의 성분을 첨가함으로써 얼음상에서 반응 혼합물을 제조하였다:

- [0638] 시험화합물 10 μ L, 저해제 또는 대조군(전달물질 또는 L-NMMA)용액;
- [0639] 반응 버퍼 25 μ L {25mM 트리스-HCl, 0.6 μ M BH₄, 0.2 μ M FMN, 0.2 μ M FAD};
- [0640] 10mM NADPH 용액 5 μ L {1mM}{10mM 트리스-HCl(pH7.4)에서 신선하게 제조};
- [0641] 6mM CaCl₂ 5 μ L {600 μ M};
- [0642] 1mM 칼모둘린 5 μ L {100 μ M}; 및
- [0643] 0.02 μ g/ μ L nNOS 5 μ L 또는 0.12 μ g/ μ L eNOS 5 μ L
- [0644] 5 μ L of 0.02 μ g/ μ L nNOS or 0.12 μ g/ μ L eNOS.
- [0645] 상기 반응혼합물을 실온에서 15분간 사전 배양한다.
- [0646] 기질([3H]-L-아르기닌 1 μ Ci + 표지되지 않은 L-아르기닌 2.5 μ M 을 포함하는 5 μ L 내)을 첨가함으로써 반응을 시작시켰다. 총반응 부피는 60 μ L 이었다. 볼텍스 믹서를 이용하여 혼합하고 상기 반응 혼합물을 배양기에 넣고 30분간 37°C에서 배양하였다. 배양기가 끝날 때 빙냉된 정지 버퍼 400 μ L 를 첨가하여 반응을 종결시켰다.
- [0647] 볼텍스믹서를 이용하여 혼합하고 반응 시료를 회전컵에 옮기고 마이크로원심분리기를 이용하여 실온에서 1300rpm으로 30초간 원심분리하였다.
- [0648] 회전컵을 홀더로부터 제거하고 용출액(결합되지않은 L-시트룰린을 포함) 450 μ L를 섬광병으로 옮겼다. 섬광유체 3mL를 첨가하고 액체섬광 카운터에서 방사능을 정량하였다.
- [0649] 데이터는 S자모양 용량반응곡선(Sigmoidal dose-response curve)(가변 기울기)를 사용하여 분석하고 시험화합
- [0650] 물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.
- [0651]
$$Y = \text{최저값} + (\text{최고값} - \text{최저값}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{힐기울기(Hill Slope)})})$$
- [0652] X는 시험화합물 또는 저해제 농축액의 대수값
- [0653] Y는 L-시트룰린 형성 양 (pmol)
- [0654] 최저값은 Y값의 최저치를 나타내고 최고값은 Y값의 최고치를 나타낸다.
- [0655] 이것은 "4 파라미터 논리 방정식"과 일치한다.
- [0656] 기울기(소위 힐기울기(Hill Slope))은 곡선의 가파름을 나타낸다. 질량작용의법칙을 따르는 표준적인 경합결합곡선은 -1.0의 기울기를 갖는다. 기울기가 더 얇은 경우, 기울기(은 음의분수가 될 것이다. (예, -0.85 또는 -0.60)
- [0657] 본 발명의 예시적인 화합물들에 대한 결과를 표 3에 나타내었다.

[0658] 표 3. 화합물 (1)-(33)에 의한 인간 NOS의 선택적인 저해

화합물	인간 nNOS IC50, μ M	인간 eNOS IC50, μ M	인간 iNOS IC50, μ M	eNOS/nNOS 선택비
1	2.08	87.2	>100	41.9
2	0.43	10.9	10.6	25.3
3	0.85	13.8	1.5	16.2
4	0.41	25.1	2.7	61.2
5	1.84	47	>100	25.5
6	0.2	41.7	10.9	208.5
7	1.06	10.4	>100	9.8
8	0.06	33.5	70.6	531
9	0.20	36.5	7.25	182.5
10	0.08	3.82	3.74	47.7
11	0.24	24.4	117	101.6
12	0.12	19.1	NA	159.1
13	0.19	9.92	NA	52.2
14	0.14	11.5	NA	82.1
15	0.15	20.1	NA	134
16	0.034	7.0	NA	205
17	1.16	10.9	241	9.3
18	0.66	12.6	NA	19
19	0.14	94.7	NA	676
20	0.16	46.4	NA	290
21	0.14	10.0	49.6	71.4
22	0.014	12.1	NA	864
23	0.028	18.6	NA	664
24	0.05	4.45	82.3	89
25	0.20	18.1	43.6	90.5
26	0.15	8.48	60.1	56.5
27	0.13	34.9	66.5	268.4
28	0.08	8.58	NA	107.2
29	0.11	43.6	NA	396
30	NA	NA	NA	NA
31	NA	NA	NA	NA
32	NA	NA	NA	NA
33	NA	NA	NA	NA

NA = 입수 불가능한 데이터

[0659]

[0660] 실시예 35: 신경 병변성 통증 상태 모델에서의 효과

[0661] 만성 수축 손상(chronic constriction injury)을 포함하는 신경 손상을 수반하는 신경병변성 통증에 대한 몇몇의 동물 모델들이 개시되어 있고, CCI 또는 Bennett model(예를 들어, Bennett and Xie, Pain, 33: 87-107, 1988; Vissers et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 84: 479-486, 2006), Spared Nerve Ligation (SNL 또는 Chung model; 예를 들어, Kim et al. Neurosci. Lett. 199: 158-60, 1995), 및 the Seltzer model (Seltzer et al. Pain 43: 205-18, 1990)을 포함한다. 이와 같은 모델들은 인간 내에서 입증된 활성을 갖는 약물들과 이러한 모델들에서의 약리활성 사이의 좋은 상관관계를 보여준다 (Kontinen and Meert, In: Dostrovsky J., Carr D.B., Kotzenburg M., editors. 10th World Congress on Pain, 2003, 24. San Diego, California: IASP Press, 489-98). 일반적으로, 이러한 동물 모델들은 감소된 기계적 임계값들, 기계적 통각과민, 화학적 과민증(chemical hyperactivity), 열성 통각과민 및 차가운 이질통(cold allodynia)과 같은 행동 반응에서의 변화를 나타낸다(Dowdell et al. Pharmacol. Biochem. Behavior 80: 93-108, 2005).

[0662] 신경병변성 통증(neuropathic pain)의 치료에 대한 본 발명의 화합물의 효능은 다양한 방법으로 유도되고 각각 하기에서 자세히 기술되는 항-통각과민 및 항-이질통 활성 전조 표준 동물 모델을 사용하여 분석되었다.

[0663] (a) 상처 유도된 신경병변성 통증의 청 모델 (Chung Model):

- [0664] 신경병변성 통증에 대한 청 척추 신경 묶음(Chung Spinal Nerve Ligation)(SNL)모델 분석을 위한 실험적 고안이 하기 도 1 및 2에 도시되었다. 신경 묶음 상처는 KIM 및 Chung (KIM and Chung, *Pain* 50:355-363, 1992)에 의해 기술된 방법에 따라 수행되었다. 이 방법은 측각 이질통, 열성 통각과민 및 감염된 발의 방어를 포함하는 신경경로적인 디세스테시아스(dysesthesias)를 표시한다. 쥐들이 할로탄으로 마취되고 L4 에서 S2 지역의 추골들이 노출되었다. L5 및 L6 척추신경들이 노출되어, 조심스럽게 분리되고, 4-0 실크 봉합선으로 DRG에 꼭 묶였다. 항상성 안정도를 확인한 후에 상처가 봉합되고 동물들이 각각의 우리에서 회복되었다. sham-작동(Sham-operated) 쥐들은 L5/L6 척추 신경이 묶이지 않은 것을 제외하고 동일한 방식으로 준비되었다. 운동 신경 결핍의 신호를 나타내는 쥐들은 안락사되었다. 회복기 후 뒤따르는 수술적인 중재에서 쥐들은 고통스럽고 정상적으로 비-고통적인 자극에 강화된 감도를 나타내었다.
- [0665] 알려진 절차에 따른 한 번의 표준적인 용량(3 mg/kg)이 주입된 i.p. 후에 화합물(8)의 명백한 열성 통각과민의 역전 효과가 있었다(도3 및 4).
- [0666] (b) 편두통의 쥐 모델에서 이중 염증(Dural Inflammation as a Rat Model of Migraine)
- [0667] 쥐의 경뇌막 상부에 대한 염증성 수프(IS) 또는 화학적 자극의 적용이 동물의 안면 뿐 아니라 뒷발에서 중추성 민감화 및 기계적 이질통의 발현을 증가시킨다는 것이 개시되어 있다. 이러한 특징들은 특히 치료가 지연될 때 종종 두통 동안에 편두통 환자에게 나타나는 특징이고, 중추성 민감화의 증가가 발생한다(Burstein et al., *Ann. Neurol.* 47:614-624, 2000; Burstein et al., *Brain*, 123:1703-1709, 2000). 화합물 (8)은 선행적으로 기술된 절차(WO 2007/120830 또는 US-2008-0031822-A1)에 따라 편두통의 이중 염증 모델에서 시험되었다.
- [0668] 측각 이질통을 측정하기 위해 뒷발에 대하여 계산된 본 프레이 필라멘트(von Frey filaments)의 적용에 의한 발 위축 임계값들이 IS 투여 전 대략 30분에 기록되었다. 대략 15분 전-IS 투여되고, 물 중의 시험 화합물이 구강 위관 영양법(gavage)(1 mL/kg)에 의해 3 mg/kg per os (p.o.)의 용량으로 투여되었다. 측각 이질통의 측정은 1시간 간격으로 6시간 동안 후 IS 투여까지 기록되었다. 화합물 8(3 mg/kg p.o.)의 항이질통 효과는 도 5에 도시되었다.
- [0669] (c) 일차 및 2차 통증에서 카라기난-유도된 염증(Carrageenan-Induced Inflammation as a Model of Primary and Secondary Pain)
- [0670] 뒷발이 약간 절단된 쥐의 서플란터(supplanter) 면에 3% 카라기난 서스펜션 s.c. 0.1 mL를 주사하여 염증이 유도되었다. 전형적으로 현저한 염증 및 부종이 주사 후 세 시간 이내에 관찰되었다. 카라기난 모델은 두 개의 구성요소를 갖는 염증성 통증 모델이다: 주사 후 첫번째로 즉각적으로 발생하는 것은 통증성 자극에 대한 급성 통증 반응에 대한 정보를 제공한다(이 경우, 화학적 카라기난).
- [0671] 또한, 두 번째로 몇 시간이 지난 후 증가하고 신경병변성 통증에서 발견되는 통각과민증 및 이질통 요소에 기인한 뉴런 활동 형태를 반영하는 신경 요소가 있다. NO 및 이의 효소들이 척추 코드 레벨 에서 염증성 통각과민의 중심 메커니즘에 수반되어 척추 코드에서 주변부 염증이 nNOS 발현을 증식할 수 있고 iNOS 발현을 유도한다는 것에 대한 고려할만한 증거가 알려져 있다(Guhring et al., *J. Neurosci.* 20:6714-6720, 2000; Wu et al., *Exp. Brain Res.* 118:457-465, 1998; 및 Wu et al., *Pain* 94:47-58, 2001). 더욱이, 동물에서의 iNOS 녹아웃 연구들은 열성 통각과민의 후기 상에서 iNOS가 충분하여도, 그러나 필수적이지 않고, nNOS가 카라기난 염증 통증의 2차적인 요소들을 증가시키고 유지하는데 필수적이라는 것을 나타낸다(Tao et al., *Neuroscience* 120:847-854, 2003). 도 6은 카라기난 주사 및 화합물 (8)의 투여 이후 쥐의 동측 발에서의 기계적 이질통의 반전을 나타낸다. 도 7은 열 자극에 대한 발 위축 지연에 의해 측정된 i.p. 복용 이후 쥐의 동측 발에서의 화합물 (8)에 의한 열성 통각과민(후기 상)의 반전을 나타낸다.
- [0672] 따라서, nNOS 및 iNOS 에서 활성을 갖는 화합물(I)은 편두통, 염증 및 신경병변성 타입 통증 및 중추 신경 민감화 요소가 존재하는 다른 통증 상태를 치료하는데 유용하다.
- [0673] 다른 구현예들.
- [0674] 본 발명이 바람직한 실시예에 고려된 것으로 참조되어 기술되었지만, 본 발명이 상술된 실시예에 국한되지 않는

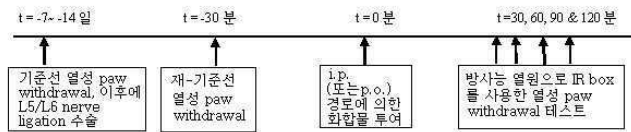
다는 것이 이해되어야 한다. 다시 말해 본 발명은 청구항에 기술된 범위내에서 다양한 변경 및 동등한 배열을 포함할 수 있다.

[0675] 본원에 참고하여 기술된 모든 출판물, 특허 및 특허 출원들은 각각의 출판물, 특허 및 특허 출원이 구체적인 본원에서 통합된다. 본 출원에 있어서 용어가 다르게 정의된 것은 그 용어에 대하여 정의된 것으로 이용된다.

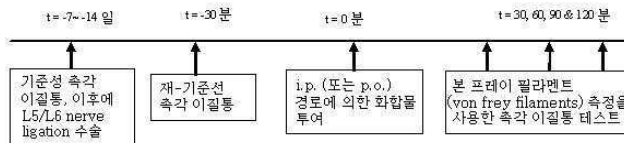
[0676] 다른 구현예들은 청구항에서 청구된다.

도면

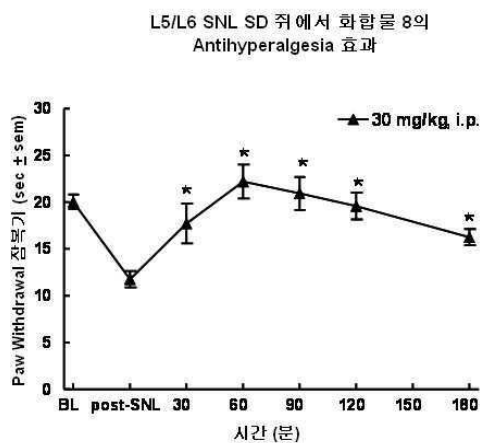
도면1



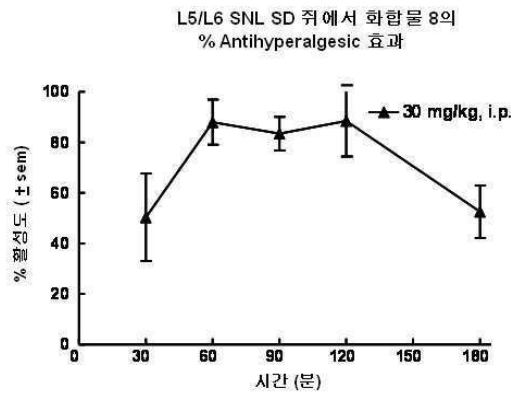
도면2



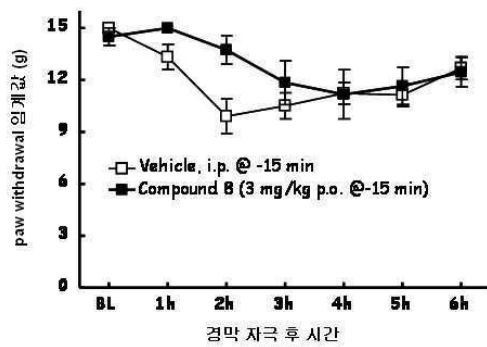
도면3



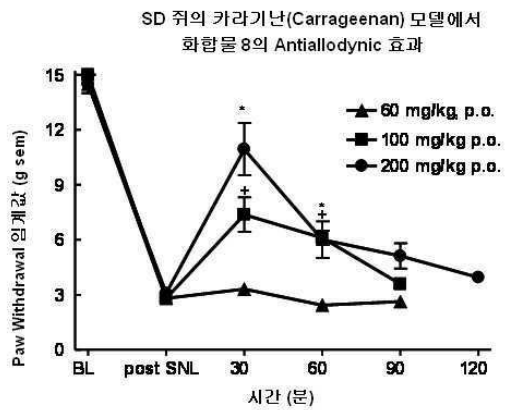
도면4



도면5



도면6



도면7

