



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0108977
(43) 공개일자 2008년12월16일

(51) Int. Cl.

C07D 261/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7020277

(22) 출원일자 2008년08월19일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년08월19일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/050489

국제출원일자 2007년01월18일

(87) 국제공개번호 WO 2007/082910

국제공개일자 2007년07월26일

(30) 우선권주장

P 200600158 2006년01월19일 스페인(ES)

(71) 출원인

라보라토리오스 살바트, 에스.에이.

스페인 바르셀로나 에스플루그스 데 로브레가트
칼레 갈 30-36 (우: 08950)

(72) 발명자

히달고 로드리게이즈, 호세

스페인 이-08105 산트 포스트 데 캄프셀렐레스 칼
레 라 파우 13

카테나 루이즈, 주안 로렌조

스페인 이-08880 큐벨레즈 칼레 씨유타트 데 바르
셀로나 47-49

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

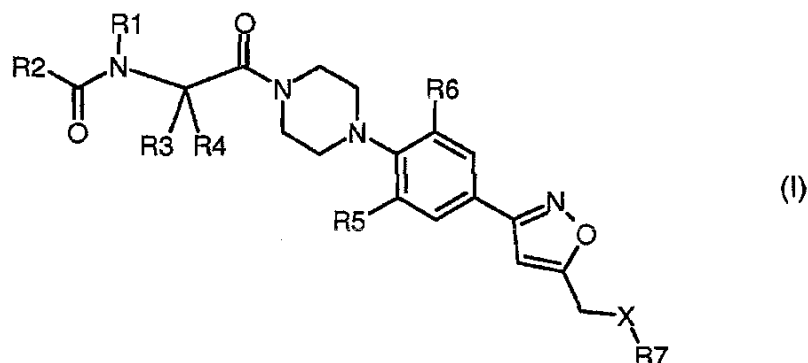
남상선

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 항균 활성을 지닌 디카르보닐 화합물

(57) 요약

본 발명은 사람을 포함하는 동물의 세균 감염에 대해 유용한 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물에 관한 것이다:



상기 식에서, X는 -O-, -NH-, -S-, -NHC(=O)- 또는 -NHC(=S)-를 나타내고; R1은 -H 또는 탄화수소 사슬을 나타내고; R2는 -H, 알콕시, 아미노, 탄화수소 사슬 또는 사이클(cycle)의 라디칼을 나타내고; R3는 -H, 탄화수소 사슬 또는 사이클의 라디칼을 나타내고; R4는 -H 또는 탄화수소 사슬을 나타내고; 또한, R3 및 R4는 함께 사이클을 형성하고; R5 및 R6는 -H 또는 할로젠을 나타내고, R7은 -H, 탄화수소 사슬 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

(72) 발명자

매십 매십, 이사벨

스페인 이-08014 바르셀로나 그란 비아 데 레스 코르트스 카탈라네즈 317

세라 코마스, 마리아 델 카르멘

스페인 이-08902 엘'호스피탈렛 데 플로브레갓 칼레 부에노스 아이레스 12-14

레이 푸이그로스, 오스카

스페인 이-08025 바르셀로나 칼레 로저 데 플로 318

라구나스 아르날, 카르멘

스페인 이-08034 바르셀로나 칼레 곤잘레즈 타블라스 11

살세도 로카, 카를리나

스페인 이-08757 콜베라 아베니다 마레 데 테우 데 로우데스 79

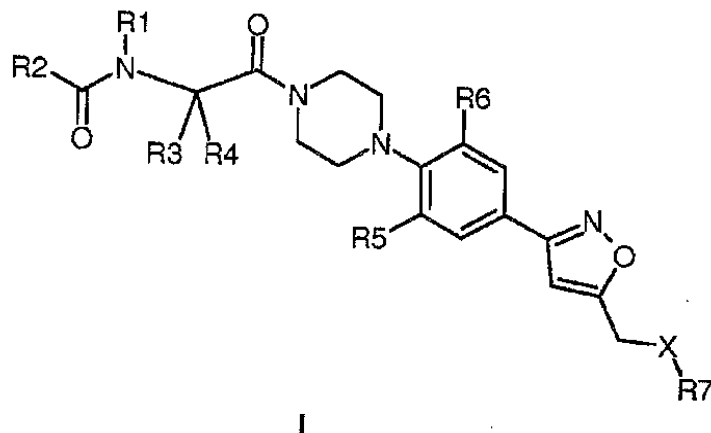
발사 로페즈, 돌로스

스페인 이-08912 바달로나 칼레 제너럴 웨일러 93

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 혼합물, 이의 다형체 또는 이들의 혼합물, 산화가능한 질소 원자가 존재하는 경우 이의 N-옥시드, 또는 이들 모두의 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 부가염:



상기 식에서,

X는 -O-, -NH-, -S-, -NHC(=O)- 또는 -NHC(=S)-를 나타내고;

R1은 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 R_a 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

R2는 -H, -OR_b, -NR_bR_c, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐, -(C₂-C₄)알키닐, 또는 하나 이상의 R_d 또는 R_e 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 R_d 기 및/또는 하나의 R_f 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

R3는 하나 이상의 R_a 또는 R_c 기로 치환되거나 비치환된 -Cy2 또는 R1을 나타내고;

R4는 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

또한, R3 및 R4는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하며 임의의 이용가능한 위치에서 하나 이상의 치환기 R_c 또는 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환된, 부분 불포화되거나 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 고리를 함께 형성할 수 있고;

R5 및 R6은 독립적으로 -H 또는 할로젠을 나타내고;

R7은 하나 이상의 R_c 기 또는 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 R4를 나타내며, 여기서 헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 내지 6원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타내고;

각각의 R_a는 독립적으로 할로젠, =O, -OR_c, -OC(=O)R_c, =CR_cR_c, -CN, -C(=O)R_c, -C(=O)OR_c, -C(=O)NR_cR_c, -NO₂, -NR_cR_c, -NR_cC(=O)R_c, -NR_cC(=O)OR_c 또는 -NR_cC(=O)NR_cR_c를 나타내고;

R_b는 -H, R_g, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 R_a 기 및/또는 하나의 R_g 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

각각의 R_c는 독립적으로 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

각각의 R_d는 독립적으로 할로젠, =CR_aR_c, =CR_cR_c, -CN, -C(=O)R_e', -C(=O)OR_e', -C(=O)NR_e'R_h', -C(=O)SR_e',

$-C(=NRh')NRe'Rh'$, $-C(=NRe')NRh'Rh'$, $-C(=S)ORe'$, $-C(=S)SRe'$, $-ORe'$, $=O$, $-OC(=O)Re'$, $-OC(=O)NReRh'$, $-OC(=S)Re'$, $-O-N=O$, $-OSO_2Re$, $-NRe'Rh'$, $=NRe'$, $=N-CN$, $=N-ORe'$, $-N^+Re'Rh'Rh'$, $-N=NRe'$, $-NRh'-NRe'Re'$, $-NRe'-NRe'Rh'$, $-N_3$, $-N=O$, $-NRh'ORe'$, $-NRe'ORh'$, $-NO_2$, $-NRe'C(=O)Rh'$, $-NRh'C(=O)Re'$, $-NRh'C(=O)ORe'$, $-NRe'C(=O)ORh$, $-NRh'C(=O)NReRh'$, $-NRe'C(=O)NRhRh'$, $-NRe'C(=O)NRh'NRh'Rh'$, $-NRh'C(=O)NRe'NRh'Rh'$, $-NRh'C(=O)NRh'NRe'Rh'$, $-NRe'SO_2Rh'$, $-NRh'SO_2Re'$, $-SRe'$, $-SORE'$, $-SO_2Re$, $-SO_2NRe'Rh'$ 또는 $-SO_2ORE'$ 를 나타내고;

각각의 Re는 독립적으로 Rf 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐을 나타내며, 여기서 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐은 하나 이상의 Ra 기 및/또는 하나의 Rg 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

각각의 Re'는 독립적으로 -H 또는 -Re를 나타내고;

각각의 Rf는 독립적으로 하나 이상의 Ra 또는 Rh 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내고;

각각의 Rg는 독립적으로 하나 이상의 Ra 또는 Rc 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내고;

각각의 Rh는 독립적으로 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐을 나타내며, 이들 모두는 하나 이상의 Ra 기로 치환되거나 비치환되고;

각각의 Rh'는 독립적으로 -H 또는 -Rh를 나타내고;

Cy1는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 부분 불포화되거나, 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 또는 6원 내지 10원 비시클릭 고리 시스템의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타내고;

Cy2는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 부분 불포화되거나, 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타낸다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R1이 -H 또는 하나 이상의 Ra 기로 치환되거나 비치환된 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내는 것인 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서, R1이 -H를 나타내는 것인 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐을 나타내며, 여기서 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐은 하나 이상의 Rd 기 및/또는 하나의 Rf 기로 치환되거나 비치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, R2가 -Re, 할로젠, $=CRaRc$, $=CRcRc$, -CN, $-C(=O)Re'$, $-C(=O)ORe'$, $-C(=O)NRe'Rh'$, $=O$, $-ORe'$, $-OC(=O)Re'$, $-NRe'Rh'$, $=NRe'$, $-N^+Re'Rh'Rh'$, $-N_3$, $-NRh'ORe'$, $-NRe'ORh'$, $-NO_2$, $-NRe'C(=O)Rh'$, $-NRh'C(=O)Re'$, $-NRe'C(=O)ORh'$, $-NRh'C(=O)ORe'$, $-NRe'C(=O)NRe'Rh'$ 또는 $-NRh'C(=O)NRe'Rh'$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내는 것인 화합물.

청구항 6

제 5항에 있어서, Cy1이 페닐, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 또는 6원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼, 및 5원 또는 6원 고리와 융합된 5원 또는 6원

고리를 포함하는, O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 비시클릭 고리 시스템의 C-라디칼 또는 N-라디칼로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 모든 고리 시스템은 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐, $-(C_2-C_4)$ 알키닐, 할로젠, $-CN$, $-C(=O)Re'$, $=O$, $-ORe'$, $-NRe'Rh'$, $-NO_2$, $-NRe'C(=O)Rh'$, $-NRh'C(=O)Re'$ 로 치환되거나 비치환될 수 있으며, 여기서 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐은 하나 이상의 Ra 기로 치환되거나 비치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, R3가 -H 또는 하나 이상의 Ra로 치환되거나 비치환된 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, R4가 -H 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내는 것인 화합물.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, R5가 -F를 나타내고, R6가 -H 또는 -F를 나타내는 것인 화합물.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -NH-를 나타내고, R7이 하나 이상의 Rc 기 또는 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴을 나타내며, 여기서 헤테로아릴은 O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 또는 6원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타내는 것인 화합물.

청구항 10

치료적 유효량의 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 규정된 화합물 및 적절한 양의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물.

청구항 11

사람을 포함하는 동물의 세균 감염 치료용 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 규정된 화합물의 용도.

청구항 12

제 11항에 있어서, 약제가 국소 투여되거나 비경구 투여되는 것인 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 항균 활성을 지닌 디카르보닐 화합물 뿐만 아니라 이를 함유하는 약제 조성물 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 국제 미생물학계는 다양한 감염 과정의 치료 가능성 범위를 감소시키는 시판 항생제에 대한 놀라운 내성 증가로 인해 심각한 우려를 계속 표명하고 있다. 일반적으로, 세균 병원체는 그람-양성 병원체 또는 그람-음성 병원체로서 분류될 수 있다. 그람-양성 병원체 및 그람-음성 병원체 둘 모두에 대해 효과적인 활성을 지닌 항생제 화합물이 일반적으로 광범위한 활성 스펙트럼을 지니는 것으로 간주된다.

<3> 그람-양성 병원체, 예를 들어 스타필로코커스, 엔테로코커스 및 스트렙토코커스는 병원 환경으로부터 근절시키고 치료하는 것 둘 모두가 어려운 내성 균주의 발달로 인해 특히 중요하다. 이러한 균주의 예는 메티실린 내성 스타필로코커스, 메티실린 내성 응고효소 음성 스타필로코커스, 페니실린 내성 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 수 가지 반코마이신 내성 엔테로코커스이다.

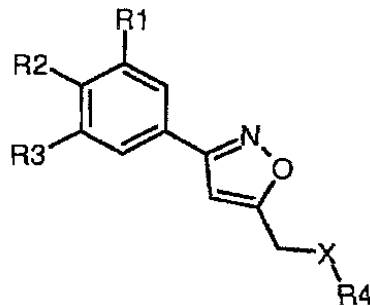
<4> 옥사졸리디논이 출현할 때까지, 상기 내성 그람-양성 병원체의 치료를 위한 최상의 임상적으로 효과적인 항생제는 반코마이신이었다. 반코마이신은 특정한 신독성(nephrotoxicity) 및 이독성(ototoxicity) 뿐만 아니라 낮은

생체이용률을 나타내는 당펩티드(glycopeptide)인데, 이로 인해 이는 비경구 투여된다. 그럼에도 불구하고, 반코마이신 및 다른 당펩티드에 대한 항균 내성이 또한 나타나고 있고, 이러한 내성이 증가하고 있는데, 이는 이러한 약물이 그람-양성 병원체에 의해 발생하는 감염의 치료에서 점점 덜 효과적이 되게 한다.

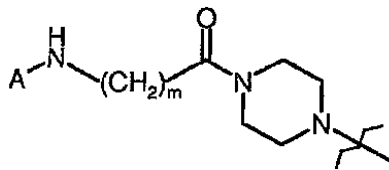
<5> 1989년부터, 옥사졸리디논 고리를 함유하는 다양한 항균 화합물이 공지되어 왔는데, 특히 파마시아 코퍼레이션(Pharmacia Corporation)의 에페레졸리드 및 리네졸리드가 있다 (SJ. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673-679). 상기 화합물 중에서, 현재는 리네졸리드만이 시판되고 있다.

<6> 상기 언급된 옥사졸리디논의 발견이 그람-양성 병원체에 의해 발생된 감염의 치료에서의 뚜렷한 진보를 의미하지만, 공지된 항균제에 대한 세균 내성이 예를 들어 과거에 활성이었던 약물작용발생단(pharmacophore)의 활성이 감소되거나 완전히 상실되게 하는 세균의 활성 결합 부위의 돌연변이에 의해 발달될 수 있다는 것은 주목할 만한 가치가 있다. 따라서, 교차 내성(crossed resistance)이 없는 신규한 항균제를 수득하는 것이 유용하다.

<7> WO 03/008395 A1에는 본 발명의 화합물과 구조적으로 관련된 항균 화합물의 제법이 기재되어 있다. 이러한 화합물은 하기 화학식으로 표현된다:



<8>
<9> 상기 식에서, 다른 것들 중에서, R2는 하기 화학식을 나타낼 수 있다:



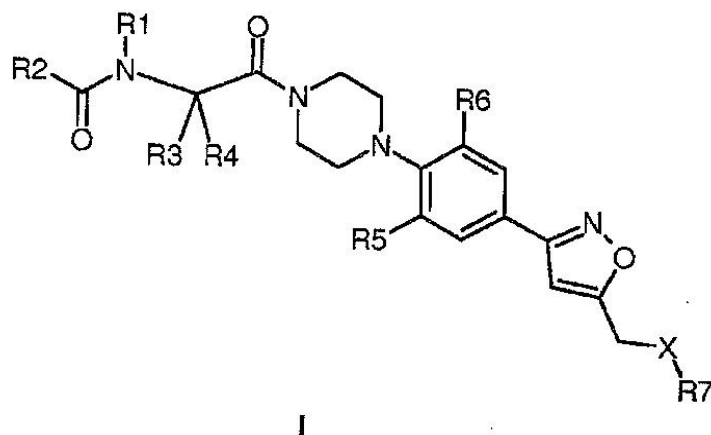
<10>
<11> 상기 식에서, A는 -H, (C₁-C₃)알킬, 비닐, 알릴, 에틸닐, 프로파르길, 페닐 또는 치환되거나 비치환된 방향족 고리 시스템의 라디칼을 나타내고, m은 0 내지 8의 값을 나타낸다.

<12> 이러한 배경 기술은, 특히 다른 항생제에 대해 내성이고 다중내성 병원 감염의 주원인인 스태필로코커스 또는 엔테로코커스에 대해 바람직하게는 광범위한 활성 스펙트럼을 나타내며 항균 활성을 지니는 신규한 화합물을 제공하는 데에 있어서 현재의 관심을 예증한다.

발명의 상세한 설명

<13> 발명의 개요

<14> 하기 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 혼합물, 이의 다형체 또는 이들의 혼합물, 산화가능한 질소 원자가 존재하는 경우 이의 N-옥시드, 또는 이들 모두의 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 부가염:



<15>

<16> 상기 식에서,

<17> X는 -O-, -NH-, -S-, -NHC(=O)- 또는 -NHC(=S)-를 나타내고;

<18> R1은 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 R_a 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

<19> R2는 -H, -ORb, -NRbRc, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐, -(C₂-C₄)알키닐, 또는 하나 이상의 Rd 또는 Re 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 Rd 기 및/또는 하나의 Rf 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

<20> R3는 하나 이상의 Ra 또는 Rc 기로 치환되거나 비치환된 -Cy2 또는 R1을 나타내고;

<21> R4는 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

<2> 또한, R3 및 R4는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하며 임의의 이용가능한 위치에서 하나 이상의 치환기 Rc 또는 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환된, 부분 불포화되거나 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 고리를 함께 형성할 수 있고;

<23> R5 및 R6은 독립적으로 -H 또는 할로젠을 나타내고;

<24> R7은 하나 이상의 Rc 기 또는 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5위 내지 6위 헤테로아릴 또는 R4를 나타내고;

<25> 각각의 Ra는 독립적으로 할로젠, =O, -ORc, -OC(=O)Rc, =CrC(Rc), -CN, -C(=O)Rc, -C(=O)ORc, -C(=O)NRcRc, -NO2, -NRcRc, -NRcC(=O)Rc, -NRcC(=O)ORc 또는 -NRcC(=O)NRcRc를 나타내고;

<26> Rb는 -H, Rg, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 Ra 기 및/또는 하나의 Rg 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

<27> 각각의 R_c는 독립적으로 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

<28> 각각의 Rd는 독립적으로 할로젠, =CRaRc, =CRcRc, -CN, -C(=O)Re', -C(=O)ORe', -C(=O)NRe'Rh', -C(=O)SRe', -C(=NRh')NRe'Rh', -C(=NRe')NRh'Rh', -C(=S)ORe', -C(=S)SRe', -ORe', =O, -OC(=O)Re', -OC(=O)NReRh', -OC(=S)Re', -O-N=O, -OSO₂Re, -NRe'Rh', =NRe', =N-CN, =N-ORe', -N⁺Re'Rh'Rh', -N=NRe', -NRh'-NRe'Re', -NRe'-NRe'Rh', -N₃, -N=O, -NRh'ORe', -NRe'ORh', -NO₂, -NRe'C(=O)Rh', -NRh'C(=O)Re', -NRh'C(=O)ORe, -NRe'C(=O)ORh, -NRh'C(=O)NReRh', -NRe'C(=O)NRhRh', -NRe'C(=O)NRh'NRh'Rh', -NRh'C(=O)NRe'NRh'Rh', -NRh'C(=O)NRh'NRe'Rh', -NRe'SO₂Rh', -NRh'SO₂Re', -SRe', -SORE', -SO₂Re, -SO₂NRe'Rh' 또는 -SO₂ORe'를 나타

내고;

- <29> 각각의 Re는 독립적으로 Rf 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐을 나타내며, 여기서 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐은 하나 이상의 Ra 기 및/또는 하나의 Rg 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- <30> 각각의 Re'는 독립적으로 -H 또는 -Re를 나타내고;
- <31> 각각의 Rf는 독립적으로 하나 이상의 Ra 또는 Rh 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내고;
- <32> 각각의 Rg는 독립적으로 하나 이상의 Ra 또는 Rc 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내고;
- <33> 각각의 Rh는 독립적으로 $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐 또는 $-(C_2-C_4)$ 알키닐을 나타내며, 이들 모두는 하나 이상의 Ra 기로 치환되거나 비치환되고;
- <34> 각각의 Rh'는 독립적으로 -H 또는 -Rh를 나타내고;
- <35> Cy1는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 부분 불포화되거나, 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 또는 6원 내지 10원 비시클릭 고리 시스템의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타내고;
- <36> Cy2는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 부분 불포화되거나, 포화되거나 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타낸다.
- <37> 앞서의 정의에서, (C_1-C_4) 알킬이란 용어는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2-부틸 및 3차-부틸을 나타낸다. (C_2-C_4) 알케닐이란 용어는 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 불포화된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들어 에틸, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐 및 1,3-부타디에닐을 나타낸다. (C_2-C_4) 알키닐이란 용어는 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 불포화된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들어 에틸, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐 및 1,3-부타디닐을 나타낸다. (C_1-C_4) 알킬기, (C_2-C_4) 알케닐기 및 (C_2-C_4) 알키닐기는 화학적 관점에서 적합한 경우에는 언제든지 기재된 바에 따라 치환되거나 비치환될 수 있다.
- <38> 할로겐이란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도의 라디칼을 나타낸다. =O 기는 탄소 원자에 결합하여 $-C(=O)-$ 를 형성하거나, 황 원자에 결합하여 $-S(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 를 형성할 수 있다.
- <39> 헤테로아릴이란 용어는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며 임의의 이용가능한 고리 위치에서 기재된 바에 따라 치환될 수 있는, 방향족 5원 또는 6원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타낸다. 이의 예로는 다른 것들 중에서 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진 및 피라진의 라디칼이 있다.
- <40> Cy1이란 용어는 부분 불포화되거나, 포화되거나, 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 또는 6원 내지 10원 비시클릭 고리 시스템의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타낸다. Cy2란 용어는 부분 불포화되거나, 포화되거나, 방향족인 3원 내지 7원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼을 나타낸다. Cy1 및 Cy2 둘 모두는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 임의의 이용가능한 고리 위치에서 기재된 바에 따라 치환될 수 있다. Cy1 및 Cy2의 예로는 다른 것들 중에서 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 아지리딘, 디히드로푸란, 피롤린, 피라졸린, 옥시란, 옥세탄, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속사졸리딘, 옥사졸리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 티아졸리딘, 디옥산, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피란, 테트라히드로피란, 아제핀, 옥사진, 옥사졸린, 피롤린, 티아졸린, 피라졸린, 이미다졸린, 이속사졸린, 이소티아졸린, 페닐, 나프틸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 푸란, 이미다졸, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사졸, 피라졸, 피롤, 티아졸, 티오펜, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 피라진, 피리다진, 피리딘 및 피리미딘의 라디칼이 있다. 비시클릭 고리 시스템 Cy1의 예로는 다른 것들 중에서 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[4.3.0]노넨, 비시클로[4.4.0]데칸, 비시클로[3.3.1]노넨, 비시클로[3.2.1]옥탄, 나프탈렌, 벤즈이미다졸, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 이미다조피라진, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 인다졸, 인돌, 이소인돌, 이

소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 나프티리딘, 피라졸로피라진, 피라졸로피리딘, 피라졸로피리미딘, 퓨린, 퀴나졸린, 퀴놀린 및 퀴녹살린의 라디칼이 있다.

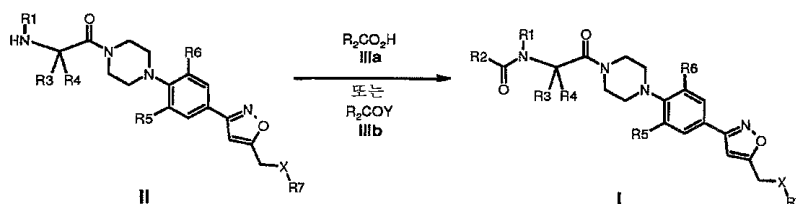
<41> "하나 이상의 ~ 로 치환되거나 비치환된"이란 표현은 임의의 기가 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있음을 의미하며, 단, 이러한 기는 치환되기 쉬운 1개, 2개, 3개 또는 4개의 위치를 지닌다.

<42> 본원에 사용된 용어 "치료"는 질환의 치료, 예방 및 처리를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"이란 의학적 판단 범위에 속하고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증없이 사람 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하며, 이익/위험 비(benefit/risk ratio)에 상응하는 화합물, 조성물 및/또는 투여형(dosage form)을 의미한다.

<43> 본 발명은 앞서 기재된 신규 화합물 뿐만 아니라 이의 유도체, 유사체, 토토머 형태, 입체이성질체, 다형체 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

<44> 본 발명의 화합물은 다양한 경로에 의해 합성될 수 있다. 이러한 화합물은 하기 기재된 방법에 의해 제조될 수 있을 뿐만 아니라 유기 합성 분야의 그 밖의 표준 방법 또는 분자에 존재하는 작용기가 기술된 반응과 일치해야 한다는 것을 이해하는 당업자에게 자명한 이의 변형법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 사실은 일부 경우에 요망되는 화합물을 수득하기 위해 반응 순서의 변형 또는 한 가지 특정 방법의 선택을 필요로 할 수 있다. 반응물 중 일부를 사용하는 것은 무수 용매 및 비활성 분위기를 사용하는 것과 같은 조건을 필요로 할 수 있다. 더욱이, 하기 제시된 방법 중 일부에서, 본 발명의 화합물 또는 중간체에 존재하는 작용기를 통상적인 보호기에 의해 보호하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 다수의 보호기 뿐만 아니라 이들을 도입하고 제거하는 절차는 문헌 [Greene T.W. and Wuts P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999]에 기재되어 있다.

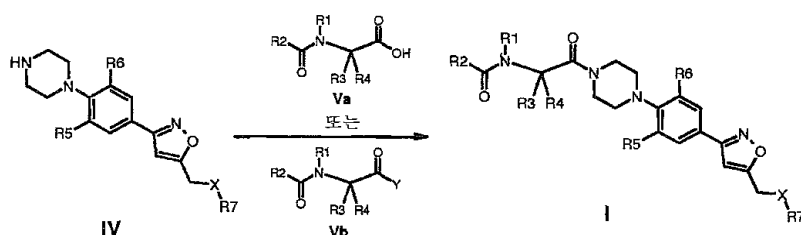
<45> 달리 명시되지 않는 한, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 기의 의미는 화학식 I에 기재된 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 하기 제시된 화학식 II의 화합물을 출발물질로 하여 수득될 수 있다:



<46>

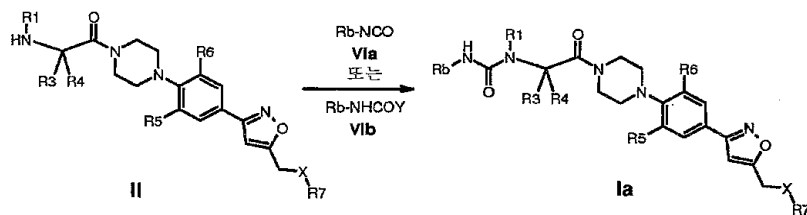
<47> 따라서, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC)와 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt)의 배합물과 같은 활성화제의 존재하에서 실온 내지 용매의 비점 사이의 온도에서 화학식 II의 화합물을 화학식 IIIa의 카르복실산과 반응시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 II의 화합물을 화학식 IIIb (여기서, Y는 -CN, -OC(=O)(C1-C4)알킬, -O(C1-C4)알킬, -N[(C1-C4)알킬]2 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타냄)의 상응하는 카르복실산 유도체와 반응시킬 수 있다. 이러한 반응은 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 실온 내지 용매의 비점 사이의 온도에서 수행한다.

<48> 또한, 화학식 I의 화합물은 하기 제시한 바와 같이 화학식 II 및 IIIa 또는 IIIb의 화합물을 출발물질로 하는 화학식 I의 화합물의 합성을 위해 기재된 조건과 유사한 조건하에서 화학식 IV의 화합물을 화학식 Va의 화합물 또는 화학식 Vb (여기서, Y는 -CN, -OC(=O)(C1-C4)알킬, -O(C1-C4)알킬, -N[(C1-C4)알킬]2 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타냄)의 화합물과 반응시킴으로써 수득할 수 있다:



<49>

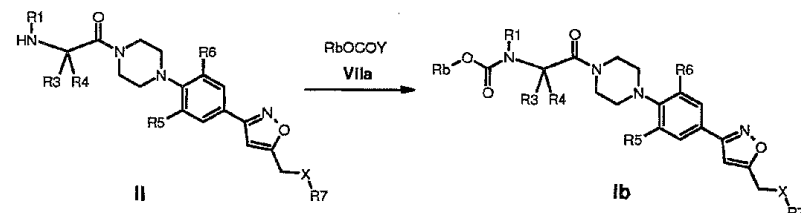
<50> 또한, R2가 -NHRb를 나타내고 Rb가 화학식 I에서 기재된 의미를 지니는 화학식 I의 화합물 (즉, 화학식 Ia의 화합물)은 하기 제시한 바와 같이 수득할 수 있다:



<51>

<52> 따라서, 화학식 II의 화합물을 바람직하게는 실온에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매의 존재하에서 화학식 VIa의 이소시아네이트와 반응시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 II의 화합물을 바람직하게는 실온에서 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 화학식 VIb (여기서, Y는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타냄)의 화합물과 반응시킬 수 있다.

<53> 또한, R2가 -ORb이고 Rb가 앞서 기재된 의미를 지니는 화학식 I의 화합물 (즉, 화학식 Ib의 화합물)은 화학식 II의 화합물을 화학식 VIIa (여기서, Y는 -O-숙신이미드, -OC(=O)(C₁-C₄)알킬 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타냄)의 화합물과 반응시킴으로써 수득할 수 있다.



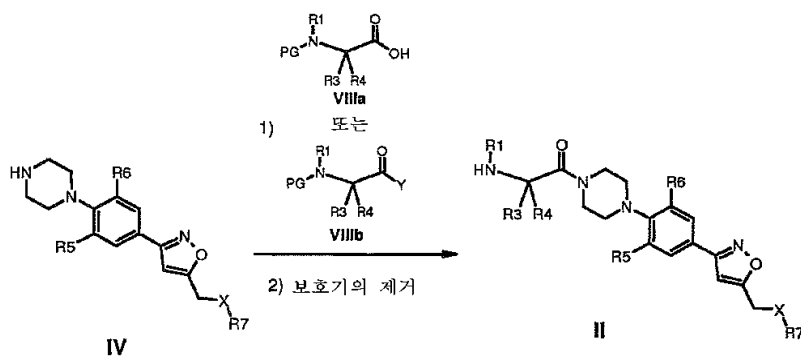
<54>

<55> 일반적으로, 이러한 반응은 디옥산, 물, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 트리에틸아민, 수산화 나트륨 또는 중탄산 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 실온 내지 용매의 비점 사이의 온도에서 수행한다.

<56> 대안적으로, 화학식 Ia의 우레아 및 화학식 Ib의 카르바메이트의 제조는 2 단계 순서에 의해 수행할 수 있다. 첫 번째 단계에서, 화학식 II의 아민을 아세트니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 또는 N,N-디메틸모르폴린과 같은 염기의 존재하에서 트리포스젠 또는 카르보닐디이미다졸과 같은 활성화제와 반응시킨다. 그 후, 생성된 화합물을 용매, 예를 들어 첫 번째 단계에서 사용된 것과 동일한 용매 중에서, 실온 내지 용매의 비점 사이의 온도에서 화학식 Rb-NH₂ (VIc)의 아민 (우레아의 경우) 또는 화학식 Rb-OH (VIIb)의 알코올 (카르바메이트의 경우)과 반응시킨다.

<57> 일부의 화학식 I의 화합물은 다른 것들 중에서 에스테르의 가수분해 또는 보호기의 보호/탈보호를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 유기 합성 분야에 널리 공지된 반응에 의해 다른 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

<58> 화학식 II의 화합물은 하기 제시한 바와 같이 수득할 수 있다:



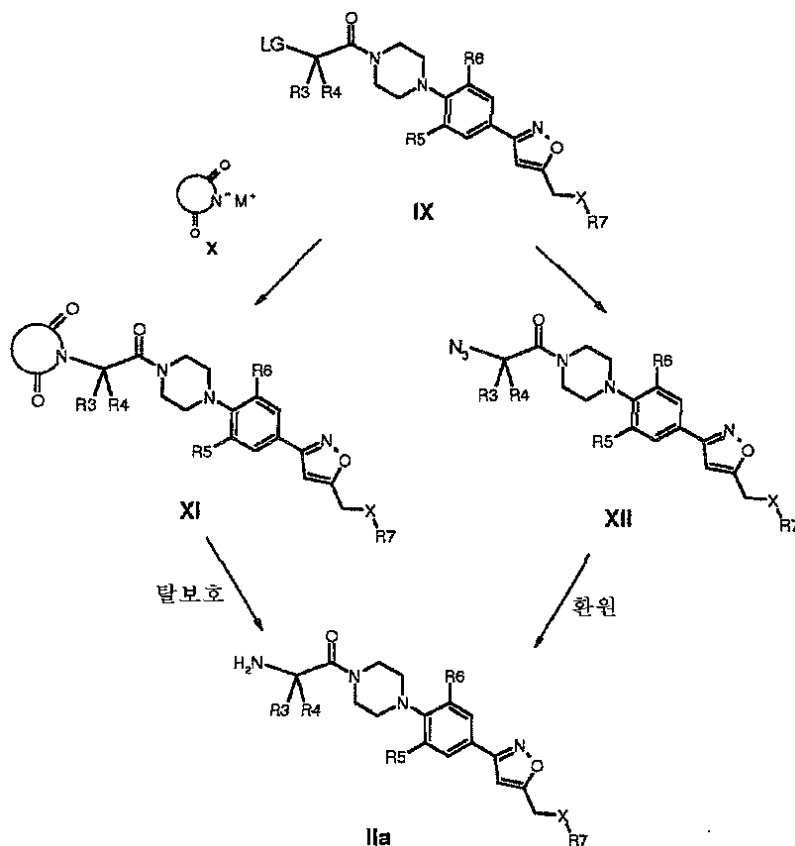
<59>

<60> 첫 번째 단계에서, 화학식 IV의 화합물을 아미드의 제조를 위해 기재된 조건과 유사한 조건하에서 화학식 VIIa의 화합물 또는 화학식 VIIb (여기서, PG는 보호기, 예를 들어 3차-부톡시카르보닐 (Boc) 또는 플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc)을 나타내고, Y는 -CN, -OC(=O)(C₁-C₄)알킬, -OC₁₋₄알킬, -N[(C₁-C₄)알킬]₂ 또는 할로젠, 바람

직하계는 클로로를 나타냄)의 화합물과 반응시킨다. 두 번째 단계에서, 생성된 화합물의 보호기를 문헌에 기재된 방법에 따라 제거한다.

<61>

또한, R1이 -H를 나타내는 화학식 II의 화합물 (즉, 화학식 IIa의 화합물)을 하기 제시한 바와 같이 2 단계 순서에 의해 수득할 수 있다:



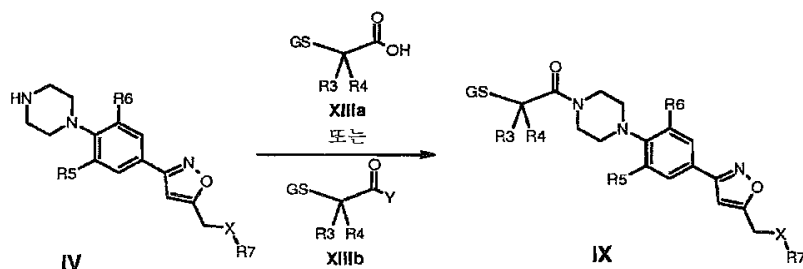
<62>

<63>

첫 번째 단계에서, 화학식 IX (여기서, LG는 다른 것들 중에서 할로젠, 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시를 나타냄)의 화합물을 아지드화 나트륨 또는 아지드화 칼륨과 같은 아지드화물과 반응시켜서 화학식 XII의 화합물을 수득한다. 대안적으로, 화학식 IX의 화합물을 칼륨 프탈이미드와 같은 화학식 X의 화합물과 반응시켜서 화학식 XI의 화합물을 수득할 수 있다. 둘 모두의 반응은 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 바람직하게는 가열하며 수행한다. 대안적으로, 마이크로파를 사용하여 수행할 수 있다. 그 후, 화학식 XI 및 XII의 화합물을 각각 탈보호 및 환원 반응에 의해 화학식 IIa의 화합물로 전환시킬 수 있다. 탈보호 반응은 바람직하게는 가열하며 에탄올 또는 메탄올과 같은 용매 중에서 히드라진의 존재하에서 수행한다. 환원 반응은 바람직하게는 실온에서 에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 Pd-C와 같은 촉매의 존재하에서 수소 분위기하에서 수행한다.

<64>

화학식 IX의 화합물은, 화학식 II의 화합물 및 각각 화학식 IIIa 및 IIIb의 화합물을 출발물질로 하는 화학식 I의 화합물의 제조를 위해 기재된 조건과 유사한 조건하에서 화학식 IV의 화합물과 화학식 XIIIa 또는 XIIIb (여기서, Y는 -CN, -OC(=O)(C₁-C₄)알킬, -O(C₁-C₄)알킬, -N[(C₁-C₄)알킬]₂ 또는 할로젠, 바람직하게는 클로로를 나타냄)의 화합물을 반응시킴으로써 수득할 수 있다.



<65>

- <66> 화합물 IIIa, IIIb, Va, Vb, VIa, VIb, VIc, VIIa, VIIb, VIIIa, VIIIb, X, XIIIa 및 XIIIb는 시판되거나 통상적인 방법에 의해 용이하게 수득할 수 있다. 예를 들어, 화학식 VIIIa 및 VIIIb의 화합물은 문헌 [B. S. Furniss "Textbook of practical Organic Chemistry" 5th Ed. (1989) Longman Scientific & Technical]에 기재된 바에 따라 제조할 수 있다. 화학식 IV의 화합물은 WO 03/008395에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 앞서 기재된 반응 중 일부가 또한 화학식 I의 화합물에 대해 수행될 수 있다.
- <67> 본 발명의 구체에는 N-옥시드인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 Rd가 할로젠, =CRaRc, =CRcRc, -CN, -C(=O)Re', -C(=O)ORe', -C(=O)NRe'Rh', =O, -ORe', -OC(=O)Re', -NRe'Rh', =NRe', -N⁺Re'Rh'Rh', -N₃, -NRh'ORe', -NRe'ORh', -NO₂, -NRe'C(=O)Rh', -NRh'C(=O)Re', -NRe'C(=O)ORh', -NRh'C(=O)ORe', -NRe'C(=O)NRe'Rh' 또는 -NRh'C(=O)NRe'Rh'를 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <68> 본 발명의 또 다른 구체에는 R1이 -H 또는 하나 이상의 Ra 기로 치환되거나 비치환된 -(C₁-C₄)알킬을 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 R1이 -H를 나타내는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <69> 본 발명의 또 다른 구체에는 R2가 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐이며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 Rd 기 및/또는 하나의 Rf 기로 치환되거나 비치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 R2가 -Re, 할로젠, =CRaRc, =CRcRc, -CN, -C(=O)Re', -C(=O)ORe', -C(=O)NRe'Rh', =O, -ORe', -OC(=O)Re', -NRe'Rh', =NRe', -N⁺Re'Rh'Rh', -N₃, -NRh'ORe', -NRe'ORh', -NO₂, -NRe'C(=O)Rh', -NRh'C(=O)Re', -NRe'C(=O)ORh', -NRh'C(=O)ORe', -NRe'C(=O)NRe'Rh' 또는 -NRh'C(=O)NRe'Rh'로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 R2가 페닐, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 5원 또는 6원 모노시클릭 고리의 C-라디칼 또는 N-라디칼, 및 5원 또는 6원 고리 시스템과 융합된 5원 또는 6원 고리 시스템을 포함하는, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 비시클릭 고리 시스템의 C-라디칼 또는 N-라디칼로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 모든 고리 시스템은 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐, -(C₂-C₄)알키닐, 할로젠, -CN, -C(=O)Re', =O, -ORe', -NRe'Rh', -NO₂, -NRe'C(=O)Rh', -NRh'C(=O)Re'로 치환되거나 비치환될 수 있으며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 Ra로 치환되거나 비치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <70> 본 발명의 또 다른 구체에는 R3가 -H 또는 하나 이상의 Ra로 치환되거나 비치환된 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, R4가 -H 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된 -(C₁-C₄)알킬을 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <71> 본 발명의 또 다른 구체에는 R5가 -F를 나타내고, R6가 -H 또는 -F를 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 X가 -NH-를 나타내고, R7이 할로젠 또는 Rc로 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴을 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체에는 X가 -O-를 나타내고, R7이 -H를 나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <72> 본 발명의 또 다른 구체에는 R1이 -H를 나타내고; R2가 -H, -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐을 나타내며, 여기서 -(C₁-C₄)알킬, -(C₂-C₄)알케닐 또는 -(C₂-C₄)알키닐은 하나 이상의 Rd 기 및/또는 하나의 Rf 기로 치환되거나 비치환되거나; R2가 -Re, 할로젠, =CRaRc, =CRcRc, -CN, -C(=O)Re', -C(=O)ORe', -C(=O)NRe'Rh', =O, -ORe', -OC(=O)Re', -NRe'Rh', =NRe', -N⁺Re'Rh'Rh', -N₃, -NRh'ORe', -NRe'ORh', -NO₂, -NRe'C(=O)Rh', -NRh'C(=O)Re', -NRe'C(=O)ORh', -NRh'C(=O)ORe', -NRe'C(=O)NRe'Rh' 또는 -NRh'C(=O)NRe'Rh'로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 -Cy1을 나타내고; R3가 -H 또는 하나 이상의 Ra로 치환되거나 비치환된 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고; R4가 -H 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되거나 비치환된 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고; R5가 -F를 나타내고, R6가 -H 또는 -F를 나타내고; X가 -NH-를 나타내고 R7이 할로젠 또는 Rc로 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴을 나타내거나, X가 -O-를 나타내고 R7이 -H를

나타내는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- <73> 더욱이, 앞서 언급된 특정 구체예의 모든 가능한 조합이 또한 본원의 일부이다.
- <74> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 염기성 질소 원자를 함유할 수 있으며, 이로써 본 발명의 일부를 또한 형성하는 산과의 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 다른 것들 중에서 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 과염소산, 황산 및 인산과 같은 무기산 부가염 뿐만 아니라 아세트산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 만델산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 말산과 같은 유기산 부가염이 있다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산 양성자를 함유할 수 있으며, 이로써 본 발명의 일부를 또한 형성하는 염기와 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온과 같은 금속 양이온과의 염이 있거나, 이는 유기 또는 무기 염기와 배위될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 한 사용될 수 있는 염의 유형에 대한 제한은 없다. 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모 화합물(parent compound)로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물, 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 용매 중에서 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이들의 염은 일부 물리적 특성면에서 상이하지만 본 발명의 목적을 위해서는 동등하다.
- <75> 일부의 본 발명의 화학식 I의 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화물 또는 알코올 용매화물과 같은 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 약제학적으로 활성인 이러한 모든 상기 언급된 형태를 포함한다.
- <76> 일부의 화학식 I의 화합물은 열거된 화합물의 임의의 산화가능한 질소 원자의 N-옥시드로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 기재된 화합물의 모든 N-옥시드를 포함한다.
- <77> 일부의 화학식 I의 화합물은 다형을 나타낼 수 있으며, 본 발명은 모든 가능한 다형체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상이한 조건하에서의 결정화 또는 화합물의 가열 또는 용융에 이은 점진적 또는 급속 냉각에 의해 다양한 다형체를 제조할 수 있다.
- <78> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 추가의 키랄 중심을 지닐 수 있다. 본 발명은 가능한 입체이성질체 중 어느 하나 및 이들의 혼합물, 특히 이들의 라세미 혼합물을 포함한다. 단일 거울상이성질체는 통상적으로 사용되는 방법에 의해, 예를 들어 정지 키랄상에서의 라세미 혼합물의 크로마토그래피 분리, 이들의 부분입체이성질체염의 분별 결정화 기술에 의한 라세미 혼합물의 분해, 키랄 합성, 효소적 분해 또는 생물변환(biotransformation)에 의해 제조할 수 있다. 이러한 분해는 임의의 키랄 합성 중간체 또는 화학식 I의 생성물에 대해 수행할 수 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 임의의 거울상이성질체는 구성이 공인된 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 시약을 사용하는 거울상이성질체특이적(enantiospecific) 합성에 의해 수득할 수 있다. 본 발명의 화합물 중 일부는 크로마토그래피 또는 분별 결정화와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있는 수 개의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일부의 본 발명의 화합물은 시스/트랜스 이성질체를 나타낼 수 있다. 본 발명은 기하 이성질체 중 어느 하나 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명은 합성에 의해 그리고 또한 물리적 혼합에 의해 수득되든지 간에 모든 이성질체 및 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물)을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 항생제 활성을 지니며, 이로써 활성 성분으로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 일면은 유효량의 화학식 I로 규정된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- <79> 또한, 본 발명은 1회 투여량 또는 다회 투여량의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 하기 언급된 부형제의 예는 단지 예시로서 제공된 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- <80> 본 발명의 화합물은 임의의 약제 제형의 형태로 투여될 수 있다. 약제 제형은 활성 화합물의 성질 및 이의 투여 경로에 좌우된다. 임의의 투여 경로, 예를 들어 경구, 협측, 폐, 국소, 비경구 (피하, 근내 및 정맥내 경로를 포함함), 경피, 안구 (눈), 흡입, 비내, 귀, 경점막(transmucosal), 이식 또는 직장 투여 경로가 사용될 수 있다.
- <81> 경구 투여를 위한 고형 조성물로는 다른 것들 중에서 정제, 과립 및 경질 젤라틴 캡슐이 있으며, 이들은 즉시 방출 제형 또는 조절 방출 제형 둘 모두로서 제형화된다.
- <82> 제조 방법은 활성 화합물을 임의로 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제, 습윤제, 감미제, 생체접착제, 글리덴트(glidant), 방출 조절제 또는 삼투제(osmotic agent)와 같은 부형제와 함께 단순 혼합, 건식 과립화, 습식 과립

화 또는 동결건조시키는 것을 기초로 할 수 있다.

- <83> 정제는 수성 분산 코팅, 용매 기초 코팅 또는 건조 코팅과 같은 당 분야에 널리 공지된 방법에 따라 코팅할 수 있다. 또한, 활성 화합물은 필름 코팅제, 가소화제, 불투명화제 또는 부착방지제(antiadherent agent)를 사용하여 비활성 펠렛(pellet)상으로 코팅함으로써 혼입시킬 수 있다. 또한, 활성 화합물은 압출 및 구형화 공정, 고온 용융 펠렛화(pelletization)에 의해 혼입시킬 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에 지방 오일 또는 왁스와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.
- <84> 물 첨가에 의해 경구 현탁액으로 제조되는 분말 및 과립은 활성 화합물을 분산제 또는 습윤제; 현탁제, 고화방지제(anticaking agent), 완충제 및 방부제와 혼합시킴으로써 수득할 수 있다. 또한, 다른 부형제, 예를 들어 감미제, 착향제 및 착색제가 첨가될 수 있다.
- <85> 대안적으로, 본 발명의 화합물을 에멀전, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 엘릭서 또는 연질 젤라틴 캡슐의 형태와 같은 경구용 액체 또는 반고형 제제내로 혼입시킬 수 있다.
- <86> 용액 또는 현탁액은 필요에 따라 계면활성제와 적절히 혼합된 물 중에서 제조할 수 있다. 또한, 분산액은 오일 내의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 제조할 수 있다. 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 방부제를 함유할 수 있다. 비경구 투여를 위한 주사용 제제는 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함할 수 있고, 현탁제, 안정화제, 긴장제(tonicity agent) 또는 분산제와 같은 코애주변트(coadjuvant)를 함유할 수 있다.
- <87> 또한, 화합물은 이의 국소 적용을 위해 제형화될 수 있다. 제형으로는 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 삼푸 제제, 경구용 페이스트, 구강 세척 제제 및 패치가 있으며, 여기서 화합물은 항미생물 방부제, 에멀전화제, 에멀전 안정화제, 습윤제, 피부 침투제, 완충제, 계면활성제 및 증점제와 같은 적절한 부형제 중에 분산되거나 용해되어 있다. 바람직하게는, 화합물은 경구, 비경구 또는 국소 투여된다.
- <88> 본 발명의 화합물은 다른 것들 중에서 그람-양성 물질, 그람-음성 물질 및 마이코플라스마(mycoplasma)를 포함하는 병원체 미생물에 대해 특히 활성이다. 따라서, 본 발명은 사람을 포함하는 동물의 세균 감염 치료용 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 사람을 포함하는 동물의 세균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- <89> 활성 성분의 유효량은 다른 것들 중에서 투여되는 특정 화합물, 투여 경로, 치료하려는 질병의 성질 및 중증도 뿐만 아니라 환자의 연령, 전반적인 상태 및 체중에 따라 달라질 수 있다. 적절한 투여량 범위의 대표적인 예는 일 당 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg/kg이며, 이는 1회 투여량 또는 분할된 투여량으로서 투여될 수 있다. 그러나, 투여되는 용량은 일반적으로 의사에 재량에 맡겨진다.
- <90> 상세한 설명 및 청구의 범위 전반에 걸쳐서 "포함한다"이란 용어 및 "포함하는"과 같은 이의 파생어는 다른 첨가제, 성분, 요소 또는 단계를 배제하도록 의도되지 않는다. 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 하기 실시예는 단지 예시로서 제공되는 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예

- <91> 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼은 배리안 유니티-300(VARIAN UNITY-300) 또는 머큐리(MERCURY) 400 MHz 장치를 사용하여 기록하였고, 화학적 이동은 내부 표준인 트리메틸실란으로부터의 ppm (δ)으로서 표현하였다. 질량 스펙트럼은 애질런트(Agilent) 1100 VL 질량 분석기를 사용하여 수득하였다.
- <92> HPLC-ESI-MS 스펙트럼을, 선택적 질량 질량 검출기 모델 1100 VL (대기압 이온화 및 양이온 검출), 오토샘플러 (autosampler), 챔스테이션(ChemStation) 소프트웨어 및 레이저를 갖춘 애질런트 모델 1000의 크로마토그래피 장치 및 하기 크로마토그래피 방법을 사용하여 수행하였다:
- <93> 방법 A: 컬럼 크로마실(Column Kromasil) 100 C18, 40 x 4.0 mm, 3.5 μm,
- <94> 유속: 0.7 mL/분, 용리액: A = 물 중의 0.1 % 포름산, B = 아세트ونی트릴 중의 0.1 % 포름산, 구배: 0분 5% B - 8분 90% B.
- <95> 방법 B: 컬럼 제미니(Column Gemini) 5u C18 110, 40 x 4.0 mm,
- <96> 유속: 0.7 mL/분, 용리액: A = 물 중의 0.1 % 포름산, B = 아세트ونی트릴 중의 0.1 % 포름산, 구배: 0분 5% B -

8분 90% B.

- <97> 달리 명시되지 않는 한, 하기 표에 기재된 HPLC-ESI-MS 데이터는 방법 A를 사용하여 취득하였다.
- <98> 하기 약어를 실시예에서 사용하였다:
- <99> DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
- <100> DMF: N,N-디메틸포름아미드
- <101> EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
- <102> eq: 몰당량
- <103> EtOAc: 에틸 아세테이트
- <104> HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸
- <105> HPLC-ESI-MS: 고분해능 액체 크로마토그래피 - 전기분무 이온화 - 질량 분석
- <106> m/z: 질량/전하 관계
- <107> rt: 체류 시간
- <108> THF: 테트라히드로푸란
- <109> 화학식 IV의 중간체의 실시예:
- <110> 화합물 IV_1 [3-(3-플루오로-4-피페라진-1-일페닐)이속사졸-5-일메틸]이속사졸-3-일아민은 특허 WO 03/008395의 중간체 10에 상응하며, 이의 합성은 38면에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- <111> 화합물 IV_2 N-[3-(3-플루오로-4-피페라진-1-일페닐)이속사졸-5-일메틸]아세트아미드를, 이속사졸-3-일-[3-(3,4-디플루오로페닐)이속사졸-5-일메틸]아민 대신 N-[3-(3,4-디플루오로페닐)이속사졸-5-일메틸]아세트아미드 (특허 WO 03/008395의 중간체 9)를 사용하여 중간체 IV_1에 대해서와 유사한 형태로 제조하였다.
- <112> 화합물 IV_3 [3-(3,5-디플루오로-4-피페라진-1-일페닐)이속사졸-5-일메틸]이속사졸-3-일아민은 특허 WO 03/008395의 중간체 18에 상응하며, 이의 합성은 40면에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- <113> 화합물 IV_4 [3-(3-플루오로-4-피페라진-1-일페닐)이속사졸-5-일]메탄올은 특허 WO 03/008395의 중간체 3에 상응하며, 이의 합성은 34면에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- <114> 화학식 IX의 중간체의 실시예:
- <115> 표 1에 제시된 화학식 IX의 화합물은 하기 방법 중 하나에 의해 취득하였다.
- <116> 방법 1: DMF 중의 화학식 XIIa의 카르복실산 (1 eq) 0.15 M 용액에 EDC (1.5 eq), HOBt (1.5 eq) 및 트리에틸아민 (2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 화학식 IV의 아민 (1 eq)을 첨가하고, 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. DMF 약 10 부피부의 양의 물을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과하고, 물로 철저히 세척하였다. 침전물이 형성되지 않는 경우, 혼합물을 EtOAc로 3회 세척한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- <117> 방법 2: DMF 중의 화학식 IV의 화합물 (1 eq)의 0.1 M 용액에 트리에틸아민 (1.1 eq), DMAP (0.1 eq) 및 화학식 XIIb의 아실 클로라이드 (1.1 eq)를 첨가하였다. 출발 물질이 없어질 때까지 반응을 박막 크로마토그래피에 의해 추적하였다. DMF 약 10 부피부의 양의 물을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과하고, 물로 철저히 세척하였다. 침전물이 형성되지 않는 경우, 혼합물을 EtOAc로 3회 세척한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

표 1

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
IX_1	2-브로모-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)프로판-1-올	IV_1 및 2-브로모프로판 산 (XIIIa_1)	rt: 6.370 m/z: 478/480
IX_2	2-클로로-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)에탄올	IV_3 및 클로로아세틸 클로라이드 (XIIIb_1)	rt: 6.016 m/z: 438/440

화학식 IIIa의 중간체의 실시예:

표 2에 제시된 화학식 IIIa의 하기 중간체는 문헌 [P. L. Beaulieu, J. Med. Chem. 2004, 47 (27), 6884]에 기재된 4단계 합성법에 따라 문헌 [M. A. Phillips, J. Chem. Soc. 1929, 2820]에 기재된 바와 같이 최종 단계를 약간 변형시켜 제조하였다.

표 2

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
IIIa_68	2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 벤질아민	rt: --- m/z:177
IIIa_69	1,2-디메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 메틸아민	rt: 0.846 m/z:191
IIIa_70	1-시클로프로필메틸-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 시클로프로필메틸아민	rt: 2.962 m/z:231
IIIa_71	2-메틸-1-프로필벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 프로필아민	rt: 2.816 m/z:219
IIIa_72	2-메틸-1-(2-프로피닐)벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 2-프로피닐아민	rt: 3.307 m/z:215
IIIa_73	1-알릴-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 알릴아민	rt: 2.646 m/z:217
IIIa_74	1-시클로펜틸-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 시클로펜틸아민	rt: 3.467 m/z:245
IIIa_75	1-시클로헥실-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산	아세트산, 메틸 4-클로로-3-니트로벤조에이트 및 시클로헥실아민	rt: 3.939 m/z:259
IIIa_137	6-(N-에틸-N-메틸)아미노피리딘-3-카르복실산	에틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 및 에틸메틸아민	rt: 1.330 m/z:181
IIIa_138	6-(N,N-디메틸)아미노피리딘-3-카르복실산	에틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 및 디메틸아민	rt: - m/z:167
IIIa_139	6-[N-(2-메톡시)에틸아미노]피리딘-3-카르복실산	에틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 및 2-메톡시에틸아민	rt: - m/z:197
IIIa_140	6-(N-메틸아미노)피리딘-3-카르복실산	에틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸아민	rt: - m/z:153
IIIa_141	히드록시피리딘-3-일아세트산	피리딘-3-카르보알데히드 및 칼륨 시아나이드	rt: 0.443 m/z:154

화학식 II의 중간체의 실시예:

표 3에 제시된 화학식 II의 화합물은 하기 기재된 방법 1 내지 2 중 하나에 의해 수득하였다.

방법 1: 본 방법은 2 단계 순서에 상응한다. 첫 번째 단계는 출발물질로서 화학식 IV의 아민 및 화학식 VIIa의 산을 사용하는 화학식 IX의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법 1에 상응한다.

그 후, PG가 3차-부톡시카르보닐을 나타내는 경우, 생성된 생성물을 에탄올 중에 용해시켜서 0.1 M 용액을 수득하고, 파라-톨루엔설포산 모노히드레이트 (1.5 eq)를 첨가하였다. 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게될 때까지 반응물을 환류에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 중탄산 나트륨 수용액을 미

정제물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 그 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<128> PG가 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)을 나타내는 경우, 생성된 생성물을 9:1의 THF:DMF 중에 용해시켜서 0.1 M 용액을 수득하고, 피페리딘 (5 eq)을 첨가하였다. 박막 크로마토그래피시에 출발물질이 없게될 때까지 반응물을 실온 환류에서 교반하였다. THF를 감압하에서 증발에 의해 제거하였다. 증탄산 나트륨 수용액을 미정제물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 그 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<129> 방법 2: 본 방법은 2 단계 순서에 상응한다. 첫 번째 단계에서, 밀폐된 용기 중에서 건조된 DMF 중의 화학식 IX의 화합물 (1 eq) 0.5 M 용액에 아지드화 나트륨 (1.1 eq)을 첨가하였다. 박막 크로마토그래피시에 출발물질이 없게될 때까지 혼합물을 마이크로파 오븐에서 가열하며 동시에 냉각시켰다 (150 W; 150 °C). DMF 약 10 부피부의 양의 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 수득된 침전물을 여과하고, 물로 철저히 세척하였다. 침전물이 형성되지 않은 경우, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<130> 생성된 화학식 XII의 화합물을 메탄올 중에 용해시켜서 0.1 M 용액을 수득하고, Pd-C를 10% (첫 번째 단계에서 수득된 생성물의 10 중량%)로 첨가하였다. 박막 크로마토그래피시에 출발물질이 없게될 때까지 현탁액을 수소 분위기하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에서 증발에 의해 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<131> 표 3

실시에	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
II_1	2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)에타논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐글리신 (VIIIa_1)	rt: 3.677 m/z: 401
II_2	2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)프로판논	IX_1 및 아지드화 나트륨	rt: 3.895 m/z: 415
II_3	2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-페닐에타논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐-DL-α-페닐글리신 (VIIIa_2)	rt: 4.467 m/z: 477
II_4	N-(3-{4-[4-(2-아미노아세틸)피페라진-1-일]-3-플루오로페닐}이속사졸-5-일메틸)아세트아미드	IV_2 및 N-3차-부톡시카르보닐글리신 (VIIIa_1)	rt: 3.147 m/z: 376
II_5	1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-메틸아미노에타논	IV_1 및 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)-N-메틸글리신 (VIIIa_3)	rt: 7.428 m/z: 415
II_6	2-아미노-1-(4-{2,6-디플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)에타논	IX_2 및 아지드화 나트륨	rt: 3.942 m/z: 419
II_7	(S)-2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)프로판논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐-L-알라닌 (VIIIa_4)	rt: 3.941 m/z: 415
II_8	(R)-2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)프로판논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐-D-알라닌 (VIIIa_5)	rt: 3.950 m/z: 415
II_9	(R)-2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-3-메틸부타논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐-D-발린 (VIIIa_6)	rt: 4.317 m/z: 443

<133>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
II_10	(S)-2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-3-메틸부타논	IV_1 및 N-3차-부톡시카르보닐-L-발린(VIIIa_7)	rt: 4.338 m/z: 443
II_011	2-아미노-1-{4-[4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}에타논	IV_4 및 VIIIa_1 (N-3차-부톡시카르보닐글리신)	rt: 3.146 m/z: 335
II_012	2-아미노-1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)2-메틸프로판올	IV_001 및 VIIIa_8 (Boc-알파-메틸알라닌)	rt: 4.026 m/z: 429
II_013	(1-아미노시클로펜틸)-(4-{4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)메타논	IV_001 및 VIIIa_9 (1-(N-Boc-아미노)시클로펜탄 카르복실산)	rt: 4.275 m/z: 455
II_014	(S)-2-아미노-1-{4-[4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}프로판-1-온	IV_004 및 VIIIa_4 (N-3차-부톡시카르보닐-L-알라닌)	rt: 3.384 m/z: 349

<134>

화학식 I의 화합물의 실시예:

<135>

표 4에 제시된 화학식 I의 화합물은 하기 기재된 방법 1 내지 4 중 하나에 의해 수득하였다.

<136>

방법 1: 본 방법은 출발물질로서 화학식 II의 아민 및 화학식 IIIa의 산을 사용하는 화학식 IX의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법 1에 상응한다.

<137>

방법 2: 본 발명은 출발물질로서 화학식 II의 아민 및 화학식 IIb의 아실 클로라이드를 사용하는 화학식 IX의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법 2에 상응한다.

<138>

방법 3: 0.1 M 용액이 되는 4:1:1의 THF:메탄올:물 혼합물 중의 화학식 I (여기서, R₂는 -OC(=O)R_c로 치환된 알킬을 나타내며, 여기서 R_c는 알킬 또는 아릴을 나타냄)의 화합물 (1 eq)의 용액에 수산화 나트륨 (1.1 eq) 1N 용액을 첨가하였다. 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게 될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에서 증발에 의해 농축시켰다. 물을 미정제물에 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜서, 화학식 I의 상응하는 알코올을 수득하였다.

<139>

방법 4: 3차-부톡시카르보닐아미노기를 포함하는 화합물 I (1 eq)을 디클로로메탄 중에 용해시켜서 0.1 M 용액을 수득하였다. 트리플루오로아세트산 (20 eq)을 첨가하고, 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게 될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에서 증발에 의해 농축시켰다. 중탄산 나트륨 수용액을 미정제물에 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 그 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 상응하는 화학식 I의 아민을 수득하였다.

<140>

표 4

<141>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_1	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]포름아미드	II_1 및 N,N-디메틸포름아미드(IIIb_1)	rt: 4.546 m/z: 429
I_2	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]아세트아미드	II_1 및 아세틸 클로라이드(IIIb_2)	rt: 4.588 m/z: 443
I_3	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]시클로펜탄카르복사미드	II_1 및 시클로펜탄카르보닐클로라이드(IIIb_3)	rt: 5.757 m/z: 497
I_4	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]티아졸리딘-5-카르복사미드	II_1 및 티아졸리딘-5-카르복실산(IIIa_1)	rt: 4.391 m/z: 516

I_5	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸카르바모일]메틸 아세테이트	II_1 및 아세톡시아세틸클로라이드 (IIIb_4)	rt: 4.942 m/z: 501
I_6	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메톡시아세트아미드	II_1 및 메톡시아세틸클로라이드 (IIIb_5)	rt: 4.905 m/z: 473
I_7	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시아세트아미드	I_5	rt: 4.446 m/z: 459
I_8	3차-부틸 N-{[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸카르바모일]메틸}카르바메이트	II_1 및 N-3차-부톡시카르보닐글리신 (IIIa_2)	rt: 5.611 m/z: 불검출
I_9	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-우레이도프로피온아미드	II_1 및 3-우레이도프로피온산 (IIIa_3)	rt: 4.289 m/z: 515

<142>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_10	2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]아세트아미드	II_1 및 5-히단토인아세트산 (IIIa_4)	rt: 4.363 m/z: 541
I_11	2-(2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라히드로피리미딘-4-일)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]아세트아미드	II_1 및 4-우라실아세트산 (IIIa_5)	rt: 4.330 m/z: 553
I_12	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]시클로프로판-1,1-디카르복사미드	II_1 및 1-(아미노카르보닐)-1-시클로프로판카르복실산 (IIIa_6)	rt: 4.653 m/z: 512
I_13	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-니트로벤즈아미드	II_1 및 2-니트로벤조일 클로라이드 (IIIb_6)	rt: 5.650 m/z: 550
I_14	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-메톡시벤즈아미드	II_1 및 4-메톡시벤조일 클로라이드 (IIIb_7)	rt: 5.789 m/z: 535
I_15	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시벤즈아미드	II_1 및 3-히드록시벤조산 (IIIa_7)	rt: 5.210 m/z: 521
I_16	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-히드록시벤즈아미드	II_1 및 4-히드록시벤조산 (IIIa_8)	rt: 5.096 m/z: 521
I_17	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시벤즈아미드	II_1 및 2-히드록시벤조산 (IIIa_9)	rt: 6.038 m/z: 521
I_18	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시-4-메틸벤즈아미드	II_1 및 2-히드록시-4-메틸벤조산 (IIIa_10)	rt: 6.395 m/z: 535
I_19	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시-3-메틸벤즈아미드	II_1 및 2-히드록시-3-메틸벤조산 (IIIa_11)	rt: 6.752 m/z: 535

I_20	4-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-이 속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페 닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록 시벤즈아미드	II_1 및 4-플루오로-2-히드록시 벤조산 (IIIa_12)	rt: 6.313 m/z: 539
I_21	5-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5- 이속사줄-3-일아미 노메틸]이속사줄- 3-일}페닐}피페라진- 1-일)-2-옥소에틸]- 2-히드록시벤즈아미 드	II_1 및 5-플루오로-2-히드록시벤조산 (IIIa_13)	rt: 6.116 m/z: 539

<143>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_22	3-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5- 이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄-3- 일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]- 4-히드록시벤즈아미드	II_1 및 3-플루오로-4-히드록시벤 조산 (IIIa_14)	rt: 5.267 m/z: 539
I_23	2-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5- 이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄-3- 일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]- 6-히드록시벤즈아미드	II_1 및 2-플루오로-6-히드록시벤 조산 (IIIa_15)	rt: 6.715 m/z: 539
I_24	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사줄- 3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페닐}피 페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시- 2,4,5-트리플루오로벤즈아미드	II_1 및 3-히드록시-2,4,5-트리플 루오로벤조산 (IIIa_16)	rt: 5.835 m/z: 575
I_25	2,3-디히드록시-N-[2-(4-{2-플루오로-4- [5-(이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄- 3-일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에 틸]벤즈아미드	II_1 및 2,3-디히드록시벤조산 (IIIa_17)	rt: 5.487 m/z: 537
I_26	3,4-디히드록시-N-[2-(4-{2-플루오로-4- [5-(이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄- 3-일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에 틸]벤즈아미드	II_1 및 3,4-디히드록시벤조산 (IIIa_18)	rt: 4.870 m/z: 537

<144>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_27	2,6-디히드록시-N-[2-(4-{2-플루오로-4- [5-(이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄- 3-일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤 즈아미드	II_1 및 2,6-디히드록시벤조산 (IIIa_19)	rt: 5.968 m/z: 537
I_28	2,4-디히드록시-N-[2-(4-{2-플루오로-4- [5-(이속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄- 3-일}페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤 즈아미드	II_1 및 2,4-디히드록시벤조산 (IIIa_20)	rt: 5.411 m/z: 537
I_29	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사줄- 3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페닐}피페 라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시-5- 메톡시벤즈아미드	II_1 및 2-히드록시-5-메톡시벤 조산 (IIIa_21)	rt: 5.983 m/z: 551
I_30	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사줄- 3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페닐}피페 라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시-4- 메톡시벤즈아미드	II_1 및 2-히드록시-4-메톡시벤 조산 (IIIa_22)	rt: 6.168 m/z: 551
I_31	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사줄- 3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페닐}피페 라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시-4- 니트로벤즈아미드	II_1 및 3-히드록시-4-니트로벤 조산 (IIIa_23)	rt: 5.760 m/z: 566
I_32	4-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이 속사줄-3-일아미노메틸]이속사줄-3-일}페 닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록 시벤즈아미드	II_1 및 4-아미노-2-히드록시벤 조산 (IIIa_24)	rt: 5.354 m/z: 536

I_33	5-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시벤즈아미드	II_1 및 5-아미노-2-히드록시벤조산 (IIIa_25)	rt: 4.363 m/z: 536
I_34	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-히드록시벤즈아미드	II_1 및 2-아미노-5-히드록시벤조산 (IIIa_26)	rt: 4.362 m/z: 536
I_35	4-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시벤즈아미드	II_1 및 4-아미노-3-히드록시벤조산 (IIIa_27)	rt: 4.749 m/z: 536
I_36	3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-히드록시벤즈아미드	II_1 및 3-아미노-4-히드록시벤조산 (IIIa_28)	rt: 4.398 m/z: 536
I_37	4-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 4-아미노벤조산 (IIIa_29)	rt: 4.973 m/z: 520
I_38	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 2-아미노벤조산 (IIIa_30)	rt: 5.564 m/z: 520

<145>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_39	3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 3-아미노벤조산 (IIIa_31)	rt: 4.778 m/z: 520
I_40	3,4-디아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 3,4-디아미노벤조산 (IIIa_32)	rt: 4.384 m/z: 535
I_41	3,5-디아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 3,5-디아미노벤조산 (IIIa_33)	rt: 4.168 m/z: 535
I_42	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-니트로벤즈아미드	II_1 및 2-아미노-5-니트로벤조산 (IIIa_34)	rt: 5.824 m/z: 565
I_43	3-디메틸아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 3-디메틸아미노벤조산 (IIIa_35)	rt: 5.574 m/z: 548
I_44	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤조[1,3]디옥솔-5-카르복사미드	II_1 및 3,4-(메틸렌디옥시)벤조일 클로라이드 (IIIb_8)	rt: 5.708 m/z: 549

<146>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_45	3-시아노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 3-시아노-벤조일 클로라이드 (IIIb_9)	rt: 5.667 m/z: 530

I_46	2-시아노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 2-시아노벤조산 (IIIa_36)	rt: 5.254 m/z: 530
I_47	2-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤즈아미드	II_1 및 2-플루오로벤조산 (IIIa_37)	rt: 6.004 m/z: 523
I_48	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-(이미다졸-1-일)벤즈아미드	II_1 및 4-(이미다졸-1-일)벤조산 (IIIa_38)	rt: 4.283 m/z: 571
I_49	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-이미다졸-1-일벤즈아미드	II_1 및 3-(이미다졸-1-일)벤조산 (IIIa_39)	rt: 4.360 m/z: 571
I_50	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-피라졸-1-일벤즈아미드	II_1 및 3-(피라졸-1-일)벤조산 (IIIa_40)	rt: 5.846 m/z: 571
I_51	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(2-메틸티아졸-5-일)벤즈아미드	II_1 및 3-(2-메틸티아졸-5-일)벤조산 (IIIa_41)	rt: 6.264 m/z: 602
I_52	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-피리딘-4-일벤즈아미드	II_1 및 4-(피리딘-4-일)벤조산 (IIIa_42)	rt: 4.548 m/z: 582
I_53	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-피리딘-4-일벤즈아미드	II_1 및 3-(피리딘-4-일)벤조산 (IIIa_43)	rt: 4.564 m/z: 582
I_54	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-메틸티오펜-2-카르복사미드	II_1 및 5-메틸티오펜-2-카르복실산 (IIIa_44)	rt: 5.954 m/z: 525
I_55	5-브로모-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]티오펜-2-카르복사미드	II_1 및 5-브로모티오펜-2-카르복실산 (IIIa_45)	rt: 6.352 m/z: 589, 591
I_56	4,5-디브로모-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]티오펜-2-카르복사미드	II_1 및 4,5-디브로모티오펜-2-카르복실산 (IIIa_46)	rt: 6.933 m/z: 667, 669, 671

<147>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_57	5-클로로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]티오펜-2-카르복사미드	II_1 및 5-클로로티오펜-2-카르복실산 (IIIa_47)	rt: 6.293 m/z: 545, 547
I_58	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-니트로푸란-2-카르복사미드	II_1 및 5-니트로푸란-2-카르보닐 클로라이드 (IIIb_10)	rt: 5.663 m/z: 540
I_59	5-브로모-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]푸란-2-카르복사미드	II_1 및 5-브로모푸란-2-카르복실산 (IIIa_48)	rt: 5.993 m/z: 573, 575
I_60	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]푸란-2-카르복사미드	II_1 및 푸란-2-카르보닐 클로라이드 (IIIb_11)	rt: 5.352 m/z: 495

<148>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_61	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]푸란-3-카르복사미드	II_1 및 푸란-3-카르복실산 (IIIa_49)	rt: 5.279 m/z: 495
I_62	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]벤조푸란-2-카르복사미드	II_1 및 벤조푸란-2-카르복실산 (IIIa_50)	rt: 6.339 m/z: 545
I_63	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피롤-2-카르복사미드	II_1 및 피롤-2-카르복실산 (IIIa_51)	rt: 5.286 m/z: 494
I_64	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드	II_1 및 1-메틸피롤-2-카르복실산 (IIIa_52)	rt: 5.702 m/z: 508
I_65	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피롤-3-카르복사미드	II_1 및 피롤-3-카르복실산 (IIIa_53)	rt: 4.891 m/z: 494
I_66	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-이미다졸-4-카르복사미드	II_1 및 이미다졸-4-카르복실산 (IIIa_54)	rt: 4.238 m/z: 495
I_67	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸-4-카르복사미드	II_1 및 피라졸-4-카르복실산 (IIIa_55)	rt: 4.566 m/z: 495
I_68	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-니트로-1H-피라졸-3-카르복사미드	II_1 및 5-니트로피라졸-3-카르복실산 (IIIa_56)	rt: 5.308 m/z: 540
I_69	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-니트로-1H-피라졸-3-카르복사미드	II_1 및 4-니트로피라졸-3-카르복실산 (IIIa_57)	rt: 5.141 m/z: 540
I_70	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드	II_1 및 5-메틸피라졸-3-카르복실산 (IIIa_58)	rt: 5.005 m/z: 509
I_71	3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸-4-카르복사미드	II_1 및 3-아미노피라졸-4-카르복실산 (IIIa_59)	rt: 4.496 m/z: 510
I_72	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 인돌-2-카르복실산 (IIIa_60)	rt: 6.158 m/z: 544

<149>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_73	5-플루오로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 5-플루오로인돌-2-카르복실산 (IIIa_61)	rt: 6.269 m/z: 562
I_74	5-벤실옥시-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 5-벤실옥시인돌-2-카르복실산 (IIIa_62)	rt: 7.091 m/z: 650
I_75	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1-메틸-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 1-메틸인돌-2-카르복실산 (IIIa_63)	rt: 6.615 m/z: 558

<150>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_76	2,3-디히드로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 인돌-2-카르복실산 (IIIa_64)	rt: 6.157 m/z: 546
I_77	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-6-카르복사미드	II_1 및 인돌-6-카르복실산 (IIIa_65)	rt: 5.743 m/z: 544
I_78	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-인돌-5-카르복사미드	II_1 및 인돌-5-카르복실산 (IIIa_66)	rt: 5.566 m/z: 544
I_79	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_67)	rt: 4.276 m/z: 545
I_80	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_68)	rt: 5.139 m/z: 559
I_81	1,2-디메틸-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 1,2-디메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_69)	rt: 4.328 m/z: 573
I_82	1-시클로프로필메틸-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 1-시클로프로필메틸-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_70)	rt: 4.728 m/z: 613
I_83	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1-프로필-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 2-메틸-1-프로필벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_71)	rt: 4.717 (방법 B) m/z: 601
I_84	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1-프로판-2-일-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 2-메틸-1-(2-프로필)벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_72)	rt: 5.522 (방법 B) m/z: 597
I_85	1-알릴-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 1-알릴-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_73)	rt: 4.773 (방법 B) m/z: 599
I_86	1-시클로헥실-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 1-시클로헥실-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_74)	rt: 5.010 (방법 B) m/z: 627
I_87	1-시클로헥실-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_1 및 1-시클로헥실-2-메틸벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_75)	rt: 5.221 m/z: 641
I_88	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드	II_1 및 이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산 (IIIa_76)	rt: 4.525 m/z: 545

<151>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_89	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (IIIa_77)	rt: 4.953 m/z: 545
I_90	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-이미다졸-3-카르복사미드	II_1 및 인다졸-3-카르복실산 (IIIa_78)	rt: 5.804 m/z: 545
I_91	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이속사졸-5-카르복사미드	II_1 및 이속사졸-5-카르보닐 클로라이드 (IIIb_12)	rt: 5.136 m/z: 496

I_92	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-메틸이속사졸-3-카르복사미드	II_1 및 5-메틸이속사졸-3-카르복실산 (IIIa_79)	rt: 5.634 m/z: 510
I_93	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (IIIb_13)	rt: 4.632 m/z: 506
I_94	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이소니코틴아미드	II_1 및 피리딘-4-카르복실산 (IIIa_80)	rt: 4.561 m/z: 506
I_95	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 피리딘-2-카르복실산 (IIIa_81)	rt: 5.638 m/z: 506
I_96	2-클로로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 2-클로로피리딘-3-카르복실산 (IIIa_82)	rt: 5.256 m/z: 540, 542
I_97	6-클로로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 6-클로로피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 5.544 m/z: 540, 542
I_98	2,6-디클로로-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 2,6-디클로로피리딘-3-카르복실산 (IIIa_84)	rt: 5.968 m/z: 573, 575, 576, 577
I_99	5-브로모-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 5-브로모피리딘-3-카르복실산 (IIIa_85)	rt: 5.623 m/z: 583, 585
I_100	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_1 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_86)	rt: 5.687 m/z: 520

<152>

I_101	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드 1-옥시드	II_1 및 피리딘-3-카르복실산 N-옥시드 (IIIa_87)	rt: 4.424 m/z: 522
I_102	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]피리딘-2-카르복사미드 1-옥시드	II_1 및 피리딘-2-카르복실산 N-옥시드 (IIIa_88)	rt: 4.913 m/z: 522
I_103	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이소니코틴아미드 1-옥시드	II_1 및 피리딘-4-카르복실산 N-옥시드 (IIIa_89)	rt: 4.426 m/z: 522

<153>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_104	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-니트로니코틴아미드 1-옥시드	II_1 및 4-니트로피리딘-3-카르복실산 N-옥시드 (IIIa_90)	rt: 4.911 m/z: 567
I_105	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6-히드록시니코틴아미드	II_1 및 6-히드록시피리딘-3-카르복실산 (IIIa_91)	rt: 4.510 m/z: 522
I_106	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6-히드록시피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 6-히드록시피리딘-2-카르복실산 (IIIb_92)	rt: 4.732 m/z: 522
I_107	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 3-히드록시피리딘-2-카르복실산 (IIIa_93)	rt: 6.218 m/z: 522
I_108	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메톡시니코틴아미드	II_1 및 2-메톡시피리딘-3-카르복실산 (IIIb_94)	rt: 5.787 m/z: 536
I_109	2-에톡시-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 2-에톡시피리딘-3-카르복실산 (IIIa_95)	rt: 6.340 m/z: 550

I_110	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-4-메톡시피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 4-메톡시피리딘-2-카르복실산 (IIIa_96)	rt: 5.733 m/z: 536
I_111	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 2-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_97)	rt: 4.212 m/z: 521
I_112	6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 4.081 m/z: 521
I_113	6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 6-아미노피리딘-2-카르복실산 (IIIa_98)	rt: 6.697 m/z: 521
I_114	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이소니코틴아미드	II_1 및 2-아미노피리딘-4-카르복실산 (IIIa_99)	rt: 4.116 m/z: 521
I_115	2-아미노-4,6-디메틸-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 2-아미노-4,6-디메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_100)	rt: 4.313 m/z: 549
I_116	4-(2,2-디메틸프로피오닐아미노)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 4-(2,2-디메틸프로피오닐아미노)피리딘-3-카르복실산 (IIIa_101)	rt: 5.600 m/z: 605

<154>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_117	6-아세틸아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 6-아세틸아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_102)	rt: 4.917 m/z: 563
I_118	6-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]카르바모일]니코틴산	II_1 및 피리딘-2,5-디카르복실산 (IIIa_103)	rt: 5.209 m/z: 550
I_119	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6-트리플루오로메틸니코틴아미드	II_1 및 6-트리플루오로메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_104)	rt: 5.998 m/z: 574
I_120	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-1-카르복사미드	II_1 및 이소퀴놀린-1-카르복실산 (IIIa_105)	rt: 6.375 m/z: 556
I_121	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-2-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-2-카르복실산 (IIIa_106)	rt: 6.567 m/z: 556
I_122	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-8-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-8-카르복실산 (IIIa_107)	rt: 5.962 m/z: 556
I_123	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-3-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-3-카르복실산 (IIIa_108)	rt: 5.455 m/z: 556
I_124	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-4-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-4-카르복실산 (IIIa_109)	rt: 5.202 m/z: 556
I_125	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-5-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-5-카르복실산 (IIIa_110)	rt: 4.808 m/z: 556
I_126	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시퀴놀린-4-카르복사미드	II_1 및 2-히드록시퀴놀린-4-카르복실산 (IIIa_111)	rt: 5.116 m/z: 572
I_127	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀린-6-카르복사미드	II_1 및 퀴놀린-6-카르복실산 (IIIa_112)	rt: 4.909 m/z: 556
I_128	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-8-히드록시퀴놀린-2-카르복사미드	II_1 및 8-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 (IIIa_113)	rt: 6.212 m/z: 572

I_129	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀살린-2-카르복사미드	II_1 및 퀴놀살린-2-카르복실산 (IIIa_114)	rt: 6.103 m/z: 557
I_130	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시퀴놀살린-2-카르복사미드	II_1 및 3-히드록시퀴놀살린-2-카르복실산 (IIIa_115)	rt: 5.098 m/z: 573
I_131	2,4-디히드록시-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]피리미딘-5-카르복사미드	II_1 및 2,4-디히드록시피리미딘-5-카르복실산 (IIIa_116)	rt: 4.669 m/z: 539

<155>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_132	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-히드록시이속사졸-5-카르복사미드	II_1 및 3-히드록시이속사졸-5-카르복실산 (IIIa_117)	rt: 4.915 m/z: 512
I_133	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-히드록시니코틴아미드	II_1 및 2-히드록시피리딘-3-카르복실산 (IIIa_118)	rt: 4.751 m/z: 552
I_134	3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 3-아미노피리딘-2-카르복실산 (IIIb_119)	rt: 5.374 m/z: 521
I_135	3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이소니코틴아미드	II_1 및 3-아미노피리딘-4-카르복실산 (IIIa_120)	rt: 4.189 m/z: 521
I_136	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]이소퀴놀린-5-카르복사미드	II_1 및 이소퀴놀린-5-카르복실산 (IIIa_121)	rt: 4.434 m/z: 556
I_137	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]퀴놀살린-6-카르복사미드	II_1 및 퀴놀살린-6-카르복실산 (IIIa_122)	rt: 5.207 m/z: 557
I_138	4-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 4-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_123)	rt: 4.119 m/z: 521
I_139	5-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_1 및 5-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_124)	rt: 4.140 m/z: 521
I_140	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-피리딘-3-일아세트아미드	II_1 및 3-피리딜아세트산 (IIIa_125)	rt: 4.065 m/z: 520
I_141	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-피리딘-2-일아세트아미드	II_1 및 2-피리딜아세트산 (IIIa_126)	rt: 4.228 m/z: 520
I_142	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(1H-이미다졸-4-일)아세트아미드	II_1 및 4-이미다졸아세트산 (IIIa_127)	rt: 3.962 m/z: 509
I_143	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트아미드	II_1 및 (1-메틸인돌-4-일)아세트산 (IIIa_128)	rt: 6.194 m/z: 572
I_144	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴아미드	II_1 및 4-이미다졸릴아크릴산 (IIIa_129)	rt: 4.090 m/z: 521
I_145	N-{[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]카르바모일}메틸]푸란-2-카르복사미드	II_1 및 N-(2-푸로일)글리신 (IIIa_130)	rt: 4.906 m/z: 552

<156>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_146	6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_2 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 4.302 m/z: 535

I_147	6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸]니코틴아미드	II_3 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 5.075 m/z: 597
I_148	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_3 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_86)	rt: 5.722 m/z: 596
I_149	2-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]아세트아미드	I_8	rt: 3.825 m/z: 458
I_150	N-[2-(4-{4-[5-(아세틸아미노메틸)이속사졸-3-일]-2-플루오로페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_4 및 벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_67)	rt: 3.746 m/z: 520
I_151	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(1H-이미다졸-4-일)프로피온아미드	II_1 및 3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산 (IIIa_131)	rt: 4.017 m/z: 523
I_152	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-메틸아미노아세트아미드	II_1 및 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐)-N-메틸글리신 (IIIa_132)	rt: 3.932 m/z: 472
I_153	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소-페닐에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_3 및 벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_67)	rt: 5.206 m/z: 621
I_154	6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-N-메틸니코틴아미드	II_5 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 4.137 m/z: 535
I_155	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_5 및 벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_67)	rt: 4.265 m/z: 559
I_156	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6,N-디메틸니코틴아미드	II_5 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_86)	rt: 4.501 m/z: 534
I_157	6-아미노-N-[2-(4-{2,6-디플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_6 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_83)	rt: 4.361 m/z: 539
I_158	N-[2-(4-{2,6-디플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_6 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_86)	rt: 4.818 m/z: 538
I_159	N-[[2-(4-{2,6-디플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	II_6 및 벤즈이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_67)	rt: 4.466 m/z: 563

<157>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_160	N-[2-(4-{2,6-디플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-8-히드록시퀴놀린-2-카르복사미드	II_6 및 8-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 (IIIa_113)	rt: 6.533 m/z: 590
I_161	(S)-6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_7 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_083)	rt: 4.307 m/z: 535
I_162	(R)-6-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]니코틴아미드	II_8 및 6-아미노피리딘-3-카르복실산 (IIIa_083)	rt: 4.310 m/z: 535
I_163	(R)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_8 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_086)	rt: 4.307 m/z: 534
I_164	(R)-3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]이소니코틴아미드	II_8 및 3-아미노피리딘-4-카르복실산 (IIIa_120)	rt: 4.310 m/z: 535
I_165	(R)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]피라졸-4-카르복사미드	II_8 및 피라졸-4-카르복실산 (IIIa_055)	rt: 4.677 m/z: 509

I_166	(R)-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-메틸프로필]-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	II_9 및 벤조이미다졸-5-카르복실산 (IIIa_067)	rt: 4.428 m/z: 587
I_167	(S)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_7 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_086)	rt: 4.815 m/z: 562
I_168	(S)-3-아미노-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-메틸프로필]피리딘-2-카르복사미드	II_10 및 3-아미노피리딘-2-카르복실산 (IIIa_119)	rt: 4.981 m/z: 563
I_169	(R)-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-메틸프로필]-6-메틸니코틴아미드	II_9 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_086)	rt: 5.355 m/z: 534
I_170	(S)-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-메틸프로필]-6-메틸니코틴아미드	II_10 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산 (IIIa_086)	rt: 6.721 m/z: 562
I_171	(R)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]3-아미노피리딘-2-카르복사미드	II_8 및 IIIa_119 (3-아미노피리딘-2-카르복실산)	rt: 6.025 m/z: 535

<158>

I_172	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1,1-디메틸-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드	II_12 및 IIIa_086 (6-메틸피리딘-3-카르복실산)	rt: 4.643 m/z: 548
I_173	N-{[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)시클로헥틸]-6-메틸니코틴아미드	II_13 및 IIIa_086 (6-메틸피리딘-3-카르복실산)	rt: 5.017 m/z: 574

<159>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_174	3-아미노-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)시클로헥틸]이소니코틴아미드	II_13 및 IIIa_120 (3-아미노피리딘-4-카르복실산)	rt: 4.686 m/z: 575
I_175	(R)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	II_8 및 IIIa_067 (벤조이미다졸-5-카르복실산)	rt: 4.465 m/z: 559
I_176	(S)-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-메틸프로필]-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	II_10 및 IIIa_067 (벤조이미다졸-5-카르복실산)	rt: 4.979 m/z: 587
I_177	(S)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-1H-피라졸-4-카르복사미드	II_7 및 IIIa_055 (피라졸-4-카르복실산)	rt: 4.816 m/z: 509
I_178	(S)-3-아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]이소니코틴아미드	II_7 및 IIIa_120 (3-아미노피리딘-4-카르복실산)	rt: 4.431 m/z: 535
I_179	(S)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-3-아미노피리딘-2-카르복사미드	II_7 및 IIIa_119 (3-아미노피리딘-2-카르복실산)	rt: 6.024 m/z: 535
I_180	(S)-N-[1-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드	II_7 및 IIIa_067 (벤조이미다졸-5-카르복실산)	rt: 4.470 m/z: 559
I_181	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	II_1 및 IIIa_133 (이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복실산)	rt: 4.179 m/z: 545
I_182	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-카르보닐)-2-옥소에틸]티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드	II_1 및 IIIa_134 (티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산)	rt: 5.637 m/z: 562
I_183	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-7-니트로-1H-인돌-2-카르복사미드	II_1 및 IIIa_135 (7-니트로인돌-2-카르복실산)	rt: 6.327 m/z: 589
I_184	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-5-니트로벤조푸란-2-카르복사미드	II_1 및 IIIa_136 (5-니트로벤조푸란-2-카르복실산)	rt: 6.318 m/z: 590

I_185	6-아미노-N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)니코틴아미드	II_11 및 IIIa_083 (6-아미노피리딘-3-카르복실산)	rt: 3.575 m/z: 455
I_186	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드	II_11 및 IIIa_044 (5-메틸티오펜-2-카르복실산)	rt: 5.444 m/z: 459

<160>

I_187	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)벤조푸란-2-카르복사미드	II_11 및 IIIa_050 (벤조푸란-2-카르복실산)	rt: 5.849 m/z: 479
I_188	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	II_11 및 IIIa_055 (피라졸-4-카르복실산)	rt: 3.991 m/z: 429
I_189	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드	II_11 및 IIIa_066 (인돌-5-카르복실산)	rt: 5.029 m/z: 478

<161>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_190	N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	II_11 및 IIIa_133 (이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산)	rt: 3.643 m/z: 479
I_191	N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-6-메틸니코틴아미드	II_11 및 IIIa_086 (6-메틸피리딘-3-카르복실산)	rt: 3.864 m/z: 454
I_192	N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-8-히드록시퀴놀린-2-카르복사미드	II_11 및 IIIa_113 (8-히드록시퀴놀린-2-카르복실산)	rt: 5.752 m/z: 506
I_193	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-3-히드록시벤즈아미드	II_11 및 IIIa_007 (3-히드록시벤조산)	rt: 4.676 m/z: 455
I_194	6-(에틸메틸아미노)-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)니코틴아미드	II_1 및 IIIa_137	rt: 4.478 m/z: 563
I_195	6-디메틸아미노-N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)니코틴아미드	II_1 및 IIIa_138	rt: 4.305 m/z: 549
I_196	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-6-(2-메톡시에틸아미노)니코틴아미드	II_1 및 IIIa_139	rt: 4.334 m/z: 579
I_197	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-6-메틸아미노니코틴아미드	II_1 및 IIIa_140	rt: 4.150 m/z: 535
I_198	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐]피페라진-1-카르보닐)-2-옥소에틸]-2-히드록시-2-피리딘-3-일아세트아미드	II_1 및 IIIa_141	rt: 4.479 m/z: 536
I_199	6-(에틸메틸아미노)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)니코틴아미드	II_11 및 IIIa_137	rt: 4.002 m/z: 497
I_200	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-6-(2-메톡시에틸아미노)니코틴아미드	II_1 및 IIIa_139	rt: 3.852 m/z: 513
I_201	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-2-니트로벤즈아미드	II_11 및 IIIa_142 (2-니트로벤조산)	rt: 5.092 m/z: 484
I_202	4-아미노-N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)-3-히드록시벤즈아미드	II_11 및 IIIa_027 (4-아미노-3-히드록시벤조산)	rt: 4.128 m/z: 470
I_203	3-시아노-N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)벤즈아미드	II_11 및 IIIa_143 (3-시아노벤조산)	rt: 5.124 m/z: 464

I_204	3-아미노-N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)이소니코틴아미드	II_11 및 IIIa_120 (3-아미노피리딘-4-카르복실산)	rt: 3.684 m/z: 455
-------	--	-------------------------------------	-----------------------

<162>

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
I_205	N-(2-{4-[2-플루오로-4-(5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-2-옥소에틸)퀴놀린-5-카르복사미드	II_11 및 IIIa_110 (퀴놀린-5-카르복실산)	rt: 4.131 m/z: 490
I_206	(S)-6-아미노-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)니코틴아미드	II_14 및 IIIa_083 (6-아미노피리딘-3-카르복실산)	rt: 3.800 m/z: 469
I_207	(S)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	II_14 및 IIIa_133 (이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산)	rt: 3.856 m/z: 493
I_208	(S)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)-7-니트로-1H-인돌-2-카르복사미드	II_14 및 IIIa_135 (7-니트로인돌-2-카르복실산)	rt: 6.131 m/z: 537
I_209	(S)-N-[2-(4-[2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	II_7 및 IIIa_133 (이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산)	rt: 4.335 m/z: 559
I_210	(S)-N-[2-(4-[2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소에틸)-7-니트로-1H-인돌-2-카르복사미드	II_7 및 IIIa_135 (7-니트로인돌-2-카르복실산)	rt: 6.553 m/z: 603
I_211	(S)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)-5-브로모티오펜-2-카르복사미드	II_14 및 IIIa_045 (5-브로모티오펜-2-카르복실산)	rt: 6.199 m/z: 538
I_212	(S)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드	II_14 및 IIIa_076 (이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산)	rt: 4.220 m/z: 493
I_213	(S)-N-(2-{4-[2-플루오로-4-[5-히드록시메틸이속사졸-3-일)페닐]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소에틸)-6-메틸니코틴아미드	II_14 및 IIIa_086 (6-메틸피리딘-3-카르복실산)	rt: 4.112 m/z: 468

<163>

화학식 Ia의 화합물의 실시예:

<164>

표 5에 제시된 화학식 Ia의 화합물은 하기 기재된 방법 1 내지 3 중 하나에 의해 수득하였다.

<165>

방법 1: 건조된 DMF 중의 화학식 II의 아민 (1 eq) 0.1 M 용액에 화학식 VIa의 이소시아나이트 (1.1 eq)를 첨가하였다. 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게될 때까지 반응물을 교반하였다. DMF 약 10 부피부의 양의 물을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과하고, 물로 철저히 세척하였다. 침전물이 형성되지 않는 경우, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<166>

방법 2: 본 방법은 출발물질로서 화학식 II의 아민 및 화학식 VIb의 아실 클로라이드를 사용하는 화학식 XI의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법 2에 상응한다.

<167>

방법 3: 건조된 DMF 중의 화학식 II의 아민 (1 eq) 0.1 M 용액에 카르보닐디이미다졸 (1.1 eq)을 실온에서 첨가하였다. 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게될 때까지 반응물을 교반하였다. 그 후, 화학식 VIc의 아민 (1.5 eq) 및 트리에틸아민 (1.5 eq)을 실온에서 첨가하였다. 박막 크로마토그래피에 출발물질이 없게될 때까지 반응물을 교반하였다. DMF 약 10부피부의 양의 물을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과하고, 물로 철저히 세척하였다. 침전물이 형성되지 않는 경우, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출한 후, 유기상을 염수로 2회 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 필요한 경우, 수득된 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

표 5

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
Ia_1	1-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(4-니트로페닐)우레아	II_1 및 4-니트로페닐 이소시아네이트 (VIa_1)	rt: 4.691 m/z: 565
Ia_2	1-(3-시아노페닐)-3-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]우레아	II_1 및 3-시아노페닐 이소시아네이트 (VIa_2)	rt: 5.353 m/z: 545
Ia_3	1-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(3-메톡시페닐)우레아	II_1 및 3-메톡시페닐 이소시아네이트 (VIa_3)	rt: 5.838 m/z: 550
Ia_4	1-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(3-니트로페닐)우레아	II_1 및 3-니트로페닐 이소시아네이트 (VIa_4)	rt: 6.054 m/z: 565
Ia_5	1-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-(5-메틸-2-트리플루오로메틸푸란-3-일)우레아	II_1 및 5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3-푸릴 이소시아네이트 (VIa_5)	rt: 6.580 m/z: 592
Ia_6	1-(6-플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-8-일)-3-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]우레아	II_1 및 6-플루오로-4H-1,3-벤조디옥신-8-일 이소시아네이트 (VIa_6)	rt: 6.093 m/z: 596
Ia_7	1-에틸-3-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]우레아	II_1 및 에틸 이소시아네이트 (VIa_7)	rt: 4.836 m/z: 472
Ia_8	3-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1,1-디메틸우레아	II_1 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (VIb_1)	rt: 4.787 m/z: 472
Ia_9	1-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-3-이소프로필우레아	II_1 및 이소프로필 이소시아네이트 (VIa_8)	rt: 5.157 m/z: 486
Ia_10	N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]모르폴린-4-카르복사미드	II_1 및 4-모르폴리노카르보닐 클로라이드 (VIb_2)	rt: 4.753 m/z: 514
Ia_11	[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]우레아	II_1 및 암모늄 클로라이드 (VIc_1)	rt: 4.369 m/z: 444

화학식 Ib의 화합물의 실시예:

표 6에 제시된 화학식 Ib의 화합물은 출발물질로서 화학식 IV의 아민 및 화학식 VIIa의 클로로포르메이트를 사용하는 화학식 XI의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법에 따라 수득하였다.

표 6

실시예	명칭	출발 물질	HPLC-ESI-MS
Ib_1	에틸 N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]카르바메이트	II_1 및 에틸 클로로포르메이트 (VIIa_1)	rt: 5.432 m/z: 473
Ib_2	비닐 N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]카르바메이트	II_1 및 비닐 클로로포르메이트 (VIIa_2)	rt: 5.632 m/z: 471

Ib_3	4-플루오로페닐 N-[2-(4-{2-플루오로-4-[5-(이속사졸-3-일아미노메틸)이속사졸-3-일]페닐}피페라진-1-일)-2-옥소에틸]카르바메이트	II_1 및 4-플루오로페닐 클로로포르메이트 (VIIa_3)	rt: 6.221 m/z: 539
------	--	-----------------------------------	-----------------------

<174> 항미생물 활성의 시험

<175> 본 발명의 화합물의 항미생물 활성을 평가하기 위해, 미세역가 플레이트 중에서의 미량희석(microdilution) 방법을 이용하였다. 화합물을 영양 배지에 희석시킨 후, 2배 연속 희석에 의해 96 웰 플레이트로 분배하였다. 그 후, 플레이트를 세균 현탁액으로 접종시켰다. 35℃에서 24시간 동안 인큐베이션시킨 후, µg/mL로 표현되는 약물의 최소 억제 농도 (MIC)를 세균의 성장을 억제하는 화합물의 최소 농도로서 결정하였다. 표 7에 포함된 결과는 일부의 본 발명의 화합물의 항미생물 활성을 항미생물 활성이 공지된 2개의 화합물 (리네졸리드 (linezolid) 및 에페레졸리드(eperezolid))로 수득된 활성과 비교한 것을 예시한다. 스트렙토코커스 패칼리스 (*Streptococcus faecalis*) (BCM-010, SALVAT 컬렉션(collection)과 관련된 균주 명칭) 및 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) (BCM-012, SALVAT 컬렉션(collection)과 관련된 균주 명칭) 각각에 대한 화합물의 항미생물 활성은 상이한 컬럼에 제시되어 있다.

<176> 표 7

<177>

화합물	BCM-010 MIC (µg/mL)	BCM-012 MIC (µg/mL)
리네졸리드	4	2
에페레졸리드	4	2
I_1	2	1
I_15	0.25-0.5	0.25-0.5
I_32	0.25-0.5	0.25-0.5
I_51	1	1
I_58	0.5-1	0.25
I_82	2	2
I_84	2	1
I_104	0.125-0.5	0.25-0.5
I_117	1	1
I_152	2	2
I_153	2	2
I_155	2	2
I_160	0.25	0.25
I_170	4	4
I_171	1	2
I_192	0.5	0.5
I_213	1	1
Ia_1	2	1