



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0033372  
(43) 공개일자 2008년04월16일

(51) Int. Cl.

C07D 277/68 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7003165

(22) 출원일자 2008년02월05일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2006/000927

국제출원일자 2006년08월03일

(87) 국제공개번호 WO 2007/018461

국제공개일자 2007년02월15일

(30) 우선권주장

0501793-4 2005년08월09일 스웨덴(SE)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

본너트, 로저

영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프보로 베이크  
웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

플래허티, 엘리스

아일랜드 코르크 카리갈린 엔드슬레이 21

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

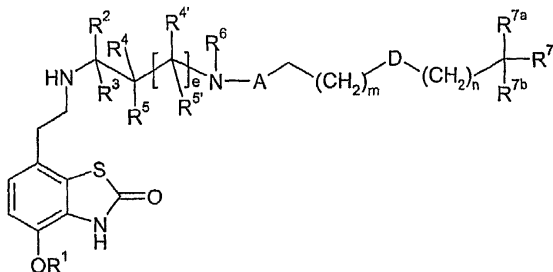
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 신규 벤조티아졸론 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 이들의 치료 용도를 제공한다.

<화학식 I>



상기 식에서 e, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, A, D, m 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

**패어로듀, 개리**

영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프보로 베이크  
웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

**스톡스, 마이클**

영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 러프보로 베이크  
웰 로드아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

(30) 우선권주장

0501914-6 2005년08월30일 스웨덴(SE)

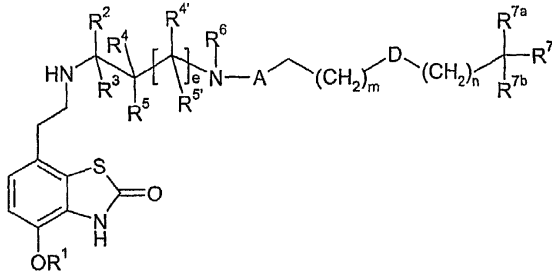
0600515-1 2006년03월08일 스웨덴(SE)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 수소를 나타내고;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' 및 R⁵'은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;

e는 0 또는 1이고;

A는 CH₂, C(O) 또는 S(O)₂를 나타내고;

D는 산소, 황 또는 NR⁸을 나타내고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

n은 0 내지 3의 정수이고;

R⁶은 -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰ 기를 나타내고;

X 및 Z는 각각 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 아미노 (NH₂), (디)-C₁-C₆ 알킬아미노, (디)-C₁-C₆ 알킬아미노카르보닐, C₁-C₆ 알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 (-SO₂NH₂) 또는 (디)-C₁-C₆ 알킬아미노술폰닐에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌기를 나타내고;

p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;

Y는 결합, 산소, 황, CH₂, C(O) 또는 NR⁹를 나타내고; 단, p가 0인 경우에 Y는 황이 아니고;

R⁷ᵃ 및 R⁷ᵇ는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R⁸은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;

R⁹는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;

R¹⁰은 수소를 나타내거나, 또는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로, -S(O)ₓR¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카르보닐, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 또는 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ 또는 C₁-C₆ 알콕시에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함함)에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된

택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계를 나타내고;

$R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$R^{15}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{22}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$r$ 은 0, 1 또는 2이고;

$R^7$ 은 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_6$  알킬 ( $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시 ( $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_6$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_6$  알킬- $R^{34}$ , 또는 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (이들은 각각 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또는  $-NR^{35}R^{36}$ 에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타내고;

$R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  및  $R^{29}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$R^{30}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고;

$R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R^{33}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{37}R^{38}$ 을 나타내고;

$R^{34}$ 는 포화된 5-원 또는 6-원 질소-함유 고리를 나타내고;

$R^{35}$  및  $R^{36}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

단,  $R^6$ 은 수소 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기를 나타내지 않는다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및, 존재하는 경우  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 이 각각 수소인 화합물.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $e$ 가 0인 화합물.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $A$ 가  $C(O)$ 인 화합물.

## 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $A$ 가  $CH_2$ 인 화합물.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, D가 산소인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이 -X-Y-R<sup>10</sup>인 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이 -X-Y-Z-R<sup>10</sup>인 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬렌기인 화합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 결합, 산소, CH<sub>2</sub> 또는 NR<sup>9</sup>인 화합물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 NR<sup>9</sup>인 화합물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제8항 또는 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌기인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>9</sup>가 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>10</sup>이 수소인 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sup>10a</sup>이고, 여기서 q는 0, 1, 2 또는 3이고; R<sup>10a</sup>는 페닐, 피리딜, NR<sup>9a, 9b</sup> 또는 피페리디닐 (C(O)O(C<sub>1-6</sub> 알킬)에 의해 임의로 N-치환됨)이고; R<sup>9a</sup> 및 R<sup>9b</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7</sup>이 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (-NR<sup>24, 25</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 (-NR<sup>26, 27</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐,

$-NR^{28,29}$ ,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술포닐아미노, 페닐술포닐아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$ , 페닐 및 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (여기서,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  및  $R^{33}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고,  $R^{34}$ 는 포화된 5-원 또는 6-원 질소 함유 고리임)로부터 독립적으로 선택된 0 또는 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계인 화합물.

## 청구항 20

제1항에 있어서,

tert-부틸 4-({2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸}[3-(2-페닐에톡시)프로판오일]아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트;

N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 메틸-프로피온아미드;

N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드;

N-벤질-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-프로판아미드;

N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드;

N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드;

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드;

N-(3-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)프로필)-3-(2-페닐에톡시)-N-(2-페닐에틸)프로판아미드;

N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드;

3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-프로판아미드;

N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 프로판아미드;

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드;

4-히드록시-7-[2-([2-([3-(2-페닐에톡시)프로필](2-페닐에틸)아미노)에틸]아미노)-에틸]-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온;

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드;

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-[2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에톡시]프로판아미드;

3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)프로판아미드;

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-[2-(4-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드;

3-[2-(2,3-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)프로판아미드;

3-[2-(2-브로모-5-메톡시페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-

1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드;

N-(2-디에틸아미노에틸)-3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸)프로판아미드;

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}-3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판아미드;

3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}프로판아미드;

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}-3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판아미드;

3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}프로판아미드;

3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}프로판아미드;

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판아미드;

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}-3-[2-(3-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드;

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}-3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판아미드;

3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노}에틸}프로판아미드; 또는

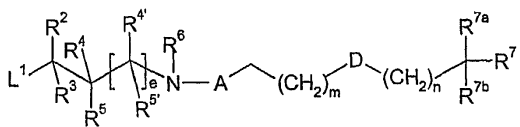
N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드;

또는 이들의 제약상 허용되는 염인 화합물.

## 청구항 21

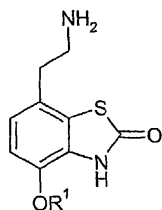
(a) 하기 화학식 II의 화합물을 염기의 존재하에 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 염과 반응시키는 단계

<화학식 II>



(상기 식에서, L¹은 이탈기를 나타내고, 다른 가변기는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)

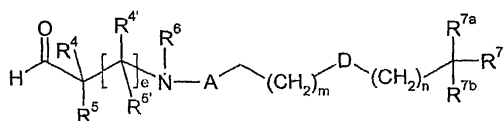
<화학식 III>



(상기 식에서, R¹은 화학식 I에서 정의된 바와 같음);

(b)  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 수소를 나타내는 경우, 하기 화학식 IV의 화합물을 적합한 환원제의 존재하에 상기 (a)에 기재된 바와 같은 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 염과 반응시키는 단계

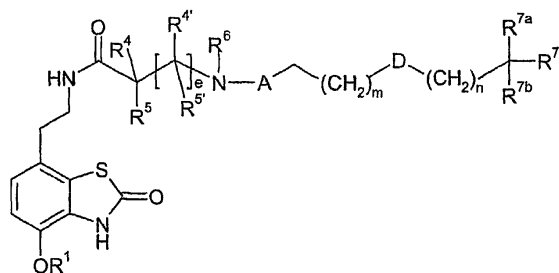
<화학식 IV>



(상기 식에서, e,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , A, D, m 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음);

(c)  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 수소를 나타내는 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 적합한 환원제와 접촉시키는 단계

<화학식 V>

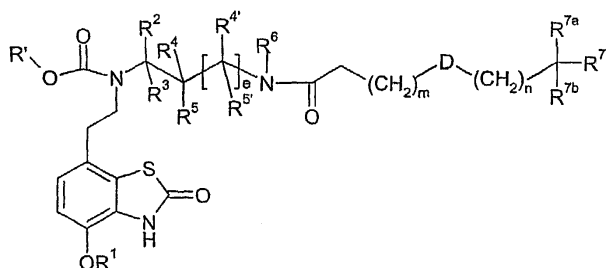


(상기 식에서, e,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , A, D, m 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음);

(d) A가 메틸렌인 경우, A가 카르보닐인 화학식 I의 화합물을 환원제와 접촉시키는 단계;

(e) A가 C(O)이고, e가 0이고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 모두 수소인 경우, 하기 화학식 XIX의 화합물을 탈보호시키는 단계

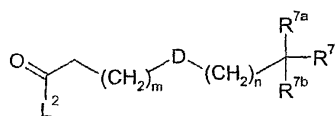
<화학식 XIX>



(상기 식에서, R'은 알킬 또는 보호기의 다른 적합한 부분임); 또는

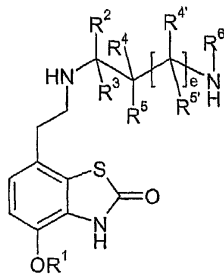
(f) A가 C(O)이고,  $R^2$  및  $R^3$ 이 모두 알킬인 경우, 하기 화학식 XI의 화합물을 표준 조건하에 하기 화학식 XXVI의 화합물과 커플링시키는 단계

<화학식 XI>





<화학식 XXVI>



(상기 식에서, L²은 이탈기임); 및

임의로는 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f) 단계를 수행한 후에

- 수득한 화합물을 화학식 I의 추가의 화합물로 전환시키는 것, 및
- 화합물의 제약상 허용되는 염을 형성하는 것 중 하나 이상을 수행하는 단계를 포함하는, 제1항에 청구된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

## 청구항 22

제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

## 청구항 23

제1항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 24

제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, β2 아드레날린 수용체 활성의 조절이 유익한 인간 질환 또는 증상 치료용 의약의 제조에 있어서의 용도.

## 청구항 25

제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 폐기종, 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 천식 또는 비염 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

## 청구항 26

β2 아드레날린 수용체 활성의 조절이 유익한 질환 또는 증상의 치료 또는 이들에 걸릴 위험의 감소를 필요로 하는 환자에게 치료상 유효량의 제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, β2 아드레날린 수용체 활성의 조절이 유익한 질환 또는 증상을 치료하거나 또는 이들에 걸릴 위험을 감소시키는 방법.

## 청구항 27

염증성 질환 또는 증상의 치료 또는 이들에 걸릴 위험의 감소를 필요로 하는 환자에게 치료상 유효량의 제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 또는 증상을 치료하거나 또는 이들에 걸릴 위험을 감소시키는 방법.

## 청구항 28

제22항 또는 제23항에 있어서, 질환 또는 증상이 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 폐기종, 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 천식 또는 비염인 방법.

## 청구항 29

화학식 I의 화합물, 및

- 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 (GR-수용체) 효능제;
- PDE4 억제제;
- 무스카린 작용성 수용체 길항제;
- 케모카인 수용체 기능 조절제; 또는
- p38 키나제 기능 억제제

를 포함하는 목록으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함하는 조합물.

## 명세서

### 기술 분야

- <1> 본 발명은 벤조티아졸론 유도체, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 이들의 치료 용도에 관한 것이다.

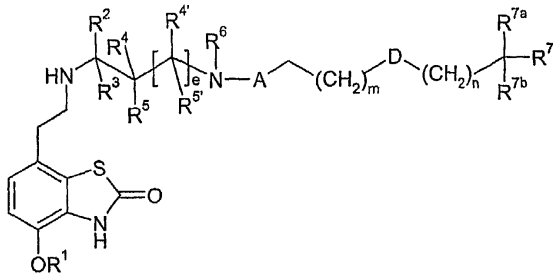
### 배경 기술

- <2> 아드레날린 수용체는 G-단백질 커플링된 수용체 군으로, 2 가지 주요 하위 부류인  $\alpha$  및  $\beta$ 로 분류된다. 이들 하위 부류는 하위 유형들로 세분되는데,  $\beta$  하위 부류는 적어도 3 가지 구성원  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  및  $\beta 3$ 을 갖는다.  $\beta 2$  아드레날린 수용체 (이하,  $\beta 2$  수용체로 언급함)는 주로 평활근 세포에서 발현된다.
- <3> 기도 평활근 상의  $\beta 2$  수용체의 작용은 이완 및 이에 따른 기관지 확장을 발생시키는 것이다. 이러한 메카니즘을 통해,  $\beta 2$  효능제는 자연-발생 히스타민 및 아세틸콜린 뿐만 아니라 메타콜린 및 카르바콜과 같은 실험적 물질과 같은 모든 기관지수축 물질에 대해 기능성 길항제로 작용한다.  $\beta 2$  효능제는 천식 및 만성 폐색성 폐 질환 (COPD)을 비롯한 기도 질환의 치료에 널리 사용되고 있으며, 이는 문헌에서 광범위하게 검토되어 상기 질환의 치료에 대한 국가 정책 (천식 관리에 대한 영국의 정책, COPD 관리에 대한 NICE 정책 제12호)에 포함되었다.
- <4>  $\beta 2$  효능제는 단기 작용성 및 장기 작용성으로 나누어진다. 살부타몰과 같은 단기 작용성  $\beta 2$  효능제 (SABA)는 2 내지 4 시간의 작용 지속 시간을 갖는다. 이들은 급성 기관지수축 기간 동안 구급 의약 처방에 적합하지만, 이들 약물의 유익한 효과는 밤 사이에 사라지므로 연속적 의약 처방에는 적합하지 않다. 장기 작용성  $\beta 2$  효능제 (LABA)는 현재 약 12 시간의 작용 지속 시간을 가지며, 1일 2회 투여되어 지속적인 기관지확장을 제공한다. 이들은 특히 흡입에 의해 코르티코스테로이드와 함께 투여하였을 때 효과적이다. 이러한 이점은 흡입에 의해 코르티코스테로이드를 SABA와 함께 투여한 경우에는 나타나지 않는다 (문헌 [Kips and Pauwels, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 923-932]). LABA는 야간 각성의 감소 및 질환의 악화 발생률의 감소를 위해 천식 때문에 이미 흡입에 의해 코르티코스테로이드가 투여된 환자에게 부가(add-on) 요법으로 제안된다. 코르티코스테로이드 및 LABA는 단일 흡입기로 편리하게 함께 투여되어 환자 순응성을 개선시킨다.
- <5> 기존의 LABA는 단점을 가지고 있으며, 이러한 부류에 속하는 새로운 약물이 요구된다. 흔히 사용되는 LABA인 살메테롤은 좁은 안전성 마진을 가지며,  $\beta 2$  수용체의 전신 작용과 관련된 부작용 (예컨대, 떨림, 저칼륨혈증, 심박 급속증 및 고혈압)이 흔히 나타난다. 살메테롤은 또한 긴 작용 개시 시간을 가지고 있어 구급 및 유지 요법 둘 모두에서 사용이 제외된다. 현재 모든 LABA는 1일 2회 투여되며, 치료 및 환자 순응성을 개선하기 위해 1일 1회 처치에 대한 의학적 요구가 존재한다. 코르티코스테로이드와 함께 1일 1회 투여되는 위와 같은 화합물은 천식 치료에 근간이 될 것이다 (문헌 [Barnes, Nature Reviews, 2004, 3, 831-844]). COPD에서 기관지확장제의 1일 1회 처치의 이점은 비-선택적 무스카린 길항제인 티오토로프를 사용하여 입증되었다 (문헌 [Koumis and Samuel, Clin. Ther. 2005, 27(4), 377-92]). 그러나, 티오토로프와 같은 항-무스카린 작용제의 부작용을 방지하기 위한 COPD 치료용 1일 1회 LABA가 요구되고 있다.
- <6> 이중  $\beta 2$  수용체 및 도파민 (D2) 수용체 효능제 특성을 갖는 벤조티아졸론 유도체가 WO 92/08708, WO 93/23385 및 WO 97/10227로부터 알려져 있다.

### 발명의 상세한 설명

- <7> 따라서, 본 발명에 따라 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

화학식 I



- <8>
- <9> 상기 식에서,
- <10> R¹은 수소를 나타내고;
- <11> R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' 및 R⁵'은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;
- <12> e는 0 또는 1이고;
- <13> A는 CH₂, C(O) 또는 S(O)₂를 나타내고;
- <14> D는 산소, 황 또는 NR⁸을 나타내고;
- <15> m은 0 내지 3의 정수이고;
- <16> n은 0 내지 3의 정수이고;
- <17> R⁶은 -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰ 기를 나타내고;
- <18> X 및 Z는 각각 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 아미노 (NH₂), (디)-C₁-C₆ 알킬아미노, (디)-C₁-C₆ 알킬아미노카르보닐, C₁-C₆ 알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 (-SO₂NH₂) 또는 (디)-C₁-C₆ 알킬아미노술폰에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌기를 나타내고;
- <19> p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;
- <20> Y는 결합, 산소, 황, CH₂, C(O) 또는 NR⁹를 나타내고; 단, p가 0인 경우에 Y는 황이 아니고;
- <21> R⁷ᵃ 및 R⁷ᵇ는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- <22> R⁸은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;
- <23> R⁹는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;
- <24> R¹⁰은 수소를 나타내거나, 또는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로, -S(O)ₓR¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬카르보닐, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 또는 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ 또는 C₁-C₆ 알콕시에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함함)에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계를 나타내고;
- <25> R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고;

- <26>  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{22}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <27>  $r$ 은 0, 1 또는 2이고;
- <28>  $R^7$ 은 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_6$  알킬 ( $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시 ( $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_6$  알킬술포닐아미노, 페닐술포닐아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_6$  알킬- $R^{34}$ , 또는 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (이들은 각각 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또는  $-NR^{35}R^{36}$ 에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타내고;
- <29>  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  및  $R^{29}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <30>  $R^{30}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고;
- <31>  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- <32>  $R^{33}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{37}R^{38}$ 을 나타내고;
- <33>  $R^{34}$ 는 포화된 5-원 또는 6-원 질소-함유 고리를 나타내고;
- <34>  $R^{35}$  및  $R^{36}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <35>  $R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- <36> 단,  $R^6$ 은 수소 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기를 나타내지 않는다.
- <37> 본 명세서의 내용 중에서, 달리 언급되지 않는 한, 알킬 치환기 또는 치환기 내의 알킬 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다.  $C_1-C_6$  알킬기/잔기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실이 있다. 이와 마찬가지로, 알킬렌기가 선형 또는 분지형일 수 있다.  $C_1-C_6$  알킬렌기의 예로는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, 1-메틸에틸렌, 2-메틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, 1-에틸에틸렌, 2-에틸에틸렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌 또는 3-메틸프로필렌 및 1-에틸프로필렌, 2-에틸프로필렌 또는 3-에틸프로필렌이 있다. 디- $C_1-C_6$  알킬아미노, 디- $C_1-C_6$  알킬아미노카르보닐 또는 디- $C_1-C_6$  알킬아미노술포닐 치환기 내의 알킬 잔기는 동일하거나 상이할 수 있다.  $R^{10}$ 의 정의에서, 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계 및 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계는 각각 지환족 또는 방향족 특성을 가질 수 있다. 불포화 고리계는 부분적으로 또는 완전하게 불포화될 것이다.  $R^{31}$  및  $R^{32}$  (또는,  $R^{37}$  및  $R^{38}$ )이 함께 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 나타내는 경우, 이는 2 개 이하의 고리 헤테로원자 ( $R^{31}$  및  $R^{32}$  (또는,  $R^{37}$  및  $R^{38}$ )이 부착되어 있는 질소 고리 원자 및 임의로는 질소 또는 산소 고리 원자)를 함유할 것으로 이해되어야 한다.
- <38> 본 발명의 화합물은 선택적  $\beta 2$  수용체 효능제이며, 이들을 1일 1회 투여에 보다 적합해지도록 하는 특성을 보유한다. 화합물은 시험관내 기니아 피그(guinea pig) 기관 모델 또는 포유동물 모델, 예컨대 히스타민-챌린징(challenged) 기니아 피그에서 적절한 지속 기간을 갖도록 최적화시켰다. 화합물은 또한 포유동물 시스템에서 유리한 약동학적 반감기를 갖는다. 특히, 본 발명의 화합물은  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  또는 도파민 (D2) 수용체에 비해  $\beta 2$

수용체에 10배 이상 더 효능이 있다. 화합물은 또한 빠른 작용 개시 시간 (본 발명의 화합물을 환자에게 투여한 시점과 화합물이 정후 완화를 나타내는 시점 사이의 시간 간격)을 가지므로 주목할 만하다. 개시는 기니아 피그 또는 인간으로부터 단리된 기관을 사용하여 시험관내에서 예측할 수 있다.

- <39> 한 특정 측면에서, 본 발명은
- <40>  $R^1$ 이 수소를 나타내고;
- <41>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <42> e가 0 또는 1이고;
- <43> A가  $CH_2$ ,  $C(O)$  또는  $S(O)_2$ 를 나타내고;
- <44> D가 산소, 황 또는  $NR^8$ 을 나타내고;
- <45> m이 0 내지 3의 정수이고;
- <46> n이 0 내지 3의 정수이고;
- <47>  $R^6$ 이  $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$  기를 나타내고;
- <48> X 및 Z가 각각 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 아미노 ( $NH_2$ ), (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노, (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노카르보닐,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 ( $-SO_2NH_2$ ) 및 (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노술폰로로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌기를 나타내고;
- <49> p 및 q가 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;
- <50> Y가 결합, 산소, 황,  $CH_2$ ,  $C(O)$  또는  $NR^9$ 를 나타내고;
- <51>  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 가 둘 모두 수소이고;
- <52>  $R^8$ 이 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <53>  $R^9$ 가 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <54>  $R^{10}$ 이 수소를 나타내거나, 또는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로,  $-S(O)_rR^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ ,  $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐 및 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실,  $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ ,  $-NHC(O)R^{23}$  또는  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함함)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계를 나타내고;
- <55>  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <56> r, s 및 t가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2를 나타내고;
- <57>  $R^7$ 이 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_6$  알킬 (하나 이상의  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시 (하나 이상의  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_6$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_6$  알킬- $R^{34}$ , 및 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (이들은 각각 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또

는  $-NR^{35,36}$  으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타내고;

<58>  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  및  $R^{29}$  가 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

<59>  $R^{30}$  이 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{31,32}$  를 나타내고;

<60>  $R^{31}$  및  $R^{32}$  가 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$  가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

<61>  $R^{33}$  이 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 페닐- $C_0-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{37,38}$  을 나타내고;

<62>  $R^{34}$  가 포화된 5-원 또는 6-원 질소-함유 고리를 나타내고;

<63>  $R^{35}$  및  $R^{36}$  이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

<64>  $R^{37}$  및  $R^{38}$  이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{37}$  및  $R^{38}$  이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

<65> 단,  $R^6$  은 수소 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기를 나타내지 않는

<66> 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

<67> 다른 측면에서, 본 발명은

<68>  $R^1$  이 수소를 나타내고;

<69>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$  이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

<70> e가 0 또는 1이고;

<71> A가  $CH_2$ ,  $C(O)$  또는  $S(O)_2$ 를 나타내고;

<72> D가 산소, 황 또는  $NR^8$ 을 나타내고;

<73> m이 0 내지 3의 정수이고;

<74> n이 0 내지 3의 정수이고;

<75>  $R^6$  이  $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$  기를 나타내고;

<76> X 및 Z가 각각 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 아미노 ( $NH_2$ ), (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노, (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노카르보닐,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노, 술폰아미도 ( $-SO_2NH_2$ ) 및 (디)- $C_1-C_6$  알킬아미노술폰닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌기를 나타내고;

<77> p 및 q가 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;

<78> Y가 결합, 산소, 황,  $CH_2$ ,  $C(O)$  또는  $NR^9$ 를 나타내고;

<79>  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$  가 모두 수소이고;

<80>  $R^8$  이 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

- <81>  $R^9$ 가 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <82>  $R^{10}$ 이 수소를 나타내거나, 또는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로,  $-S(O)_rR^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ ,  $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐 및 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실,  $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ ,  $-NHC(O)R^{23}$  및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함함)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계를 나타내고;
- <83>  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 이 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <84>  $r$ ,  $s$  및  $t$ 가 각각 독립적으로 0, 1 또는 2를 나타내고;
- <85>  $R^7$ 이 할로젠, 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_6$  알킬 (하나 이상의  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시 (하나 이상의  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐 아미노,  $C_1-C_6$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$  및  $C_0-C_6$  알킬- $R^{34}$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타내고;
- <86>  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  및  $R^{29}$ 가 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;
- <87>  $R^{30}$ 이  $C_1-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고;
- <88>  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 가 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- <89>  $R^{33}$ 이 수소,  $C_1-C_6$  알킬 또는 페닐을 나타내고;
- <90>  $R^{34}$ 가 포화된 5-원 또는 6-원 질소-함유 고리를 나타내고;
- <91> 단,  $R^6$ 이 수소 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기를 나타내지 않는
- <92> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <93> 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및 존재하는 경우  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 은 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다.
- <94> 본 발명의 추가의 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소이고,  $R^4$  및  $R^5$ , 및 존재하는 경우  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타낸다.
- <95> 다른 실시양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및 존재하는 경우  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 은 각각 수소를 나타낸다.
- <96> 또 다른 실시양태에서,  $e$ 는 0이다.
- <97> 본 발명의 한 실시양태에서,  $A$ 는  $C(O)$ 를 나타낸다.
- <98> 본 발명의 다른 실시양태에서,  $A$ 는  $CH_2$ 를 나타낸다.



- <99> 본 발명의 한 실시양태에서, D는 산소를 나타낸다.
- <100> 본 발명의 한 실시양태에서, m은 0, 1, 2 또는 3의 정수, 예를 들면 1이다.
- <101> 본 발명의 한 실시양태에서, n은 0, 1, 2 또는 3의 정수, 예를 들면 1이다.
- <102> 추가의 측면에서, 본 발명은 X 및 Z가 각각 독립적으로 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 아미노, (디)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬아미노 (예를 들면, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노), (디)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노카르보닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬아미노카르보닐 (예를 들면, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐 또는 디에틸아미노카르보닐), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르보닐아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬카르보닐아미노 (예를 들면, 메틸카르보닐아미노 또는 에틸카르보닐아미노), 술폰아미도, 및 (디)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노술폰, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노술폰 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬아미노술폰 (예를 들면, 메틸아미노술폰, 에틸아미노술폰, 디메틸아미노술폰 또는 디에틸아미노술폰)로부터 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 독립적으로 1, 2 또는 3개의 치환기)로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌 기를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <103> 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 R<sup>6</sup>이 -X-Y-R<sup>10</sup>인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <104> 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 R<sup>6</sup>이 -X-Y-Z-R<sup>10</sup>인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <105> 한 실시양태에서, X는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬렌기를 나타낸다.
- <106> 다른 실시양태에서, Z는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌기를 나타낸다.
- <107> 본 발명의 한 실시양태에서, p는 0이고, q는 1이다.
- <108> 다른 실시양태에서, p는 1이고, q는 0이다.
- <109> 또 다른 실시양태에서, p 및 q는 모두 0 또는 1이다.
- <110> 본 발명의 한 실시양태에서, Y는 결합, 산소, CH<sub>2</sub> 또는 NR<sup>9</sup>를 나타낸다. 본 발명의 추가의 측면에서, Y는 NR<sup>9</sup>이다.
- <111> 다른 측면에서, 본 발명은 R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물; 예를 들면 R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>가 모두 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <112> 추가의 측면에서, 본 발명은 R<sup>8</sup>이 수소, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <113> 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 R<sup>9</sup>가 수소, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <114> 추가의 측면에서, 본 발명은 R<sup>9</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (예를 들면, 메틸 또는 에틸)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <115> 다른 측면에서, 본 발명은 R<sup>10</sup>이 수소를 나타내거나, 또는 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -C(O)NR<sup>18,19</sup>, -NHC(O)R<sup>20</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르보닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시카르보닐 및 포화되거나 불포화된 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, -NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NHC(O)R<sup>23</sup> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕



시,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 독립적으로 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기)에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 고리 헤테로원자 (예를 들면, 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 임의로 포함함)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 고리 헤테로원자 (예를 들면, 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자)를 임의로 포함하는 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 (예를 들면, 3-원, 4-원, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원 또는 10-원) 고리계를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<116> 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계의 예로는 모노시클릭 고리 또는 2개 이상의 고리가 융합된 폴리시클릭 (예를 들면, 바이시클릭) 고리계가 있다. 이들의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 나프틸, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조디옥솔릴, 퀴놀리닐, 옥사졸릴, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피라졸릴, 피라지닐, 티아졸리디닐, 인다닐, 티에닐, 이속사졸릴, 피리다지닐, 티아디아졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티아졸릴, 인돌릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 피리디닐 중 하나, 또는 이들 중 둘 이상의 조합을 포함한다. 본 발명의 다른 측면에서, 포화되거나 불포화된 3-원 내지 10-원 고리계는 피페리디닐, 피리디닐 또는 페닐이다.

<117> 포화되거나 불포화된 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계의 예로는 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 페닐, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 테트라졸릴이 있다.

<118> 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소를 나타내거나, 또는 할로겐 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로,  $-S(O)_rR^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시,  $C_1-C_6$  알킬 카르보닐,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐, 및 포화되거나 불포화된 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로겐 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실,  $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$ ,  $-NHC(O)R^{23}$  및  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기)에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함함 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함))로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 (예를 들면, 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함) 포화되거나 불포화된 5-원 또는 6-원 고리계를 나타낸다.

<119> 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소를 나타내거나, 또는 할로겐 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 시아노, 카르복실, 히드록실, 니트로,  $-S(O)_rR^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐,  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐, 및 포화되거나 불포화된 5-원 또는 6-원 모노시클릭 고리계 (상기 고리계는 그 자체로 할로겐 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실,  $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$ ,  $-NHC(O)R^{23}$  및  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들면, 독립적으로 1 또는 2개의 치환기)에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자 (예를 들면, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자)를 임의로 포함함)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 (예를 들면, 독립적으로 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함) 포화되거나 불포화된 5-원 또는 6-원 고리계를 나타낸다.

- <120> 추가의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소를 나타내거나, 또는 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 카르복실, 히드록실,  $-S(O)_rR^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐 및  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 5-원 또는 6-원 고리계를 나타낸다.
- <121> 다른 추가의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소를 나타내거나, 또는  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 존재하는 경우 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 5-원 또는 6-원 고리계를 나타낸다.
- <122> 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소, 페닐, 피리디닐 또는 피페리디닐 고리 ( $C_4$  알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환됨)를 나타낸다.
- <123> 추가의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소이다.
- <124> 다른 추가의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 페닐, 피리디닐 또는 피페리디닐 기 ( $C_1-C_4$  알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환됨)이다.
- <125> 본 발명의 또 다른 측면에서,  $R^6$ 은  $(CH_2)_qR^{10a}$ 이며, 여기서 q는 0, 1, 2 또는 3 (예를 들면, 2)이고;  $R^{10a}$ 는 페닐, 피리디닐,  $NR^{9a}R^{9b}$  또는 피페리디닐 ( $C(O)O(C_{1-6}$  알킬)에 의해 임의로 N-치환됨)이고;  $R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 (예를 들면, 메틸 또는 에틸)이다.
- <126> 본 발명의 추가의 실시양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다.
- <127> 본 발명의 다른 추가의 실시양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타내고;  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  및  $R^{23}$ 은 또한 수소일 수 있다.
- <128> 본 발명의 다른 실시양태에서,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다.
- <129> 또 다른 실시양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{22}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다.
- <130> 본 발명의 추가의 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 (0 또는 하나 이상, 예를 들면 0, 1 또는 2개의  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시 (0 또는 하나 이상, 예를 들면 0, 1 또는 2개의  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_6$  알킬술포닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술포닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬술포닐아미노, 페닐술포닐아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_6$  알킬- $R^{34}$ ,  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$  또는  $C_0-C_2$  알킬- $R^{34}$ , 및 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (이들은 각각 할로젠 (예컨대, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$

알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시 및 -NR<sup>35, 36</sup>으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들면 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환됨)로부터 독립적으로 선택된 0 또는 하나 이상 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 14-원 (5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 11-원, 12-원, 13-원 또는 14-원) 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다.

<131> 본 발명의 다른 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 -NR<sup>24, 25</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 -NR<sup>26, 27</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시카르보닐, -NR<sup>28, 29</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르보닐아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬카르보닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술포닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬술포닐아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬술포닐아미노, 페닐술포닐아미노, -C(O)NHR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>33</sup>, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-R<sup>34</sup>, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬-R<sup>34</sup> 또는 C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> 알킬-R<sup>34</sup>, 및 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리 (이들은 각각 할로젠 (예컨대, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시 및 -NR<sup>35, 36</sup>으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들면 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 14-원 (6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 11-원, 12-원, 13-원 또는 14-원) 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다.

<132> 본 발명의 추가의 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 -NR<sup>24, 25</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 -NR<sup>26, 27</sup>에 의해 임의로 치환됨), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시카르보닐, -NR<sup>28, 29</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르보닐아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬카르보닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬술포닐아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬술포닐아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬술포닐아미노, 페닐술포닐아미노, -C(O)NHR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>33</sup> 및 C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-R<sup>34</sup>, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬-R<sup>34</sup> 또는 C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> 알킬-R<sup>34</sup>로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 14-원 (6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 11-원, 12-원, 13-원 또는 14-원) 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다.

<133> R<sup>7</sup>이 임의로 치환된 5-원 내지 14-원 헤테로방향족 고리계를 나타내는 경우, 고리계는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 이와 마찬가지로, R<sup>7</sup> 내의 치환기가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리를 나타내는 경우, 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다.

<134> R<sup>7</sup>이 임의로 치환된 6-원 내지 14-원 헤테로방향족 고리계를 나타내는 경우, 고리계는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 이와 마찬가지로, R<sup>7</sup> 내의 치환기가 임의로 치환된 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리를 나타내는 경우, 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다.

<135> R<sup>7</sup>이 임의로 치환된 헤테로방향족 고리계를 나타내는 경우, 고리계는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다.

<136> 사용될 수 있는 5-원 내지 14-원 (6-원 내지 14-원) 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (모노시클릭 또는 2개 이상의 고리가 융합된 폴리시클릭 (예를 들면, 바이시클릭 또는 트리시클릭)일 수 있음)의 예는 페닐, 나프틸, 피

리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐, 인데닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 및 디벤조푸라닐 중 하나 이상을 (임의의 조합으로) 포함한다. 바람직한 고리계는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

<137> 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리의 예로는 피리디닐, 트리아졸릴 및 테트라졸릴이 있다.

<138> 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 ((예를 들면, 0, 1 또는 2개의)  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시 ((예를 들면, 0, 1 또는 2개의)  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술폰아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$  또는  $C_0-C_2$  알킬- $R^{34}$ , 페닐 및 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택된 0 또는 하나 이상 (예를 들면, 0, 1 또는 2개)의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 (예를 들면, 6-원 내지 10-원) 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다.

<139> 본 발명의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 ((예를 들면, 0, 1 또는 2개의)  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시 ((예를 들면, 0, 1 또는 2개의)  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술폰아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$  및  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$  또는  $C_0-C_2$  알킬- $R^{34}$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 0, 1 또는 2개)의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리계를 나타낸다.

<140> 다른 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술폰아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$ ,  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$  또는  $C_0-C_2$  알킬- $R^{34}$ , 페닐 및 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 (예를 들면, 6-원 내지 10-원) 방향족 고리계를 나타낸다.

<141> 다른 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 트리플루오로메틸, 히드록실, 카르복실,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의  $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시 또는  $C_1-C_2$  알콕시 (하나 이상, 예를 들면 1 또는 2개의  $-NR^{26}R^{27}$ 에 의해 임의로 치환됨),  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐 또는  $C_1-C_2$  알콕시카르보닐,  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $C_1-C_4$  알킬카르보닐아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬술폰아미노 또는  $C_1-C_2$  알킬술폰아미노, 페닐술폰아미노,  $-C(O)NHR^{30}$ ,  $-SO_2NHR^{33}$  및  $C_0-C_4$  알킬- $R^{34}$  또는  $C_0-C_2$  알킬- $R^{34}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 10-원 방향족 고리계를 나타낸다.

- <142> 추가의 실시양태에서,  $R^7$ 은 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개)의 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 5-원 내지 10-원 (예를 들면, 6-원 내지 10-원) 방향족 고리계를 나타낸다.
- <143> 추가의 실시양태에서,  $R^7$ 은 할로젠 (예를 들면, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 히드록시,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이다.
- <144> 본 발명의 다른 실시양태에서,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  및  $R^{29}$ 는 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다. 하나를 초과하는  $-NR^{24}R^{25}$  기가 존재하는 경우, 이 기들은 동일하거나 서로 상이할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하나를 초과하는  $-NR^{26}R^{27}$  기가 존재하는 경우에도 유사한 내용이 적용된다.
- <145> 추가의 실시양태에서  $R^{30}$ 은 수소;  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬; 페닐- $C_0-C_6$  알킬,  $C_0-C_4$  알킬 또는  $C_0-C_2$  알킬 (예를 들면, 페닐 또는 벤질); 또는  $C_1-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ ,  $C_1-C_4$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ ,  $C_1-C_2$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ ,  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$  또는  $C_2-C_4$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.
- <146> 추가의 실시양태에서  $R^{30}$ 은 수소;  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬; 페닐- $C_0-C_6$  알킬,  $C_0-C_4$  알킬 또는  $C_0-C_2$  알킬 (예를 들면, 페닐 또는 벤질); 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$  또는  $C_2-C_4$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.
- <147> 다른 추가의 실시양태에서,  $R^{30}$ 은 수소;  $C_1-C_6$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ ,  $C_1-C_4$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$  또는  $C_1-C_2$  알킬렌- $NR^{31}R^{32}$ 를 나타내고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.
- <148> 추가의 실시양태에서,  $R^{33}$ 은 수소;  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬; 페닐- $C_0-C_6$  알킬,  $C_0-C_4$  알킬 또는  $C_0-C_2$  알킬 (예를 들면, 페닐 또는 벤질); 또는  $C_2-C_6$  알킬렌- $NR^{37}R^{38}$  또는  $C_2-C_4$  알킬렌- $NR^{37}R^{38}$ 을 나타내고,  $R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{37}$  및  $R^{38}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소 및 산소로부터 선택된 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-원 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.
- <149> 또 다른 실시양태에서,  $R^{33}$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬, 또는 페닐을 나타낸다.
- <150> 추가의 실시양태에서,  $R^{34}$ 는 포화된 5-원 또는 6-원 질소-함유 고리, 예를 들면 히단토인과 같은 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 고리를 나타낸다.

- <151> 다른 추가의 실시양태에서,  $R^{35}$  및  $R^{36}$ 은 각각 독립적으로 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬을 나타낸다.
- <152> 다른 실시양태에서, 본 발명은
- <153>  $R^1$ 이 수소이고;
- <154> e가 0 또는 1 (예를 들면, 1)이고;
- <155>  $R^2$  및  $R^3$ 이 수소 또는 메틸이고 (예를 들면,  $R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소임);
- <156>  $R^4$  및  $R^5$ , 및 존재하는 경우  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 이 모두 수소이고;
- <157> A가 C(O)이고;
- <158> D가 O이고;
- <159> m이 1 또는 2 (예를 들면, 1)이고;
- <160> n이 1이고;
- <161>  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 가 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬 (예를 들면, 메틸)이고 (예를 들면,  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 가 모두 수소임);
- <162>  $R^7$ 이 할로젠 (예를 들면, 플루오로, 클로로 또는 브로모), 히드록시,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;
- <163>  $R^6$ 이  $(CH_2)_qR^{10a}$  (식 중, q는 0, 1, 2 또는 3 (예를 들면, 2)이고;  $R^{10a}$ 는 페닐, 피리딜,  $NR^{9a}R^{9b}$  또는 피페리디닐 ( $C(O)O(C_{1-6}$  알킬)에 의해 임의로 N-치환됨)이고;  $R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 (예를 들면, 메틸 또는 에틸)임)인
- <164> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <165> 한 실시양태에서, 본 발명은
- <166>  $R^1$ 이 수소를 나타내고;
- <167> e가 0 또는 1이고;
- <168>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 이 수소를 나타내고;
- <169> A가 C(O) 또는  $CH_2$ 를 나타내고;
- <170> D가 산소를 나타내고;
- <171> m이 1이고;
- <172> n이 1이고;
- <173>  $R^6$ 이  $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$  기를 나타내고;
- <174> X가  $C_1-C_5$  알킬렌기를 나타내고;
- <175> Z가  $C_1-C_2$  알킬렌기를 나타내고;
- <176> p 및 q가 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;
- <177> Y가 결합, 산소,  $CH_2$  또는  $NR^9$ 를 나타내고;
- <178>  $R^9$ 가 메틸 또는 에틸을 나타내고;



- <179>  $R^{10}$ 이 수소, 페닐, 피리디닐, 또는 피페리디닐 기 ( $C_4$  알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고;
- <180>  $R^7$ 이 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 10-원 방향족 고리계를 나타내는
- <181> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <182> 한 실시양태에서, 본 발명은
- <183>  $R^1$ 이 수소를 나타내고;
- <184> e가 0 또는 1이고;
- <185>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 이 각각 수소를 나타내고;
- <186> A가 C(0)를 나타내고;
- <187> D가 산소를 나타내고;
- <188> m이 1이고;
- <189> n이 1이고;
- <190>  $R^6$ 이  $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$  기를 나타내고;
- <191> X가  $C_1-C_5$  알킬렌기를 나타내고;
- <192> Z가  $C_1-C_2$  알킬렌기를 나타내고;
- <193> p 및 q가 각각 독립적으로 0 또는 1을 나타내고;
- <194> Y가 결합, 산소,  $CH_2$  또는  $NR^9$ 를 나타내고;
- <195>  $R^9$ 가 메틸 또는 에틸을 나타내고;
- <196>  $R^{10}$ 이 수소, 페닐, 피리디닐 또는 피페리디닐 기 ( $C_4$  알콕시카르보닐에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고;
- <197>  $R^7$ 이 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 6-원 내지 10-원 방향족 고리계를 나타내는
- <198> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <199> 본 발명의 화합물의 예는
- <200> tert-부틸 4-({(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로판오일]아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트;
- <201> N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 메틸-프로피온아미드;
- <202> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드;
- <203> N-벤질-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-프로판아미드;
- <204> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드;
- <205> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드;
- <206> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드;
- <207> N-(3-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)프로필)-3-(2-페닐에톡시)-N-(2-페닐에틸)프로판아미드;

- <208> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드;
- <209> 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-프로판아미드;
- <210> N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 프로판아미드;
- <211> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드;
- <212> 4-히드록시-7-[2-(2-{[3-(2-페닐에톡시)프로필](2-페닐에틸)아미노}에틸)아미노)-에틸]-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온;
- <213> N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드;
- <214> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-{2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에톡시}프로판아미드;
- <215> 3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드;
- <216> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(4-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드;
- <217> 3-[2-(2,3-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드;
- <218> 3-[2-(2-브로모-5-메톡시페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드;
- <219> N-(2-디에틸아미노에틸)-3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드;
- <220> N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판아미드;
- <221> 3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드;
- <222> N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판아미드;
- <223> 3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드;
- <224> 3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드;
- <225> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판아미드;
- <226> N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드;
- <227> N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판아미드;
- <228> 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드; 또는



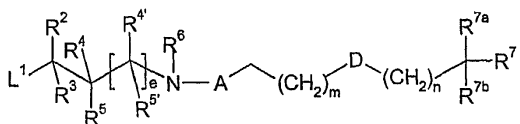
<229> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드, 또는

<230> 이들의 제약상 허용되는 염이다.

<231> 본 발명은 또한

<232> (a) 하기 화학식 II의 화합물을 염기 (예를 들면, 탄산칼륨, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 염 (예를 들면, 히드로브로마이드 또는 히드로클로라이드 염)과 반응시키는 단계

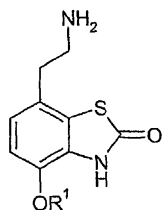
### 화학식 II



<233>

<234> (상기 식에서, L<sup>1</sup>은 이탈기 (예를 들면, 염소, 브롬, 요오드, 메탄술포네이트 또는 파라-톨루엔술포네이트)를 나타내고, e, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, A, D, m 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같으나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 모두 알킬은 아님)

### 화학식 III

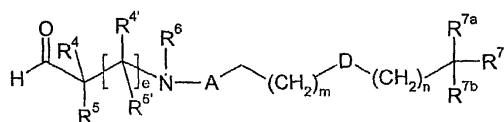


<235>

<236> (상기 식에서, R<sup>1</sup>은 화학식 I에서 정의된 바와 같음); 또는

<237> (b) R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 각각 수소를 나타내는 경우, 하기 화학식 IV의 화합물을 적합한 환원제 (예를 들면, 나트륨 시아노보로히드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드, 또는 탄소상 팔라듐 또는 산화팔라듐 촉매의 존재 하의 수소)의 존재하에 상기 (a)에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 염과 반응시키는 단계

### 화학식 IV

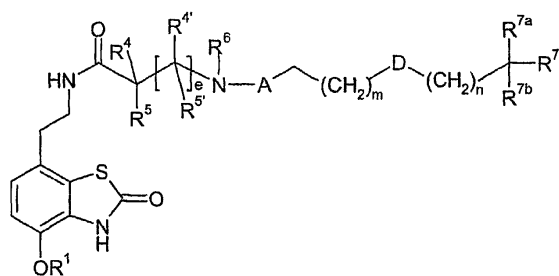


<238>

<239> (상기 식에서, e, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, A, D, m 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음); 또는

<240> (c) R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 각각 수소를 나타내는 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 적합한 환원제 (예를 들면, 수소화리튬알루미늄 또는 보란 테트라히드로푸란 착체)와 접촉시키는 단계

## 화학식 V



<241>

<242> (상기 식에서, e, R¹, R⁴, R⁵, R⁴', R⁵', R⁶, R⁷, R⁷ᵃ, R⁷ᵇ, A, D, m 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음); 및

<243> 임의로는 (a), (b) 또는 (c) 단계를 수행한 후에

<244> 수득한 화합물을 본 발명의 추가의 화합물로 전환시키는 것, 및

<245> 화합물의 제약상 허용되는 염을 형성하는 것 중 하나 이상을 수행하는 단계

<246> 를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다.

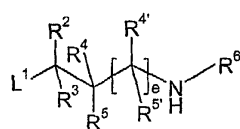
<247> 과정 (a)에서, 반응은 예를 들면 50 내지 140 °C 범위의 온도에서 유기 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, 에탄올, n-부탄올 또는 디메틸 술폭시드 중에서 편리하게 수행할 수 있다.

<248> 과정 (b)에서, 반응은 10 중량% 까지의 물 및 아세트산을 함유하는 유기 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 아세트산 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서 편리하게 수행할 수 있다.

<249> 과정 (c)에서, 반응은 예를 들면 0 내지 60 °C 범위의 온도에서 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 편리하게 수행할 수 있다.

<250> A가 카르보닐을 나타내는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

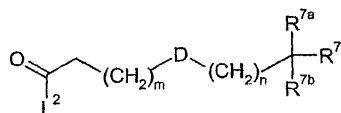
## 화학식 X



<251>

<252> 상기 식에서, L¹, e, R², R³, R⁴, R⁵, R⁴', R⁵' 및 R⁶은 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

## 화학식 XI



<253>

<254> 상기 식에서, L²는 이탈기 (예컨대, 히드록실 또는 할로젠, 예를 들면 염소)를 나타내고, m, n, D, R⁷, R⁷ᵃ 및 R⁷ᵇ는 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

<255> L²가 히드록실을 나타내는 경우, 반응은 예를 들면 0 내지 60 °C 범위의 온도에서 활성화 시약, 예를 들면 카르보닐디이미다졸 또는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU)의 존재하에 유기 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서 편리하게 수행한다.

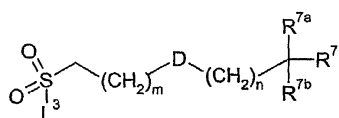
<256> L²가 염소를 나타내는 경우, 반응은 예를 들면 0 내지 25 °C 범위의 온도에서 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또

는 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에서 편리하게 수행한다.

<257> A가 메틸렌을 나타내는 화학식 I의 화합물은 A가 카르보닐을 나타내는 상응하는 화학식 I의 화합물을, 예를 들면 0 내지 60 °C 범위의 온도에서 유기 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 환원제, 예를 들면 수소화리튬알루미늄 또는 보란 테트라히드로푸란 착체와 접촉시켜 제조할 수 있다.

<258> A가 술포닐을 나타내는 화학식 II의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XII



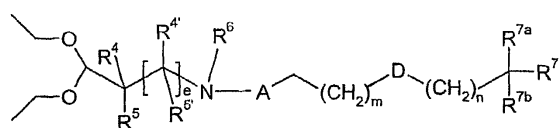
<259>

<260> 상기 식에서, L<sup>3</sup>은 이탈기 (예를 들면, 할로젠)를 나타내고, m, n, D, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 화학식 II에서 정의된 바와 같다. 반응은 예를 들면 0 내지 25 °C 범위의 온도에서 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에서 수행할 수 있다.

<261> 화학식 III의 화합물은 문헌 [Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<262> 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물을 예를 들면 25 °C의 온도에서 유기 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 강산, 예컨대 진한 염산으로 처리하여 제조할 수 있다.

### 화학식 XIII

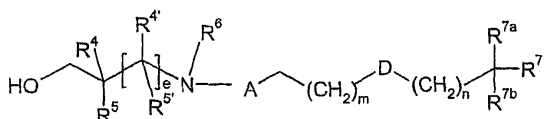


<263>

<264> 상기 식에서, e, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, A, D, m 및 n은 화학식 IV에서 정의된 바와 같다.

<265> 별법으로, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물을 예를 들면 25 °C의 온도에서 유기 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 산화제, 예를 들면 피리디늄 클로로 크로메이트 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난으로 산화시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XIV

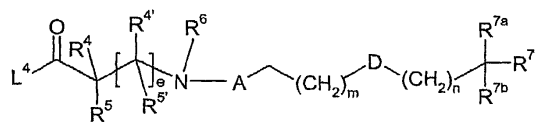


<266>

<267> 상기 식에서, e, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, A, D, m 및 n은 화학식 IV에서 정의된 바와 같다. 당업자에게 공지된 다른 산화 절차도 또한 이용될 수 있다 (예를 들면, 문헌 [Synthesis, 1981, 3, 165]에 개략된 스윈(Swern) 산화법).

<268> 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 XV의 화합물을 상기 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물 또는 그의 적합한 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XV



<269>

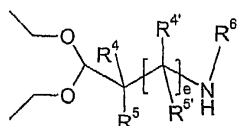
<270> 상기 식에서, L<sup>4</sup>는 이탈기 (예를 들면, 염소 또는 히드록실)를 나타내고, e, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, A, D, m 및 n은 화학식 V에서 정의된 바와 같다.

<271> L<sup>4</sup>가 염소를 나타내는 경우, 반응은 예를 들면 0 내지 25 °C 범위의 온도에서 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 편리하게 수행한다.

<272> L<sup>4</sup>가 히드록실을 나타내는 경우, 반응은 예를 들면 0 내지 60 °C 범위의 온도에서 활성화 시약, 예를 들면 카르보닐디이미다졸 또는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU)의 존재하에 유기 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서 편리하게 수행한다.

<273> A가 카르보닐을 나타내는 화학식 XIII의 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물을 상기 정의된 바와 같은 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XVI



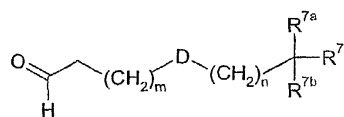
<274>

<275> 상기 식에서, e, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6</sup>은 화학식 XIII에서 정의된 바와 같다.

<276> A가 술포닐을 나타내는 화학식 XIII의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 XVI의 화합물을, 예를 들면 0 내지 25 °C 범위의 온도에서 예를 들면 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 XII의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

<277> A가 메틸렌을 나타내는 화학식 XIII의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 XVI의 화합물을 예를 들면 0-10 중량%의 물을 함유하는 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서 환원제, 예를 들면 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드의 존재하에 하기 화학식 XVII의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XVII



<278>

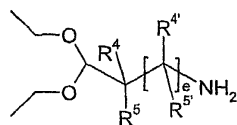
<279> 상기 식에서, m, n, D, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 화학식 XIII에서 정의된 바와 같다. 반응은 또한 적합한 촉매, 예를 들면 탄소상 5-10 중량% 팔라듐 또는 산화백금을 사용하여 수소 기체 대기하에 유기 용매, 예를 들면 에탄올, 아세트산 또는 메탄올 (또는, 이들의 조합) 중에서 수행할 수 있다.

<280> 화학식 XIV 및 XV의 화합물은 화학식 XIII의 화합물의 제조에 대해 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<281> 화학식 XVI의 화합물은 하기 화학식 XVIII의 화합물을 예를 들면 0-10 중량%의 물을 함유하는 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서 환원제, 예를 들면 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드의 존재하에 화학식 XIX인 R-CHO (식 중, R<sup>6</sup>은 화학식 XVI에

서 정의된 바와 같음)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XVIII

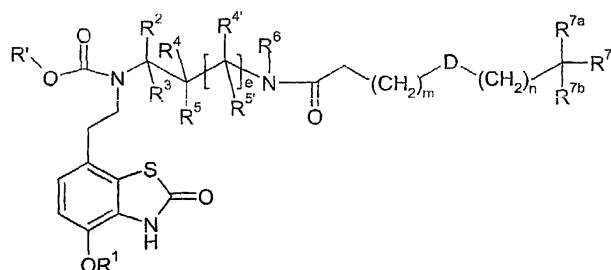


<282>

<283> 상기 식에서,  $e$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  및  $R^{5'}$ 은 화학식 XVI에서 정의된 바와 같다. 반응은 또한 적합한 촉매, 예를 들면 탄소상 5-10 중량% 팔라듐 또는 산화백금을 사용하여 수소 기체 대기하에 유기 용매, 예를 들면 에탄올, 아세트산 또는 메탄올 (또는, 이들의 조합) 중에서 수행할 수 있다.

<284> A가 C(0)이고,  $e$ 가 0이고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 모두 수소인 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물을, 예를 들면 적합한 용매 (예를 들면, 디클로로메탄) 중에서 트리플루오로아세트산을 이용하거나 또는 알콜성 용매 중 Pd/C 상에서의 수소화에 의해 탈보호시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XIX

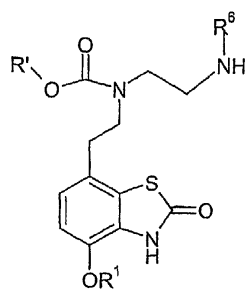


<285>

<286> 상기 식에서,  $R'$ 은 알킬 또는 보호기의 다른 적합한 부분 (예컨대, Cbz)이다.

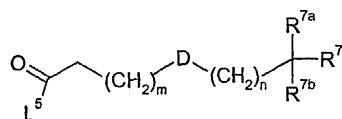
<287> 화학식 XIX의 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물을 적합한 용매 및 임의로는 적합한 커플링제 (예컨대, DCC, PyBrOP 또는 HATU) 중에서 하기 화학식 XXI의 산 또는 산 유도체와 커플링시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XX



<288>

### 화학식 XXI



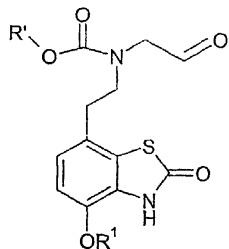
<289>

<290> 상기 식에서,  $R^5$ 는 OH, Cl이거나, 또는 화학식 XXI의 나머지와 함께 적합한 무수물을 형성한다.

<291> 화학식 XX의 화합물은 하기 화학식 XXII의 화합물을, 예를 들면 환원성 아미노화 조건 (예컨대, 알콜성 수용액 중 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 아세톡시보로하이드라이드를 사용함) 또는 물 중에서의 또는 물 혼화성 공용매 (예를 들면, THF, 하지만 예를 들면 알콜을 제외한 용매)를 사용하는 촉매성 수소화 (예를 들면,

Pd/C)를 이용하여  $\text{NH}_2\text{R}^6$  과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XXII

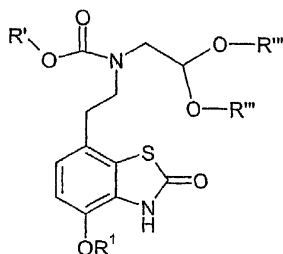


<292>

<293>

화학식 XXII의 화합물은 하기 화학식 XXIII의 화합물을 물 또는 다른 카르보닐 화합물의 존재하에 예를 들면 산을 사용하여 아세탈 가수분해 (예를 들면, 아세톤을 사용하는 트랜스 아세탈화)시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 XXIII



<294>

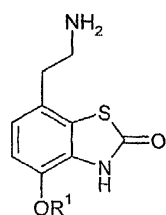
<295>

상기 식에서, R'''은 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

<296>

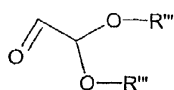
화학식 XXIII의 화합물은 하기 화학식 XXVI의 화합물을, 예를 들면 환원성 아미노화 (예컨대, 알콜성 수용액 중 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 아세톡시보로히드라이드를 사용함) 또는 축매성 수소화 (예를 들면, Pd/C, 물 중에서 또는 물 혼화성 공용매 (예를 들면, THF, 하지만 예를 들면 알콜을 제외한 용매)를 사용함)를 이용하여 하기 화학식 XXV의 화합물과 커플링시킨 후에; 생성물을 문헌에 공지된 표준 조건하에 탈보호시켜 R'OC(O)R''' (식 중, R'''은 클로라이드 또는 R'OC(O)O임, 즉 화합물은 전체로서 무수물임)로 형성함으로써 제조할 수 있다.

### 화학식 XXVI



<297>

### 화학식 XXV

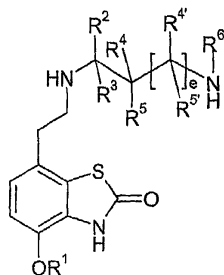


<298>

<299>

A가 C(O)이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 모두 알킬인 화학식 I의 화합물은 화학식 XI의 화합물을 표준 문헌 조건하에 하기 화학식 XXVI의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

<300> <화학식 XXVI>

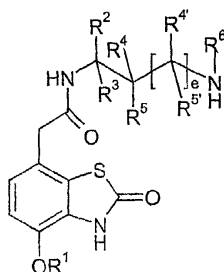


<301>

<302> 여기서, L²는 이탈기 (예컨대, 히드록시 또는 할로젠, 예를 들면 클로로)이다.

<303> 화학식 XXVI의 화합물은 하기 화학식 XXVII의 화합물을 문헌 아미드 환원 조건 (예를 들면, 10 내지 50 °C 범위의 온도에서 테트라히드로푸란 중 보란을 사용함)하에 환원시켜 제조할 수 있다.

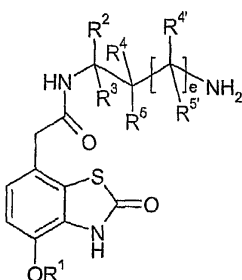
### 화학식 XXVII



<304>

<305> R⁶이 수소가 아닌 화학식 XXVII의 화합물은 하기 화학식 XXVIII의 화합물을 수소화 (예를 들면, 10 내지 50 °C 범위의 온도에서 적합한 용매 (예를 들면, 에탄올) 중에서 적합한 촉매 (예컨대, 탄소상 팔라듐)를 사용하는 1-5 bar의 수소)에 의해 또는 10 내지 40 °C 범위의 온도에서 적합한 용매 (예컨대, 메탄올 및 아세트산) 중에서 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 시아노보로히드라이드를 사용하여 적절한 알데히드 (예를 들면, 화학식 (O)CHCH₂-Y-(Z)ₙ-R¹⁰의 알데히드)로 환원성 아미노화시켜 제조할 수 있다.

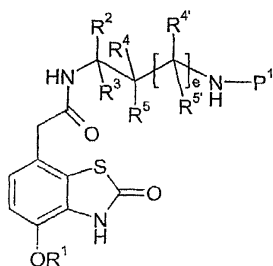
### 화학식 XXVIII



<306>

<307> 화학식 XXVIII의 화합물은 하기 화학식 XXIX의 화합물을 표준 문헌 조건 (예컨대, 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산, 10 내지 30 °C)하에 탈보호시켜 제조할 수 있다.

## 화학식 XXIX

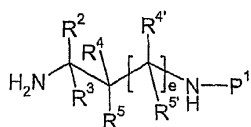


<308>

<309> 상기 식에서, P<sup>1</sup>은 적합한 보호기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐이다.

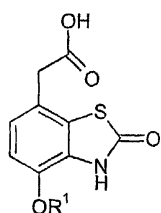
<310> 화학식 XXIX의 화합물은 하기 화학식 XXX의 화합물을 -20 내지 50 ℃ 범위의 온도에서 적합한 염기 (예컨대, 3급 아민, 예를 들면 트리에틸아민 또는 휘니그(Hunig) 염기)의 존재하에 불활성 용매 (예를 들면, 디클로로메탄) 중에서 펩티드 커플링제 (예컨대, DCC, EDCI 또는 HATU)의 존재하에 하기 화학식 XXXI의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

## 화학식 XXX



$\langle 311 \rangle$

## 화학식 XXXI



$\langle 312 \rangle$

**<313>** 화학식 X, XI, XII, XVII, XVIII, XIX, XXVI, XXV, XXX 및 XXXI의 화합물은 시판되거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다.

<314> 화학식 I의 화합물은 표준 절차를 이용하여 추가의 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

**<315>** 예를 들면, R<sup>10</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐 치환기에 의해 치환된 3-원 내지 10-원 고리계 (예를 들면, 피페리딘)를 나타내는 화학식 I의 화합물은 이를 예를 들면 15 내지 30 °C 범위의 온도에서, 디클로로메탄 또는 1,4-디옥산과 같은 유기 용매 중에서, 예를 들면 트리플루오로아세트산 또는 무수 염화수소로 처리하여 고리계가 비치환된 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

<316> 당업자는 본 발명의 방법에서 시약 내의 히드록실 또는 아미노 기와 같은 특정 관능기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제법은 적절한 단계에서 하나 이상의 보호기의 제거를 포함할 수 있다.

<317> 관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

**<318>** 상기 화학식 I의 화합물은 이들의 제약상 허용되는 염, 예를 들면 산 부가염, 예컨대 히드로클로라이드 (예를 들면, 디히드로클로라이드), 히드로브로마이드 (예를 들면, 디히드로브로마이드), 트리플루오로아세테이트 (예를 들면, 디-트리플루오로아세테이트), 술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레



이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.

<319> 화학식 I의 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 기하이성질체 및 광학 이성질체 (회전장애이성질체 포함) 및 라세미체를 비롯한 이들의 혼합물의 사용을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 호변이성질체 및 이들의 혼합물의 사용도 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다. 거울상이성질체적으로 순수한 형태가 특히 바람직하다.

<320> 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 다음의 치료에 사용될 수 있다.

<321> 1. 기도: 기도의 폐색성 질환, 예컨대 천식, 예를 들면 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동-유도된 천식, 약물-유도된 천식 (아스피린 및 NSAID-유도된 천식 포함) 및 먼지-유도된 천식 (간헐성 및 지속성 천식 및 모든 중증도의 천식 포함), 및 기도 과민반응의 다른 원인; 만성 폐색성 폐 질환 (COPD); 기관지염, 예컨대 감염성 및 호산구성 기관지염; 기종; 기관지확장증; 낭포성 섬유증; 유육종증; 농부 폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 폐 섬유증, 예컨대 잠재성 섬유화 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 항-신생물 요법의 합병증으로 나타나는 섬유증, 및 만성 감염, 예컨대 결핵 및 아스페르길루스증, 및 다른 진균성 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압; 진해 활성화, 예컨대 기도의 염증성 및 분비성 증상과 관련된 만성 기침, 및 의인성 기침의 치료; 급성 및 만성 비염, 예컨대 약물성 비염 및 혈관운동성 비염; 통년성 및 봄철 알레르기성 비염, 예컨대 신경성 비염 (건초열); 비강 폴립증; 급성 바이러스 감염, 예컨대 통상적인 감기, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 또는 아데노바이러스에 의한 감염; 또는 호산구성 식도염;

<322> 2. 골 및 관절: 이하의 골관절염/관절변형증과 관련되거나 이를 포함하는 관절염 (원발성 및 속발성 모두 포함), 예를 들면 고관절 이형성증; 자궁경부 및 요추 척추염, 및 요통 및 경부 통증; 골다공증; 류마티스성 관절염 및 스틸병(Still's disease); 혈청인자음성 척추관절증, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화된 척추관절증; 패혈증성 관절염 및 다른 감염-관련 관절증, 및 골 장애, 예컨대 결핵 (포츠병 (Potts' disease) 및 폰셋 증후군(Poncet's syndrome) 포함); 급성 및 만성 결정-유도된 활막염, 예컨대 요산염 통풍, 칼륨 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 아파타이트 관련 힘줄, 활액낭 및 활액 염증; 베체트병 (Behcet's disease); 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome); 전신성 경화증 및 한정된 경피증; 전신성 홍반 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화된 결합 조직 질환; 염증성 근병증, 예컨대 피부근염 및 다발성 근염; 측두 관절염; 소아 관절염, 예컨대 특발성 염증성 관절염 (관절 분포 및 관련 증후군에 상관없이 모두 포함), 및 류마티스열 및 그의 전신 합병증; 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 다카야수(Takayasu) 동맥염, 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 결절성 다발성 동맥염, 미세 다발성 동맥염, 및 바이러스 감염, 과민성 반응, 한랭글로불린 및 파라프로테인과 관련된 혈관염; 요통; 가족성 지중해열, 머클-웰즈 증후군 (Muckle-Wells syndrome), 및 가족성 아일랜드 열, 키쿠치병(Kikuchi disease); 약물-유도된 관절통, 건염 및 근병증;

<323> 3. 손상 [예를 들면, 운동 손상] 또는 질환에 의한 근골격 장애의 통증 및 결합 조직 재형성: 관절염 (예를 들면, 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍 또는 결정성 관절병증), 다른 관절 질환 (예컨대, 추간관 변성 또는 측두하악관절 변성), 뼈 재형성 질환 (예컨대, 골다공증, 파켓병(Paget's disease) 또는 골괴사), 다연골염, 경피증, 혼합 결합 조직 장애, 척추관절증 또는 치주 질환 (예컨대, 치주염);

<324> 4. 피부: 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 다른 습진성 피부병, 및 지연형 과민성 반응; 식물 피부염 및 광선피부염; 지루성 피부염, 포진상 피부염, 편평태선, 위축성 경화 태선, 괴저성 농피증, 피부 사르코이드증, 원관상 홍반성 루푸스, 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증다증, 원형 탈모증, 남성형 탈모, 스위트 증후군(Sweet's syndrome), 웨버-크리스찬 증후군 (Weber-Christian syndrome), 다형성 홍반; 봉와직염 (감염성 및 비-감염성 모두 포함); 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 다른 이형성 병소; 약물-유도된 장애, 예컨대 고정 약진;

<325> 5. 눈: 안검염; 결막염, 예컨대 통년성 및 봄철 알레르기성 결막염; 홍채염; 전부 및 후부 포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애; 안염, 예컨대 교감성 안염; 유육종증; 감염, 예컨대 바이러스, 진균 및 박테리아 감염;

<326> 6. 위장관: 설염, 치은염, 치주염; 식도염, 예컨대 역류성 식도염; 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병 (Crohn's disease), 대장염, 예컨대 궤양성 대장염, 직장항문염, 항문 소양증; 소아 지방변증, 과민성 장 증후

군, 및 소화관으로부터 멀리 떨어져 영향을 미칠 수 있는 발-관련 알레르기 (예를 들면, 편두통, 비염 또는 습진);

- <327> 7.       복부: 간염, 예컨대 자가면역, 알콜성 및 바이러스성 간염; 간의 섬유증 및 경변증; 담낭염; 췌장염 (급성 및 만성 모두 포함);
- <328> 8.       비뇨생식기: 신염, 예컨대 간질성 및 사구체 신염; 신장 증후군; 방광염, 예컨대 급성 및 만성 (간질성) 방광염 및 휴너(Hunner) 궤양; 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염 및 난관염; 외음부 질염; 페이로니병(Peyronie's disease); 발기 부전 (남성 및 여성 모두);
- <329> 9.       자가이식 거부반응: 예를 들면, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막의 이식 또는 수혈에 따른 급성 및 만성 자가이식 거부반응; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환;
- <330> 10.       CNS: 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 다른 치매 장애, 예컨대 CJD 및 nvCJD; 아밀로이드증; 다 발성 경화증 및 다른 탈수초성 증후군; 뇌 아테롬성 동맥경화증 및 혈관염; 측두 동맥염; 중증 근무력증; 급성 및 만성 통증 (중추 또는 말초 기원에 상관없이 급성, 간헐성 또는 지속성 통증 모두 포함), 예컨대 내장통, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 비전형적 안면통, 관절통 및 뼈 통증, 암 및 종양 침입으로부터 발생하는 통증, 신경 병증성 통증 증후군, 예컨대 당뇨병성, 후-포진성 및 HIV-관련 신경병증; 신경유육종증; 악성, 감염성 또는 자가면역 과정의 중추 신경계 및 말초 신경계 합병증;
- <331> 11.       다른 자가면역 및 알레르기성 장애, 예컨대 하시모토(Hashimoto) 갑상선염, 그레이브스병(Graves disease), 애디슨병(Addison's disease), 진성 당뇨병, 특발성 혈소판이상 자반병, 호산구성 근막염, 과다-IgE 증후군, 항인지질 증후군;
- <332> 12.       염증성 또는 면역학적 요소와 관련된 다른 장애, 예컨대 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 한센병, 세 자리 증후군(Sezary syndrome) 및 방신생물성 증후군;
- <333> 13.       심혈관: 심장 및 말초 순환에 영향을 미치는 아테롬성 동맥경화증; 심막염; 심근염, 염증성 및 자가면역 심근증, 예컨대 심근성 사르코이드증; 허혈성 재관류 손상; 심내막염, 판막염 및 대동맥염 (감염성, 예를 들면 매독성 포함); 혈관염; 근위 동맥 및 말초 동맥의 장애, 예컨대 정맥염 및 혈전증 (심정맥 혈전증 포함), 및 하지 정맥류의 합병증;
- <334> 14.       종양학: 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양, 및 골수 (백혈병 포함) 및 림프계 증식 계통에 영향을 미치는 악성 종양, 예컨대 호지킨(Hodgkin) 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 통상적인 암의 치료 (전이성 질환 및 종양 재발의 예방 및 치료 포함), 및 방신생물성 증후군; 및
- <335> 15.       위장관: 소아 지방변증, 직장항문염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 미세 대장염, 부정성 대장염, 과민성 장 장애, 과민성 장 증후군, 비-염증성 설사, 및 소화관으로부터 멀리 떨어져 영향을 미칠 수 있는 발-관련 알레르기, 예를 들면, 편두통, 비염 및 습진.
- <336> 따라서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <337> 추가의 측면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- <338> 본 명세서의 내용에서, 용어 "치료"는 또한 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료의" 및 "치료상"도 이와 마찬가지로 간주되어야 한다.
- <339> 예방은 특히 해당 질환 또는 증상의 사전 에피소드를 경험하였거나, 다르게는 해당 질환 또는 증상에 걸릴 위험이 증가한 것으로 생각되는 사람의 치료에 적합할 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 증상이 발생할 위험이 있는 사람은 일반적으로 그 질환 또는 증상의 가족력이 있는 사람 또는 유전자 시험 또는 스크리닝에 의해 특히 질환 또는 증상이 발생하기 쉬운 것으로 확인된 사람을 포함한다.
- <340> 본 발명은 또한 염증성 질환 또는 증상 (가역 폐색성 기도 질환 또는 증상 포함)의 치료 또는 이들에 걸릴 위험의 감소를 필요로 하는 환자에게 치료상 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 또는 증상 (가역 폐색성 기도 질환 또는 증상 포함)을 치료하거나 또는 이들에 걸릴 위험을 감소시키는 방법도 제공한다.

- <341> 특히, 본 발명의 화합물은 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 폐기종, 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 천식 및 비염의 치료에 사용될 수 있다.
- <342> 상기 언급된 치료 용도를 위해, 투여되는 투여량은 또한 사용되는 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 지시된 장애에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 일일 투여량은 흡입되는 경우 체중 1 kg 당 0.05  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 kg 당 100  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )의 범위일 수 있다. 별법으로, 화합물이 경구 투여되는 경우, 본 발명의 화합물의 일일 투여량은 체중 1 kg 당 0.01  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 kg 당 100 mg (mg/kg)의 범위일 수 있다.
- <343> 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 그 자체로 사용될 수 있으나, 일반적으로는 화학식 I의 화합물/염 (활성 성분)을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는, 예를 들면 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.
- <344> 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량% (중량 백분율), 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분 (모든 중량 백분율은 전체 조성물을 기준으로 함)을 포함할 것이다.
- <345> 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <346> 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- <347> 제약 조성물은, 예를 들면 크림, 용액제, 현탁액제, 헵타플루오로알칸 (HFA) 에어로졸 및 건조 분말 제제 (예를 들면, 터부할러(Turbuhaler; 등록상표)로 알려진 흡입 장치 내의 제제)의 형태로 (예를 들면, 피부 또는 폐 및/또는 기도)에 국소 투여하거나; 예를 들면, 정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립 형태의 경구 투여, 용액제 또는 현탁액제 형태의 비경구 투여, 피하 투여, 좌약 형태의 직장 투여 또는 경피 투여에 의해 전신 투여할 수 있다.
- <348> 본 발명의 화합물의 건조 분말 제제 및 가압 HFA 에어로졸은 경구 또는 비강 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입의 경우, 화합물은 바람직하게는 미분된다. 미분된 화합물은 바람직하게는 10  $\mu\text{m}$  미만의 질량 중앙 직경을 가지며, 분산제, 예컨대  $\text{C}_8\text{-C}_{20}$  지방산 또는 이들의 염 (예를 들면, 올레산), 담즙산, 인지질, 알킬 사카라이드, 과플루오르화된 또는 폴리에톡실화된 계면활성제, 또는 다른 제약상 허용되는 분산제의 도움으로 추진제 혼합물에 현탁시킬 수 있다.
- <349> 본 발명의 화합물은 또한 건조 분말 흡입기 수단에 의해 투여될 수 있다. 흡입기는 단일 또는 다중 투여 흡입기일 수 있으며, 호흡 가동 건조 분말 흡입기일 수 있다.
- <350> 한 가지 가능성은 미분된 본 발명의 화합물을 담체 물질, 예를 들어 모노사카라이드, 디사카라이드 또는 폴리사카라이드, 당 알콜 또는 다른 폴리올과 함께 혼합시키는 것이다. 적합한 담체는 당, 예를 들면 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레지토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 및 전분이다. 별법으로, 미분된 화합물을 다른 물질로 코팅할 수 있다. 분말 혼합물은 또한 각각 목적하는 투여량의 활성 화합물을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐에 분산시킬 수 있다.
- <351> 다른 가능성은 미분된 분말을 흡입 절차 동안 파괴되는 구형 물질에 넣는 것이다. 이들 구형체화된 분말을 투여 유닛이 목적하는 투여량을 계량한 후에 환자에게 흡입시키는 다중투여 흡입기 (예를 들면, 터부할러(등록상표)로 알려져 있음)의 약물 저장소에 채울 수 있다. 상기 시스템과 관련하여 활성 성분은 담체 물질과 함께 또는 담체 물질 없이 환자에게 전달된다.
- <352> 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 아주반트 또는 담체, 예를 들면 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들면 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들면 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및/또는 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합한 후에 정제로 압착시킬 수 있다. 코팅된 정제가 필요한 경우, 상기 기재된 바와 같이 제조된 코어를 예를 들면 아라비아 고무, 젤라틴, 활석 및 이산화티타늄을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅할 수 있다. 별법으로, 정제는 쉽게 휘발되는 유기 용매에 용해시킨 적합한 중합체로 코팅할 수 있다.

- <353> 연질 젤라틴 캡슐을 제조하는 경우, 본 발명의 화합물은 예를 들면 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제에 대해 상기 언급된 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 액체 또는 반-고체 제제를 경질 젤라틴 캡슐에 채울 수 있다.
- <354> 경구 적용을 위한 액체 제제는 시럽 또는 현탁액제, 예를 들면 본 발명의 화합물을 함유하는 용액제의 형태(당, 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물로 균형을 이룸)일 수 있다. 임의로는, 상기 액체 제제는 착색제, 향미제, 사카린 및/또는 카르복시메틸셀룰로스(증점제) 또는 당업계에 공지된 다른 부형제를 함유할 수 있다.
- <355> 본 발명의 화합물은 또한 상기 증상을 치료하기 위해 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- <356> 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제가 동시에 또는 순차적으로 투여되거나, 또는 열거된 증상들 중 하나 이상을 치료하기 위해 다른 치료제(들)과의 조합 제제로 투여되는 조합 요법에 관한 것이다.
- <357> 특히, 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 건선, 염증성 장 질환(이들로 한정되지는 않음)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 비-스테로이드성 소염제(이하, NSAID), 예컨대 비-선택적 시클로-옥시게나제 COX-1/COX-2 억제제(국소 또는 전신 적용됨)(예컨대, 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루로비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 메페남산, 인도메타신, 숀다낙, 아자프로파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린); 선택적 COX-2 억제제(예컨대, 멜록시캄, 셀레코시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 루마로콕시브, 파레콕시브 및 에토리콕시브); 시클로-옥시게나제 억제 산화질소 공여자(CINOD); 글루코코르티코스테로이드(국소, 경구, 근육내, 정맥내 또는 관절내 경로로 투여됨); 메토티렉세이트; 레플루노미드; 히드록시클로로퀸; d-페니실라민; 아우라노핀 또는 다른 비경구 또는 경구 금 제제; 진통제; 디아세레인; 관절내 요법, 예컨대 히알루론산 유도체; 및 영양 보충제, 예컨대 글루코사민과 같은 제제와 조합할 수 있다.
- <358> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 사이토킨 또는 사이토킨 기능의 효능제 또는 길항제(SOS 시스템의 조절제와 같은 사이토킨 신호전달 경로에서 작용하는 제제 포함), 예컨대 알파-인터페론, 베타-인터페론 및 감마-인터페론; 인슐린-유사 성장 인자 제I형(IGF-1); 인터루킨(IL), 예컨대 IL1 내지 IL17, 및 인터루킨 길항제 또는 억제제, 예컨대 아나킨라(anakinra); 종양 괴사 인자 알파(TNF- $\alpha$ ) 억제제, 예컨대 항-TNF 모노클로날 항체(예를 들면, 인플릭시맵, 아달리무맵 및 CDP-870) 및 TNF 수용체 길항제, 예컨대 이뮤노글로불린 분자(예컨대, 이타너셉트(etanercept)) 및 저분자량 제제, 예컨대 펜톡시필린의 조합물에 관한 것이다.
- <359> 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 모노클로날 항체 표적화 B-림프구(예컨대, CD20(리툭시맵), MRA-aIL16R) 또는 T-림프구(CTLA4-Ig, HuMax IL-15)의 조합물에 관한 것이다.
- <360> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 케모카인 수용체 기능 조절제, 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11(C-C 부류의 경우); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5(C-X-C 부류의 경우) 및 CX<sub>3</sub>CR1(C-X<sub>3</sub>-C 부류의 경우)의 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- <361> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나제 뿐만 아니라 아그레카나제; 특히 콜라게나제-1(MMP-1), 콜라게나제-2(MMP-8), 콜라게나제-3(MMP-13), 스트로멜리신-1(MMP-3), 스트로멜리신-2(MMP-10) 및 스트로멜리신-3(MMP-11) 및 MMP-9 및 MMP-12(독시사이클린과 같은 제제 포함)의 조합물에 관한 것이다.
- <362> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제(5-L0) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질(FLAP) 길항제, 예컨대 질레우톤; ABT-761; 펜레우톤; 테폭살린; 애보트(Abbott)-79175; 애보트-85761; N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존; 메톡시테트라히드로피란, 예컨대 제네카(Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물, 예컨대 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예컨대 L-746,530; 또는 인돌 또는 퀴놀린 화합물, 예컨대 MK-591, MK-886 및 BAY x1005의 조합물에 관한 것이다.
- <363> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 페노티아진-3-1, 예컨대 L-651,392; 아미디노 화합물, 예컨대 CGS-25019c; 벤즈옥살라민, 예컨대 온타졸라스트; 벤젠카르복스이미다미드, 예컨대 BIIL



284/260; 및 자피르루카스트, 아브루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x7195와 같은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 류코트리엔 (LT) B4, LTC4, LTD4 및 LTE4에 대한 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.

- <364> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 예컨대 메틸크산타닌 (테오필린 및 아미노필린 포함); 선택적 PDE 동질효소 억제제, 예컨대 PDE4 억제제 (이소형 PDE4D의 억제제) 또는 PDE5 억제제의 조합물에 관한 것이다.
- <365> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 히스타민 제1형 수용체 길항제, 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 시클리진 또는 미졸라스틴 (경구, 국소 또는 비경구 적용됨)의 조합물에 관한 것이다.
- <366> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 양성자 펌프 억제제 (예컨대, 오메프라졸) 또는 위보호성 히스타민 제2형 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- <367> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 히스타민 제4형 수용체의 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- <368> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 알파-1/알파-2 아드레날린 수용체 효능제, 혈관수축 교감신경흥분제, 예컨대 프로필렉세딘, 페닐에프린, 페닐프로판올라민, 에페드린, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 자일로메타졸린 히드로클로라이드, 트라마졸린 히드로클로라이드 또는 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드의 조합물에 관한 것이다.
- <369> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 콜린억제제, 예컨대 무스카린 작용성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제, 예컨대 아트로핀, 히오신, 글리코피롤레이트, 이프라트로핀 브로마이드, 티오토로핀 브로마이드, 옥시트로핀 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀의 조합물에 관한 것이다.
- <370> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 크로몬, 예컨대 나트륨 크로모글리케이트 또는 네도크로밀 나트륨의 조합물에 관한 것이다.
- <371> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 글루코코르티코이드, 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타존 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루니카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트의 조합물에 관한 것이다.
- <372> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 핵 호르몬 수용체, 예컨대 PPAR을 조절하는 제제의 조합물에 관한 것이다.
- <373> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 이뮤노글로불린 (Ig) 또는 Ig 제제, 또는 Ig 기능을 조절하는 길항제 또는 항체, 예컨대 항-IgE (예를 들면, 아말리주맙)의 조합물에 관한 것이다.
- <374> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 전신 또는 국소-적용 소염제, 예컨대 탈리도미드 또는 그의 유도체, 레티노이드, 디트라놀 또는 칼시포트리올의 조합물에 관한 것이다.
- <375> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 술파살라진, 메살라진, 발살라지드 및 올살라진과 같은 술파피리딘 및 아미노살리실레이트의 조합물; 및 면역조절제, 예컨대 티오펜린, 및 코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드의 조합물에 관한 것이다.
- <376> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 항박테리아제, 예컨대 페니실린 유도체, 테트라사이클린, 마크롤리드, 베타-락탐, 플루오로퀴놀론, 메트로니다졸, 흡입용 아미노글리코시드; 항바이러스제, 예컨대 아시클로비르, 팜시클로비르, 발라시클로비르, 강시클로비르, 시도포비르, 아만타딘, 리만타딘, 리바비린, 자나마비르 및 오셀타마비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르; 뉴클레오시드 역 전사효소 억제제, 예컨대 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈 또는 지도부딘; 또는 비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제, 예컨대 네비라핀 또는 에파비렌즈의 조합물에 관한 것이다.
- <377> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 심혈관 제제, 예컨대 칼슘 채널 차단제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신-2 수용체 길항제; 지질 저하제, 예컨대 스타틴 또는 피브레이트; 혈액 세포 형상 조절제, 예컨대 펜톡시필린; 혈전용해제 또는 항응고제,

예컨대 혈소판 응집 억제제의 조합물에 관한 것이다.

- <378> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 CNS 제제, 예컨대 항우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예컨대, 데프레닐, L-도파, 로피니롤, 프라미펙솔, MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마르, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 또는 뉴런성 산화질소 신타제의 억제제), 또는 항-알츠하이머 약물, 예컨대 도네페질, 리바스티그민, 타크린, COX-2 억제제, 프로펜토피린 또는 메트리포네이트의 조합물에 관한 것이다.
- <379> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 중앙 또는 말초-작용 진통제 (예를 들면, 오피오이드 또는 그의 유사체), 카르바마제핀, 페니토인, 나트륨 발프로에이트, 아미트립틸린 또는 다른 항우울제, 파라세타몰 또는 비-스테로이드성 소염제와 같은 급성 또는 만성 통증 치료용 제제의 조합물에 관한 것이다.
- <380> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 리그노카인 또는 그의 유도체와 같은 비경구 또는 국소-적용되는 (흡입 포함) 국부 마취제의 조합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 칼록시펜과 같은 호르몬 제제 또는 알렌드로네이트와 같은 바이포스포네이트를 비롯한 항-골다공증 제제와 함께 사용될 수 있다.
- <381> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과, (i) 트립타제 억제제; (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (iii) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (iv) IMPDH 억제제; (v) 부착 분자 억제제 (VLA-4 길항제 포함); (vi) 카텝신; (vii) 키나제 억제제, 예컨대 티로신 키나제 억제제 (예컨대, Btk, Itk, Jak3 또는 MAP, 예를 들면 게피티닙(Gefitinib) 또는 이마티닙(Imatinib) 메실레이트), 세린/트레오닌 키나제 (예컨대, MAP 키나제, 예컨대 p38, JNK, 단백질 키나제 A, B 또는 C, 또는 IKK의 억제제), 또는 세포 주기 조절과 관련된 키나제 (예컨대, 사이클린(cyclin) 의존성 키나제); (viii) 글루코스-6 포스페이트 데히드로게나제 억제제; (ix) 키닌(kinin)-B.sub1.- 또는 B.sub2.-수용체 길항제; (x) 항-통풍제, 예를 들면 콜히친; (xi) 크산틴 옥시다제 억제제, 예를 들면 알로푸리놀; (xii) 요산배설촉진제, 예를 들면 프로베네시드, 숄핀피라존 또는 벤즈브로마론; (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제; (xiv) 형질전환 성장 인자 (TGFβ); (xv) 혈소판-유래의 성장 인자 (PDGF); (xvi) 섬유아세포 성장 인자, 예를 들면 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); (xvii) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (xviii) 캡사이신 크립; (xix) 타치키닌 NK.sub1. 또는 NK.sub3. 수용체 길항제, 예컨대 NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 또는 D-4418; (xx) 엘라스타제 억제제, 예컨대 UT-77 또는 ZD-0892; (xxi) TNF-알파 전환 효소 억제제 (TACE); (xxii) 유도된 산화질소 신타제 (iNOS) 억제제; (xxiii) TH2 세포에서 발현되는 화학주성물질 수용체-상동성 분자 (예컨대, CRTH2 길항제); (xxiv) P38의 억제제; (xxv) Toll-유사 수용체 (TLR)의 기능을 조절하는 제제, (xxvi) 퓨린 작용성 수용체의 활성을 조절하는 제제, 예컨대 P2X7; (xxvii) 전사 인자 활성화의 억제제, 예컨대 NFκB, API 또는 STATS; 또는 (xxviii) 글루코코르티코이드 수용체 (GR-수용체) 효능제의 조합물에 관한 것이다.
- <382> 추가의 측면에서, 본 발명은
- <383> 화학식 I의 화합물, 및
- <384> · 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 (GR-수용체) 효능제;
- <385> · 이소형 PDE4D의 억제제를 포함하는 PDE4 억제제;
- <386> · 무스카린 작용성 수용체 길항제 (예를 들면, M1, M2 또는 M3 길항제, 예컨대 선택적 M3 길항제), 예컨대 이프라트로프 브로마이드, 티오토로프 브로마이드, 옥시트로프 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀;
- <387> · 케모카인 수용체 기능 조절제 (예컨대, CCR1 수용체 길항제); 또는
- <388> · p38 키나제 기능 억제제
- <389> 를 포함하는 목록으로부터 선택된 하나 이상의 제제의 조합물 (예를 들면, COPD, 천식 또는 알레르기성 비염 치료용)을 제공한다.
- <390> 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 기존의 암 치료용 치료제와 함께 사용될 수 있으며, 예를 들어 적합한 제제로는
- <391> (i) 의학적 암연구에 사용되는 것과 같은 항증식/항신생물성 약물 또는 이들의 조합물, 예컨대 알킬화제 (예를 들면, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로르암부실, 부술판 또는 닛트

로소우레아); 항대사물질 (예를 들면, 안티폴레이트, 예컨대 5-플루오로우라실 또는 테가푸르와 같은 플루오로 피리미딘, 칼티트렉세이트, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 겐시타빈 또는 파클리탁셀); 항종양 항생제 (예를 들면, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 또는 미트라마이신); 항유사분열 제제 (예를 들면, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 또는 비노렐빈, 또는 탁소이드, 예컨대 탁솔 또는 탁소테 레); 또는 토포이소머라제 억제제 (예를 들면, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 암사크린, 토포데칸 또는 캄프토테신);

<392> (ii) 세포 증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들면, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜 또는 요 오드옥시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들면, 폴베스트란트), 항안드로겐 (예를 들면, 비칼루타미 드, 플루타미드, 닐루타미드 또는 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예를 들면, 고세렐 린, 류프로렐린 또는 부세릴린), 프로게스테론 (예를 들면, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들면, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 또는 엑세메스탄) 또는 5 $\alpha$ -리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;

<393> (iii) 암 세포 침입을 억제하는 제제 (예를 들면, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제 또는 유로키 나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능 억제제);

<394> (iv) 성장 인자 기능 억제제, 예를 들면: 성장 인자 항체 (예를 들면, 항-erbB2 항체 트라스투주맙, 또는 항-erbB1 항체 세툽시맙 [C225]), 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나 제 억제제, 상피 성장 인자 부류의 억제제 (예를 들면, EGFR 부류 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티닙, OSI-774) 또는 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로 페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 혈소판-유래의 성장 인자 부류의 억제제 또는 간 세포 성장 인자 부류의 억제제;

<395> (v) 항혈관신생 제제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 제제 (예를 들면, 항-혈관 내피 세포 성 장 인자 항체 베바시주맙, WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 또는 WO 98/13354에 개시된 화합물), 또는 다른 메카니즘으로 작용하는 화합물 (예를 들면, 리노미드, 인테그린  $\alpha v \beta 3$  기능 억제제 또는 안지오테스틴);

<396> (vi) 혈관 손상 제제, 예컨대 콤프레타스타틴 A4, 또는 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 또는 WO 02/08213에 개시된 화합물;

<397> (vii) 안티센스 요법에 사용되는 제제, 예를 들면 상기 열거된 표적 중 어느 하나에 대해 지시된 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;

<398> (viii) 유전자 요법 접근법에 사용되는 제제, 예를 들면 비정상적인 유전자, 예컨대 비정상적인 p53 또는 비정 상적인 BRCA1 또는 BRCA2를 교체하는 접근법, GDEPT (유전자-지시된 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 시토 신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 접근법, 및 화학요법 또는 방사 선요법에 대한 환자 허용성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법; 또는

<399> (ix) 면역요법 접근법에 사용되는 제제, 예를 들면 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 사이토킨으로의 형질감 염, T-세포 아네르기(anergy)를 감소시키는 접근법, 사이토킨-형질감염된 수지상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토킨-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-이디오타입(idiotypic) 항 체를 사용하는 접근법에 사용되는 제제가 있다.

## 실시예

<400> 이제 본 발명을 하기 예시적 실시예를 참고로 하여 보다 상세하게 설명할 것이다.

<401> 일반적 방법

<402>  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 베리언 이노바(Varian Inova) 400 MHz 또는 베리언 머큐리-VX(Varian Mercury-VX) 300 MHz 기기 상에서 기록하였다. 클로로포름- $d$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm), 디메틸설폭시드- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm), 아세토니트릴- $d_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.95 ppm) 또는 메탄올- $d_4$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.31 ppm)의 중앙 피크를 내부 참조 기준으로 사용하였다. 실리카 겔 (0.040-0.063 mm, 머크(Merck))을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 달리 언급되지 않는 한, 출발

물질은 상업적으로 입수가가능하였다. 모든 용매 및 시판되는 시약은 실험실 등급의 것으로, 입수한대로 사용하였다.

<403> LC/MS 분석에 다음과 같은 방법을 이용하였다:

<404> 인스트루먼트 아질런트(Instrument Agilent) 1100; 컬럼 워터스 시메트리(Column Waters Symmetry) 2.1×30 mm; 질량 APCI; 유속 0.7 ml/분; 파장 254 nm; 용매 A: 물 + 0.1% TFA; 용매 B: 아세토니트릴 + 0.1% TFA; 구배 15-95%/B (8 분), 95% B (1 분).

<405> 분석용 크로마토그래피는 시메트리 C<sub>18</sub>-컬럼 (2.1×30 mm; 입자 크기: 3.5 μm; 이동상: 아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산; 구배: 5%→95% 아세토니트릴; 8분; 유속: 0.7 ml/분) 상에서 수행하였다.

<406> 실시예에 사용된 약어 또는 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

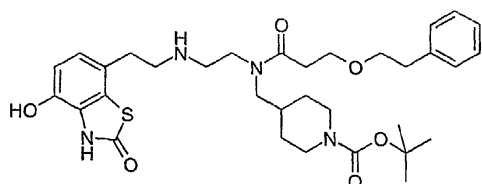
<407> SCX: 술폰산 흡착제를 사용하는 고상 추출

<408> HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

<409> DMF: N,N-디메틸포름아미드

<410> 실시예 1

<411> tert-부틸 4-((2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



<412>

<413> a) tert-부틸 4-((2-히드록시에틸)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

<414> tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.3 g)를 디클로로메탄 (50 ml)에 용해시키고, 피리딘 염 클로로코로메이트 (6.46 g)를 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트/헥산 (1/3)으로 용출하는 실리카의 얇은 베드를 통해 여과하였다. 생성된 알데히드를 에탄올 (20 mL)에 용해시키고, 에탄올 아민 (2.44 g)을 탄소상 10% 팔라듐 (Pd) (100 mg)과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 bar에서 24 시간 동안 수소화시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 메탄올로 용출하는 SCX 카트리지를 통과시켰다. 생성물을 메탄올 중 7N 암모니아로 용출하여 부제 화합물 (4.2 g)을 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.12 (q, 2H).

<415>

<416> b) tert-부틸 4-((2-히드록시에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)-메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

<417> 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-페닐에톡시)프로파노에이트 (WO 93/23385에 기재된 바와 같이 제조함, 0.39 g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (2 g)를 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 이를 디클로로메탄 (10 mL) 중 4-[(2-히드록시-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.516 g) 및 트리에틸아민 (0.505 g)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 2N 염산으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 부제 화합물을 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.32 - 7.17 (m, 5H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 5H), 1.92 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 2H)

<418>

<419> c) tert-부틸 4-((2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)[3-(2-페닐



에톡시)프로파노일]아미노}메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

<420>

디클로로메탄 (10 mL) 중 디메틸 술폭시드 (0.22 g)의 용액을 -60 °C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.351 g)를 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 4-((2-히드록시에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노}-메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 1b), 0.8 g)의 용액을 첨가하고, 반응물을 15 분 더 교반하였다. 트리에틸아민 (0.466 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후에, 2M 염산에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤티아졸-2(3H)-온 히드로브로마이드 (문헌 [Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642]에 개략된 절차에 따라 제조함, 0.536 g)를 아세트산 (0.1 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.1453 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (5-10%)에서 메탄올 중 0.7N 암모니아로 용출하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.75 g)을 오일로 수득하였다.

m/e 627 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 4H), 2.90 (t, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.64 (t, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.06 (m, 2H).

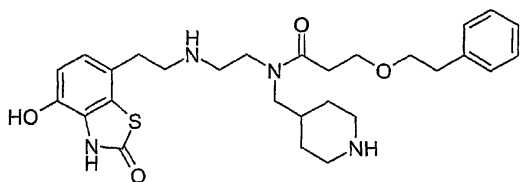
<421>

<422>

실시예 2

<423>

N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 메틸-프로피온아מיד



<424>

<425>

디클로로메탄 (2 mL) 중 4-[[{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-(3-페네틸옥시-프로피오닐)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1, 0.2 g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 후에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 0.2% 트리플루오로아세트산 중 5%→95% 아세토니트릴로 용출하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 1,4-디옥산 중 4N 염화수소를 첨가한 메탄올에 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄하고, 에테르를 따라 버리고, 추가로 농축시켜 표제 화합물 (0.13 g)을 흡습성 고체로 수득하였다.

m/e 527 (M+H)<sup>+</sup>

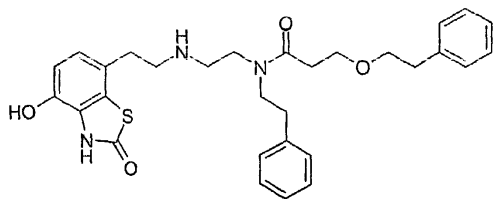
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.77 (d, 1H), 10.14 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 7H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 3H), 2.61 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H).

<426>

<427>

실시예 3

<428> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드



<429>

<430> a) N-(2,2-디에틸옥시에틸)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드

<431> 3-페네틸옥시프로판산 (0.34 g)을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고, 상온에서 옥살릴 클로라이드 (0.32 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 공비처리하였다. 수집한 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 상온에서 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시킨 2,2-디에톡시-N-페네틸-에탄아민 (0.41 g) 및 트리에틸아민 (0.6 mL)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)에 녹이고, 물 (2×25 mL)로 세척하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.53 g)을 점성 오일로 수득하였다.

m/e 414.0 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.13 (m, 10H), 4.66 & 4.48 (t, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 12H), 2.94 - 2.81 (m, 4H), 2.67 & 2.45 (t, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H).

<432>

<433> b) N-(2-옥소에틸)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드

<434> N-(2,2-디에틸옥시에틸)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 3a), 0.23 g)를 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 상온에서 진한 염산 (1.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)에 붓고, 물 (2×20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.13 g)을 점성 오일로 수득하였다.

m/e 340.0 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 10H), 3.92 (s, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 6H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.53 & 2.40 (t, 2H).

<435>

<436> c) N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드

<437> N-(2-옥소에틸)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 3b), 0.13 g)를 메탄올 (6 mL)에 용해시키고, 상온에서 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로브로마이드 (0.1 g), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.014 g), 아세트산 (3 방울) 및 물 (10 방울)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 암모니아 (메탄올 중 7N, 5 방울)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 수집한 잔류물을 역상 HPLC ("엑스테라"(Xterra; 상표명) 컬럼 상에서의 0.2% 트리플루오로아세트산:아세토니트릴 75:05 구매 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 고체와 같은 유리질로 수득하였다.

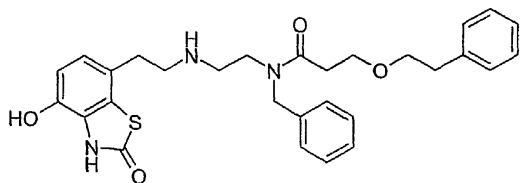
m/e 534 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDOD<sub>3</sub>) δ 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 8H), 3.09 (bs, 4H), 2.80-2.75 (m, 6H), 2.47 - 2.42 (m, 2H).

<438>

<439> 실시예 4

<440> N-벤질-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-프로판아미드



<441>

<442> a) N-벤질-N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드

<443> 3-페네틸옥시프로판산 (0.4 g)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 상온에서 옥살릴 클로라이드 (0.35 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (3×10 mL)으로 공비처리하였다. 수집한 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 상온에서 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시킨 N-벤질-2,2-디에톡시-에탄아민 (0.47 g) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (0.6 mL)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)에 붓고, 물 (2×25 mL)로 세척하고, 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.62 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  400.4 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.13 (m, 10H), 4.70 (d, 2H), 4.63 & 4.44 (t, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 10H), 2.88 – 2.86 (m, 2H), 2.76 & 2.61 (t, 2H), 1.22 – 1.16 (m, 6H).

<444>

<445> b) N-벤질-N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드

<446> N-벤질-N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시에 4a), 0.3 g)를 무수 디옥산 (7 mL)에 용해시키고, 상온에서 진한 염산 (2 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)에 붓고, 물 (2×20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.19 g)을 점성 오일로 수득하였다.

$m/e$  326 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.17 (m, 10H), 4.59 & 4.65 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.70 (용매와의 피크, m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.75 & 2.62 (t, 2H),

<447>

<448> c) N-벤질-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-프로판아미드

<449> N-벤질-N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시에 4b), 0.19 g)를 메탄올 (8 mL)에 용해시키고, 상온에서 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로브로마이드 (0.14 g), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.022 g), 아세트산 (5 방울) 및 물 (20 방울)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 암모니아 (메탄올 중 7N, 5 방울)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 수집한 잔류물을 메탄올 (2 mL)에 용해시키고, 역상 HPLC ("엑스테라" (상표명) 컬럼 상에서의 0.2% 트리플루오로아세트산:아세트니트릴 75:05 구배 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

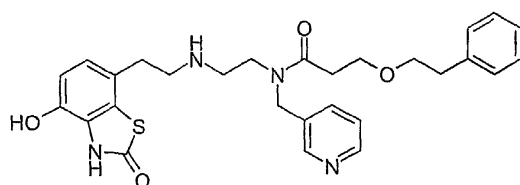
$m/e$  534 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.15 (m, 10H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 – 3.62 (m, 6H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.96 – 2.84 (m, 4H), 2.71 & 2.54 (t, 2H).

<450>

<451> 실시예 5

<452> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드



<453>

<454> a) N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드

<455> 3-페네틸옥시프로판산 (0.15 g)을 디클로로메탄 (4 mL)에 용해시키고, 상온에서 옥살릴 클로라이드 (0.13 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (3×4 mL)으로 공비처리하였다. 수집한 잔류물을 디클로로메탄 (4 mL)에 용해시키고, 상온에서 디클로로메탄 (3 mL)에 용해시킨 2,2-디에톡시-N-(3-피리딜메틸)에탄아민 (0.17 g) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (0.25 mL)의 교반된 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)에 붓고, 물 (2×15 mL)로 세척하고, 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.2 g)을 점성 오일로 수득하였다.

m/e 401.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 – 8.46 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 6H), 4.72

(s, 2H), 4.62 & 4.50 (t, 1H), 3.84 – 3.34 (m, 10H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.76 – 2.72 & 2.62

– 2.58 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 6H).

<456>

<457> b) N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드

<458> N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드 (실시예 5a), 0.086 g)를 무수 디옥산 (3 mL)에 용해시키고, 상온에서 진한 염산 (0.6 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)에 붓고, 포화 중탄산나트륨으로 염기화시켰다. 유기층을 분리하고, 물 (2×10 mL)로 세척하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

m/e 327.3 (M+H)<sup>+</sup>

<459>

<460> c) N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드

<461> N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-(3-피리딜메틸)프로판아미드 (실시예 5b), 0.04 g)를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 상온에서 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤티아졸-2(3H)-온 히드로브로마이드 (0.03 g), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.005 g), 아세트산 (3 방울) 및 물 (8 방울)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 암모니아 (메탄올 중 7N, 5 방울)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 수집한 잔류물을 역상 HPLC ("엑스텔라" (상표명) 컬럼 상에서의 0.2% 트리플루오로아세트산:아세토니트릴 75:05 구배 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

m/e 521.2 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (bs, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.24 – 7.22 (m,

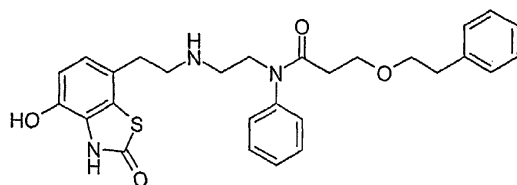
5H), 6.87 – 6.85 (m, 1H), 6.79 – 6.76 (m, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.72 – 3.63 (4H, H<sub>2</sub>O 하의

피크), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 2.87 – 2.81 (m, 4H), 2.67 (bs, 2H).

<462>

<463> 실시예 6

<464> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드



<465>

<466> a) N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드

<467> 3-페네틸옥시프로판산 (0.25 g)을 디클로로메탄 (8 mL)에 용해시키고, 상온에서 옥살릴 클로라이드 (0.22 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (3×8 mL)으로 공비처리하였다. 수집한 잔류물을 디클로로메탄 (8 mL)에

용해시키고, 상온에서 디클로로메탄 (4 mL)에 용해시킨 N-(2,2-디에톡시에틸)아닐린 (0.27 g) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (0.4 mL)의 교반된 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)에 붓고, 물 (2×25 mL)로 세척하고, 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수집한 잔류물을 1:6 에틸아세테이트:이소-헥산으로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (0.18 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  386.4 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.17 (m, 10H), 4.79 (t, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.16 (t, 6H).

b) N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드

N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드 (실시예 6a), 0.11 g)를 무수 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 진한 염산 (0.3 mL)을 교반된 용액에 0 °C에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)에 붓고, 물 (2×10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.07 g)을 점성 오일로 수득하였다.

$m/e$  312.5 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (s, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.43 (t, 2H).

c) N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드

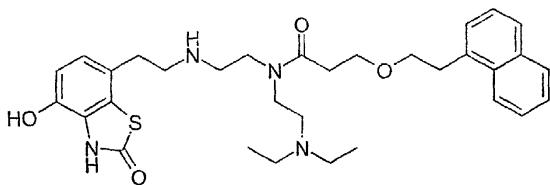
N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-페닐-프로판아미드 (실시예 6b), 0.06 g)를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 상온에서 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로브로마이드 (0.047 g), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.005 g), 아세트산 (3 방울) 및 물 (15 방울)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 암모니아 (메탄올 중 7N, 5 방울)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 수집한 잔류물을 역상 HPLC ("엑스테라" (상표명) 컬럼 상에서의 0.2% 암모니아:아세트오니트릴 95:05 구배 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 고체로 수득하였다.

$m/e$  506.5 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.07 (m, 7H), 6.81(d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 4H), 2.72 – 2.69 (m, 4H), 2.22 (t, 2H).

실시예 7

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드



a) tert-부틸 3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판노에이트

1-나프탈렌 에탄올 (10 g)을 벤질트리메틸암모늄 수산화물 (트리톤 B(Triton B; 등록상표), 메탄올 중 40% 용액 0.9 mL)로 처리하고, 생성된 혼합물을 진공하에 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, tert-부틸 아크릴레이트 (8.19 g)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이후에, 조 혼합물을 산화알루미늄 (30 g)에 흡착시키고, 디에틸에테르 (200 mL)로 용출하였다. 유기물을 농축시켜 조 물질 (16.6 g)을 수득하였으며, 이를 1:8의 디에틸에테르:헥산으로 용출하는 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (12.83 g)을 수득하였다.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

<480>

b) 3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판산

<481>

tert-부틸 3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로파노에이트 (실시에 7a), 6.19 g)를 디클로로메탄 (30 mL)에 녹이고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 트리플루오로아세트산을 1 mL 더 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2M 수산화나트륨 용액 (30 mL)에 녹이고, 에테르 (2×20 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성층을 산성화시키고 (1M 염산 사용), 에테르 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 부제 화합물 (5.66 g)을 맑은 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (bm, 4H), 3.39 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H).

<483>

c) N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]-프로판아미드

<484>

옥살릴 클로라이드 (0.33 g)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판산 (실시에 7b), 0.53 g)의 용액에 적가하고, 디메틸포름아미드 (1 방울)를 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (10 mL)에 다시 용해시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(2-디에틸아미노에틸아미노)에탄올 (0.35 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.56 g)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 희석하고 (디클로로메탄, 50 mL), 물 (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 (0.91 g)을 수득하였으며, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5-7% 메탄올로 용출함)에 의해 정제하여 부제 화합물 0.63 g을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1+1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H).

<486>

d) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드

<487>

디클로로메탄 (1 mL) 중 디메틸술폭시드 (0.097 g)의 용액을 -78 °C에서 디클로로메탄 (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.079 g)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (1 mL + 1 mL 세척) 중 N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]-프로판아미드 (0.22 g)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분 더 교반하였다. 트리에틸아민 (0.29 g)을 첨가하고, 반응물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하고, 이후에 혼합물을 희석하고 (디클로로메탄 30 mL), 유기물을 중탄산나트륨 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 부제 화합물 (0.21 g)을 수득하였다.

<488>

조 생성물을 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로클로라이드 (문헌 [Organic Process Research & Development 2004, 8(4), 628-642]에 개략된 절차에 따라 제조함; 0.131 g)를 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.1 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.020 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 디클로로메탄 중 5%-7% 메탄올, 1% 암모니아로 용출하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 단리된 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 4N 염화수소로 처리하고, 농축시켰다. 수득한 유성 잔류물을 에테르로 분쇄한 후에 에테르를 따라 버리고, 이를 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.089 g)로 수득하였다.

<489>

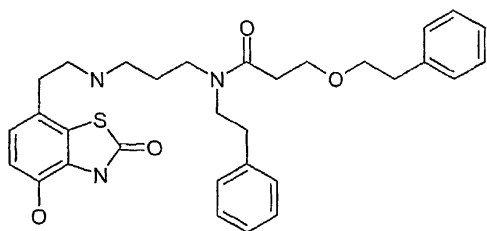
m/e 579 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전이성질체 혼합물) δ 8.03 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.47 (d, 1/2H), 6.40 (d, 1/2H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.79 및 2.73 (2xt, 2H), 2.68-2.57 (m, 6H), 2.52-2.47 (m, 4H), 0.98 및 1.02 (2xt, 6H).

<490>

<491> 실시예 8

<492> N-(3-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}프로필)-3-(2-페닐에톡시)-N-(2-페닐에틸)프로판아미드



<493>

<494> a) 3,3-디에톡시-N-페네틸-프로판-1-아민

<495> 에탄올 (10 mL)에 용해시킨 3,3-디에톡시프로판-1-아민 (0.20 g)을 2-페닐아세트알데히드 (0.163 g) 및 아세트산 (0.02 mL)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.051 g)로 처리하였다. 14 시간 후에, 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL)에 녹이고, 포화 중탄산나트륨 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 조질의 부제 화합물 샘플 (0.33 g)을 수득하였다.

<496> b) N-(3,3-디에톡시프로필)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드

<497> 옥살릴 클로라이드 (0.078 g)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 3-페네틸옥시프로판산 (0.10 g)의 용액에 적가하고, 디메틸 포름아미드 (1 방울)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (10 mL)에 다시 용해시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 조질의 3,3-디에톡시-N-페네틸-프로판-1-아민 (실시예 8a)에 기재된 바와 같이 제조함, 0.33 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.37 g)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 희석하고 (디클로로메탄, 50 mL), 물 (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 (0.32 g)을 수득하였다. 나중 생성물을 메탄올 (100 mL)로 용출하는 SCX 수지의 플러그를 통과시켜 정제하여 부제 화합물을 맑은 오일 (0.127 g)로 수득하였다.

<498> c) N-(3-옥소프로필)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드

<499> 디옥산 (10 mL) 중 N-(3,3-디에톡시프로필)-N-페네틸-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 8b), 0.127 g)의 용액을 진한 염산 (1 mL)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이 시간 이후에, 용액을 희석하고 (디클로로메탄 30 mL), 물 (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조질의 알데히드 생성물 (0.13 g)을 수득하였으며, 이를 즉시 사용하였다. 조 알데히드를 메탄올 (20 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드로클로라이드 (0.078 g)를 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.1 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.012 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)에 녹이고, 물 (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 중 5% 메탄올, 1% 암모니아로 용출하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.078 g)로 수득하였다.

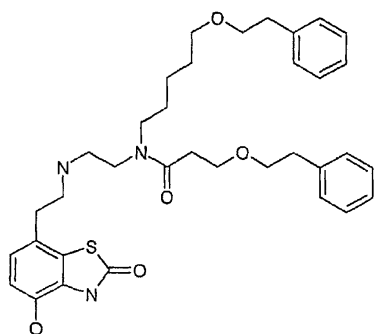
m/e 548 (M+H<sup>+</sup>, 100%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 회전이성질체 혼합물, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 - 7.10 (m, 10H), 6.75 (d, 1/3H), 6.69 (d, 2/3H), 6.61 (d, 1/3H), 6.48 (d, 2/3H), 3.79 - 3.39 (m, 10H), 3.16 (t, 1/2H), 2.93 - 2.79 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.41 (t, 1+1/2H), 1.74 (t, 1+1/2H), 1.64 (t, 1/2H).

<500>

<501> 실시예 9

<502> N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드



<503>

<504>

a) N-(2,2-디에톡시에틸)-5-페네틸옥시-펜탄-1-아민

<505>

2-(5-브로모펜톡시)에틸벤젠 (1.5 g)을 에탄올 (30 mL)에 용해시키고, 실온에서 2,2-디에톡시에틸아민 (0.86 g) 및 디이소프로필에틸아민 (1.8 mL)으로 처리하였다. 반응물을 78 °C에서 48 시간 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트 (10 mL)에 붓고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 부제 화합물 (0.2 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  324.5  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.18 (m, 5H), 4.60 (t, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 3.44 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.22 (t, 6H).

<506>

<507>

b) N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드

<508>

3-페네틸옥시프로판산 (0.1 g)을 디클로로메탄 (3 mL)에 용해시키고, 실온에서 옥살릴 클로라이드 (0.09 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (2×3 mL)으로 공비처리하였다. 수집한 잔류물을 디클로로메탄 (3 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시킨 N-(2,2-디에톡시에틸)-5-페네틸옥시-펜탄-1-아민 (실시예 9a), 0.17 g) 및 디이소프로필아민 (0.16 mL)의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반한 후에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)에 녹이고, 물 (2×15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.2 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  500.5  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 회전 이성질체 존재)  $\delta$  7.28 – 7.19 (m, 10H), 4.65 & 4.55 (t, 1H), 3.80 – 3.35 (m, 16H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.67 & 2.59 (t, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 4H), 1.28 – 1.18 (m, 8H).

<509>

<510>

c) N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드

<511>

N-(2,2-디에톡시에틸)-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드 (실시예 9b), 0.18 g)를 무수 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 실온에서 진한 염산 (5 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (10 mL)에 붓고, 물 (2×10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.12 g)을 점성 오일로 수득하였다.

$m/e$  424.5  $[M-H]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 회전 이성질체 존재)  $\delta$  9.46 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.18 (m, 5H), 3.98 (s, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 6H), 3.42 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.89 – 2.85 (t, 4H), 2.65 & 2.40 (t, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 4H), 1.34 – 1.25 (m, 2H).

<512>

<513>

d) N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드

<514>

N-(2-옥소에틸)-3-페네틸옥시-N-(5-페네틸옥시펜틸)프로판아미드 (실시예 9c), 0.12 g)를 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드록클로라이드 (0.32 g), 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.3 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후에 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.01 g)



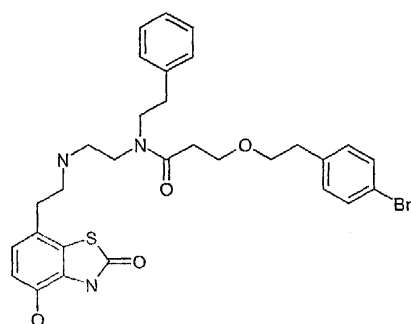
를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (5 mL)에 녹이고, 실리카 겔에 흡착시켰다. 생성물을 디클로로메탄 중 1% 암모니아, 5% 메탄올로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수집한 분획을 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고, 디옥산 (0.2 mL) 중 4N 염화수소로 처리하였다. 혼합물을 격렬하게 교반하고, 농축시켰다. 생성된 고무를 디클로로메탄 (3×5 mL)으로 공비처리하여 표제 화합물 (0.13 g)을 백색 고체로 수득하였다.

$m/e$  620.5  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24–7.17 (m, 10H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.64–3.60 (m, 6H), 3.44 (t, 2H), 3.32–3.29 (m, 2H), 3.21–3.15 (m, 4H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.83–2.81 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 1.60–1.52 (m, 4H), 1.37–1.26 (m, 2H).

실시예 10

3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-프로판아미드



a) tert-부틸 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]프로판노에이트

2-(4-브로모페닐)에탄올 (5 g)을 벤질트리메틸암모늄 수산화물 (트리톤 B; 등록상표) (0.3 mL)로 처리하고, 생성된 혼합물을 진공하에 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, t-부틸 아크릴레이트 (3.5 g)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르 (75 mL)로 용출하는 산화알루미늄 (15 g)을 통해 여과하였다. 수집한 여과물을 농축시키고, 에틸아세테이트:이소-헥산 (1:8)으로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (5.42 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  271.3  $[M+H-tBu]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.68–3.61 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

b) 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]프로판산

tert-부틸 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]프로판노에이트 (실시예 10a), 1.0 g)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에 진공하에 농축시키고, 디클로로메탄 (2×10 mL)으로 공비처리하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고, 1M 수산화나트륨 (20 mL)으로 추출하였다. 염기성층을 디클로로메탄 (20 mL)으로 세척한 후에 2M 염산으로 산성화시켰다. 산성층을 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.81 g)을 오일로 수득하였다.

$m/e$  271.6  $[M-H]^+$

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41–7.38 (m, 2H), 7.10–7.07 (m, 2H), 3.76–3.70 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.61 (t, 2H).

c) 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-(2,2-디에톡시에틸)-N-페네틸-프로판아미드

3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]프로판산 (실시예 10b), 0.46 g)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.28 g) 및 디메틸포름아미드 한 방울로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하

였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (2×10 mL)으로 공비처리하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시킨 2,2-디에톡시-N-페네틸-에탄아민 (0.40 g) 및 디이소프로필아민 (0.5 mL)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 2 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸아세테이트 (30 mL)에 녹였다. 물 (2×30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척한 후에 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.72 g)을 오일로 수득하였다.

m/e 494.2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전이성질체 존재) δ 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 2H), 4.65 & 4.45 (t, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 10H), 3.40 & 3.26 (d, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 4H), 2.66 & 2.43 (t, 2H), 1.20 – 1.17 (m, 6H).

d) 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-(2-옥소에틸)-N-페네틸-프로판아미드

3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-(2,2-디에톡시에틸)-N-페네틸-프로판아미드 (실시에 10c) 0.72 g)를 무수 디옥산 (15 mL)에 용해시키고, 진한 염산 (10 mL)으로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (15 mL)에 붓고, 물 (2×30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부제 화합물 (0.54 g)을 점성 오일로 수득하였다.

m/e 418.2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전이성질체 존재) δ 9.45 (s, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 7.16 – 7.13 (d, 2H), 7.08 – 7.05 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 6H), 2.85 – 2.79 (m, 4H), 2.51 & 2.39 (t, 2H),

e) 3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-N-페네틸-프로판아미드

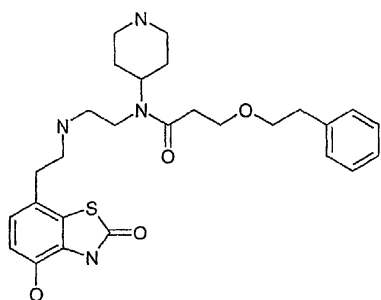
3-[2-(4-브로모페닐)에톡시]-N-(2-옥소에틸)-N-페네틸-프로판아미드 (실시에 10d), 0.54 g)를 메탄올 (25 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드록로라이드 (0.32 g), 아세트산 (0.5 mL) 및 물 (1.5 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.05 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (25 mL)에 녹이고, 실리카 겔에 흡착시켰다. 흡착된 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.51 g)을 결정질 황색 고체로 수득하였다.

m/e 610.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전이성질체 존재) δ 7.31 – 7.00 (m, 9H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.59 & 6.46 (d, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 4H), 3.50 – 3.47 (m, 4H), 2.97 & 2.91 (t, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 8H), 2.60 & 2.42 (t, 2H).

실시에 11

N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸}-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 프로판아미드



a) tert-부틸 4-[(2-히드록시에틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

무수 에탄올 (3 mL) 및 아세트산 (5 방울) 중 검탄 상 10% 팔라듐 (촉매성)의 슬러리를 무수 에탄올 (10 mL)

중 에탄올아민 (0.24 mL) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.80 g)의 용액에 첨가하고, 2 bar에서 26 시간 동안 수소화시켰다. 용액을 유리 섬유 필터를 통해 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 부제 화합물 (0.98 g)을 담황색 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05 (d, 1H), 3.61 및 3.18 (2 x t, 3H), 3.64~3.56 및 3.45~3.36 (2 x m, 1H), 2.84~2.74 (m, 3H), 2.69~2.60 및 2.46~2.42 (2 x m, 1H), 2.42 (br. s, 4H), 1.90~1.86 및 1.65~1.62 (2 x m, 2H), 1.49 (9H, s).

b) tert-부틸 4-((2-히드록시에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

3-페네틸옥시프로판산 (0.779 g)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.69 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 디클로로메탄 (3×4 mL)으로 공비처리하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (4 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시킨 tert-부틸 4-[(2-히드록시에틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 11a), 0.95 g) 및 트리에틸아민 (1.39 mL)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2M 염산 (2×10 mL)으로 세척한 후에 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 디클로로메탄 중 0~4% 메탄올의 구배로 용출하는 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (0.93 g)을 무색 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31~7.19 (m, 5H), 4.52~4.43 (m, 1H), 4.18~4.05 (br.m, 2H), 4.05~3.95 (m, 2H), 3.86 (q, 3H), 3.73~3.61 (m, 4H), 3.47~3.37 (m, 2H), 2.91~2.86 (m, 2H), 2.69~2.59 (m, 4H), 1.67~1.59 (m, 4H), 1.57 (s, 9H).

c) tert-부틸 4-((2-((2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸)아미노)에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

디클로로메탄 (10 mL) 중 디메틸 술폭시드 (0.090 mL)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.12 mL)를 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 4-((2-히드록시에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 11b), 0.50 g)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분 더 교반하였다. 트리에틸아민 (0.34 mL)을 첨가하고, -78 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)으로 세척한 후에 염수 (2×20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (20 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노-에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드록로라이드 (0.27 g)를 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.15 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.045 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에서 메탄올 (1~6%) 중 0.7N 암모니아로 용출하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (0.21 g)을 담황색 오일로 수득하였다.

m/e 613 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23~7.19 (m, 5H), 7.17~7.14 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.15~4.05 (m, 2H), 3.72 (5중퍼크, 2H), 3.66 (4중퍼크, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.20 (brs, 1H), 3.04~2.56 (m, 15H), 1.59~1.58 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

d) N-(2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-7-일)-에틸아미노]-에틸)-3-페네틸옥시-N-피페리딘-4-일 프로판아미드

tert-부틸 4-((2-((2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸)아미노)에틸)[3-(2-페닐에톡시)프로파노일]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 11c), 0.050 g)를 디옥산 (1.3 mL) 중 4N 염화수소와 교반하였다. 15 분 후에, 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르 (5 mL)를 첨가하여 백색 침전물을 수득하였다. 침전물을 침강시킨 후에 액체를 따라 버렸다. 잔류물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 공비처리하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.030 g)로 수득하였다.

m/e 513 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 90 °C) δ 9.75 (br.s, 1H), 9.06 (br.s, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.65 (5중퍼크, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.15 – 3.10 (m, 5H), 3.01 – 2.88 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H).

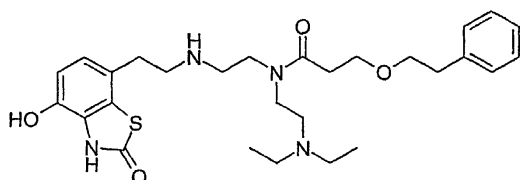
<548>

<549>

실시예 12

<550>

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드



<551>

<552>

a) N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드

<553>

옥살릴 클로라이드 (0.23 g)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 3-페네틸옥시프로판산 (0.32 g)의 용액에 적가하고, 디메틸포름아미드 (1 방울)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (10 mL)에 다시 용해시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(2-디에틸아미노에틸아미노)에탄올 (0.26 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.42 g)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 회석하고 (디클로로메탄, 50 mL), 유기물을 물 (2×20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조질의 부제 생성물 (0.39 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.19 (m, 5H), 3.80-3.64 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.89-2.77 (m, 4H), 2.64-2.49 (m, 6H), 1.04 (s, 6H)

<554>

<555>

b) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드

<556>

디클로로메탄 (1 mL) 중 디메틸 술폰사이드 (0.10 g)의 용액을 -78 °C에서 디클로로메탄 (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.083 g)에 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (1 mL + 1 mL 세척) 중 N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 12a), 0.20 g)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분 더 교반하였다. 트리에틸아민 (0.30 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이후에, 혼합물을 회석하고 (디클로로메탄, 30 mL), 유기물을 포화 탄산수소나트륨 용액 (20 mL)으로 세척한 후에 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 조질의 알데히드 생성물을 수득하였으며, 이를 즉시 사용하였다. 조 생성물을 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드록클로라이드 (0.15 g)를 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.1 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.022 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 디클로로메탄 중 5%-7% 메탄올, 1% 암모니아로 용출하는 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 단리된 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 4N 염화수소로 처리하고, 농축시켰다. 유성 잔류물을 에테르로 분쇄하고, 에테르를 따라 버리고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.032 g)로 수득하였다.

m/e 529 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 6H), 3.37-3.26 (m, 12H), 3.04-2.97 (bm, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 6H).

<557>

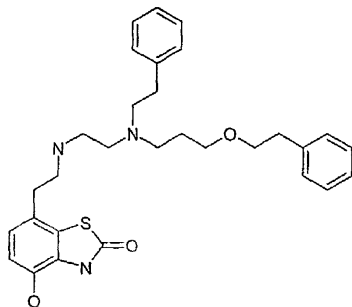
<558>

실시예 13

<559>

4-히드록시-7-[2-({2-[3-(2-페닐에톡시)프로필](2-페닐에틸)아미노}에틸)아미노]-에틸]-1,3-벤조티아졸-

2(3H)-온



<560>

<561>

N-벤질-N-[2-[2-(4-히드록시-2-옥소-3H-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸]-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 4, 0.1 g)를 테트라히드로푸란 (6 mL)에 용해시키고, 실온에서 보란 (테트라히드로푸란 중 1M, 1 mL)으로 처리하였다. 생성된 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 0 °C로 냉각시키고, 메탄올 (6 mL)을 적가하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 수집한 잔류물을 메탄올 (6 mL)에 용해시키고, 진한 염산 (1.6 mL)으로 처리하였다. 산성 용액을 60 °C에서 14 시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 제조용 HPLC (95:05, 암모니아(0.2%):아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.035 g)을 고체와 같은 유리질로 수득하였다.

m/e 518.3 (M-H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 – 7.11 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H – MeOH 하의 피크), 2.82 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 8H), 2.45 (t, 2H), 1.55 (5중피크, 2H).

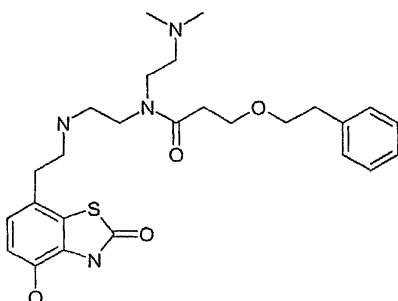
<562>

<563>

실시예 14

<564>

N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드



<565>

<566>

a) N-(2-디메틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드

<567>

옥살릴 클로라이드 (0.12 g)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 3-페네틸옥시프로판산 (0.15 g)의 용액에 적가하고, 디메틸포름아미드 (1 방울)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄 (10 mL)에 다시 용해시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(2-디메틸아미노에틸아미노)에탄올 (0.10 g) 및 디이소프로필에틸아민 (0.29 g)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 회석하였다 (디클로로메탄, 50 mL). 유기물을 물 (2×20 mL)로 세척한 후에 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 (0.17 g)을 수득하였으며, 이를 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 7% 메탄올, 1% 암모니아로 용출함)에 의해 정제하여 부제 화합물 0.068 g을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.81-3.65 (m, 6H), 3.55-3.41 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.67-2.26 (m, 4H), 1.26 (s, 6H)

<568>

<569>

b) N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에

틸)-3-(2-페닐에톡시)프로판아미드

<570>

디클로로메탄 (1 mL) 중 디메틸 술폭시드 (0.037 g)의 용액을 -78 °C에서 디클로로메탄 (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.030 g)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (1 mL + 1 mL 세척) 중 N-(2-디메틸아미노에틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-페네틸옥시-프로판아미드 (실시예 14a), 0.067 g)의 용액을 첨가하고, 반응물을 15 분 더 교반하였다. 트리에틸아민 (0.11 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 이후에, 혼합물을 회석하고 (디클로로메탄, 30 mL), 유기물을 포화 탄산수소나트륨 용액 (20 mL)으로 세척한 후에 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 조질의 알데히드 생성물을 수득하였으며, 이를 즉시 사용하였다. 조 생성물을 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드록로라이드 (0.054 g)를 아세트산 (0.1 mL) 및 물 (0.1 mL)과 함께 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.014 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 암모니아 (메탄올 중 7N, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 디클로로메탄 중 5%-7% 메탄올, 1% 암모니아로 용출하는 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.012 g)로 수득하였다.

m/e 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.24-7.18 (m, 5H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.70 (d, 1H),

3.71 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.59-

2.56 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.25 (d, 6H).

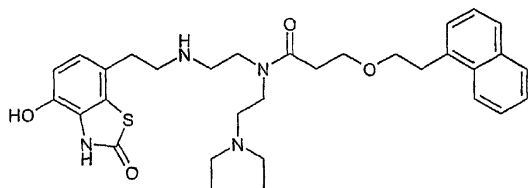
<571>

<572>

실시예 15

<573>

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드



<574>

<575>

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드 (실시예 7에 기재된 바와 같이 제조함, 52 mg)를 에탄올 (1.5 mL)에 용해시키고, 48% 브롬화수소산 (21 μl)으로 처리하였다. 백색 고체 디히드로브로마이드 염을 여과에 의해 수집하였다 (수득량 58 mg).

MS: APCI(+ve) 579 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR δ<sub>(DMSO)</sub> 11.78 - 11.71 (1H, m), 10.11 - 10.06 (1H, m), 9.51 - 9.43 (0.33H,

m), 9.21 - 9.13 (0.66H, m), 8.75 - 8.66 (1H, m), 8.59 - 8.51 (1H, m), 8.06 (1H, d), 7.95 -

7.90 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 - 7.48 (2H, m), 7.47 - 7.39 (2H, m), 6.87 (1H, t), 6.76 (1H,

dd), 3.78 - 3.53 (10H, m), 3.25 - 3.09 (10H, m), 2.91 - 2.80 (2H, m), 2.73 - 2.61 (2H, m),

1.26 - 1.15 (6H, m). NMR은 298K에서 대략 2:1의 회전 이성질체 혼합물을 나타냄

<576>

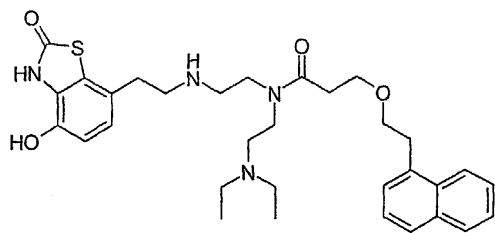
<577>

실시예 16

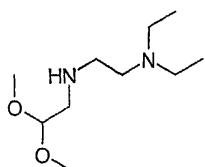
<578>

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드





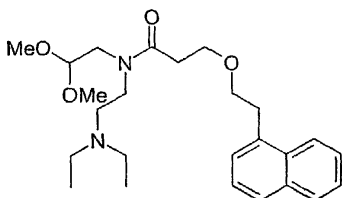
a) N'-(2,2-디메톡시에틸)-N,N-디에틸-에탄-1,2-디아민



메탄올 (500 mL) 중 N,N-디에틸-에틸렌디아민 (150 g)의 용액을 10 내지 15 °C에서 글리옥살 디메틸아세탈 (물 중 60 중량% 용액, 225 g)을 빠르게 적가하여 처리하였다. 첨가가 완료된 후에 용액을 15 °C로 가온하고, 이어서 22 °C로 가온하고 이 온도에서 16 시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 탄소상 5% 팔라듐 (존슨-매티형 (Johnson-Matthey type) 38H 페이스트, 15 g)으로 처리하고, GC/MS로 판단한 결과 반응이 완료될 때까지 6 bar에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 증발 건조시켜 (톨루엔 공비, 2.5 L) 부제 화합물 196.2 g을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H).

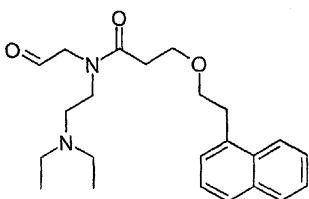
b) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드



옥살릴 클로라이드 (151 mL)를 디클로로메탄 (2.1 L) 및 DMF (0.5 mL) 중 3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판산 (389 g) (실시예 7의 단계 b))의 용액에 45 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 더 교반하였다. 이 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM (1.7 L)에 다시 용해시키고, DCM (1.7 L) 중 N'-(2,2-디메톡시에틸)-N,N-디에틸-에탄-1,2-디아민 (325 g) 및 이소프로필디에틸아민 (551 mL)의 용액에 0 °C에서 1.75 시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (5×1 L), 물 (1.5 L)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 부제 화합물 650 g을 수득하였다.

$m/e$  431 ( $M+H^+$ , 100%)

c) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-[2-(1-나프틸)에톡시]-N-(2-옥소에틸)프로판아미드

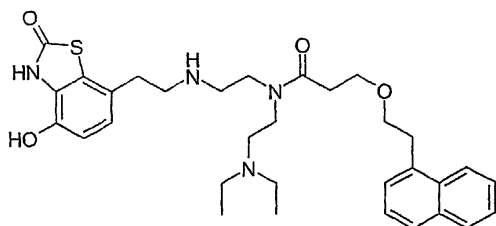


DCM (270 mL) 중 N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드 (93 g)의 용액을 트리플루오로아세트산 (270 mL)을 적가하여 0 °C에서 1.5 시간에 걸쳐 처리하였다. 첨가한 후에 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수성 포화 중

탄산나트륨 용액 (1800 mL, 주의)에 부었다. 수성 혼합물을 DCM (4×400 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 하기 반응에 직접 사용하였다.

<591>

d) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(1-나프틸)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드



<592>

<593>

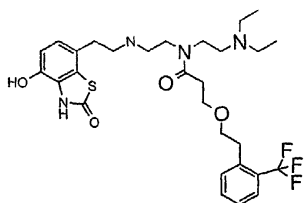
무수 NMP (216 mL) 중 7-(2-아미노-에틸)-4-히드록시-3H-벤조티아졸-2-온 히드로클로라이드 (53 g)의 현탁액을 60 °C로 가열하고, 메탄올 (102 mL) 중 NaOH (8.2 g)의 용액으로 한 번에 처리하였다. 밝은 오렌지색 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (475 mL) 중 N-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-[2-(1-나프틸)에톡시]-N-(2-옥소에틸)프로판아미드의 용액을 적가하여 20 분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 25 분 동안 교반하도록 두었다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (91.5 g)를 20 분에 걸쳐 나누어 첨가한 후에 혼합물을 50 분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1.8 L)에 붓고, 산성 용액 (pH 5)을 tert-부틸 메틸 에테르 (TBME) (3×500 mL)로 세척하였다. 수성상을 고체 탄산칼륨을 첨가하여 pH 8로 염기화시키고, 디클로로메탄 (3×750 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 어두운 색 오일을 수득하였다. 이를 에탄올 (200 mL)에 용해시키고, 48% 수성 브롬화수소산 (73 mL)을 첨가하였다. 용액을 30 분 동안 숙성시킨 후에 증발 건조시켰다. 잔류물을 에탄올 (560 mL)로 분쇄하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 50 °C에서 진공하에 건조시켰다. 점착성 고체를 비등 중의 에탄올 (100 mL)에 현탁시키고, 고온 여과하고, 수집한 고체를 50 °C에서 진공하에 건조시켰다. 이 물질을 에탄올/물 (3:1, 500 mL)로부터 재결정화시키고, 밤새 정치시킨 후에 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 빙냉 에탄올 (75 mL)로 세척하였다. 50 °C에서 24 시간 동안 진공하에 건조시켜 표제 화합물 57 g을 수득하였다.

<594>

실시예 17

<595>

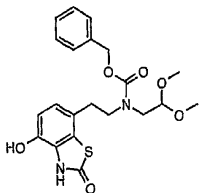
N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에톡시]프로판아미드 디트리플루오로아세테이트



<596>

<597>

a) 벤질 N-(2,2-디메톡시에틸)-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<598>

<599>

7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로클로라이드 (5.0 g, 20.2 mmol)를 MeOH (50 mL) 및 물 (25 mL)의 혼합물에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> (1.7 g, 20.2 mmol)을 첨가한 후에 60% 수성 디메톡시아세트알데히드 (3.5 mL, 20.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (91 mg, 1.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. EtOAc (125 mL) 및 물 (75 mL)을 첨가한 후에 NaHCO<sub>3</sub> (1.7 g, 20.2 mmol) 및 벤질 클로르요오도카르보네이트 (3.0 mL, 20.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2

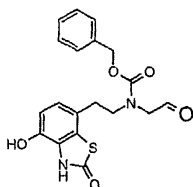


시간 동안 교반하고, 2M HCl을 사용하여 pH 7로 조정하고, EtOAc (3×100 ml)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 10% (0.1% aqNH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (수득량 6.0 g).

MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>, δ 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H).

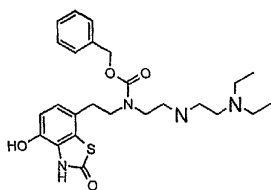
b) 벤질 [2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸](2-옥소에틸)카르바메이트



파트 a)로부터의 생성물 (1.5 g, 3 mmol)을 아세톤 (15 ml)에 용해시키고, 4M HCl/디옥산 (1.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 톨루엔 (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 증발시켜 부제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다 (수득량 1.5 g).

MS: APCI (+ve): 387 (M+1).

c) 벤질 (2-{[2-(디에틸아미노)에틸]아미노}에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트

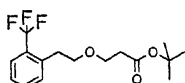


THF (10 ml) 중 파트 b)로부터의 생성물 (5.5 g, 13 mmol)의 용액을 THF (30 ml) 중 N,N-디에틸에탄-1,2-디아민 (540 μl, 3.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.47 g, 6.9 mmol)를 첨가하고, 20 시간 더 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 2M HCl을 사용하여 pH 7로 조정하고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하고, 이를 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 30% (0.1% aqNH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (수득량 500 mg).

MS: APCI (+ve): 487 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C, δ 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.20 - 3.08 (m, 6H)

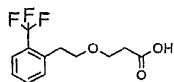
d) tert-부틸 3-[2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에톡시]프로파노에이트



2-(2-트리플루오로메틸페닐)에탄올 (4.88 g)을 트리톤 B (290 μl) (메탄올 중 40 중량%)로 처리하였다. 메탄올을 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공비처리 (×2)하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, tert-부틸 아크릴레이트 (4.13 ml)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 4 일 동안 교반한 후에 증발시켰다. 잔류물을 5% 에틸 아세이트/이소헥산을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (7.88 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41 (s, 9H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

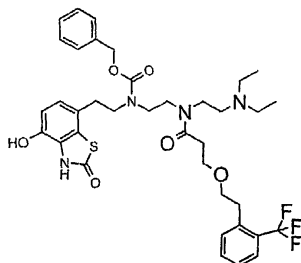
e) 3-[2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에톡시]프로판산



파트 a)의 생성물 (7.88 g)을 DCM (100 ml)에 용해시키고, TFA (40 ml)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 용매를 진공하에 제거하여 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (7.55 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 7.44 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

f) 벤질 {2-[[2-(디에틸아미노)에틸](3-{2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에톡시}프로판노일)아미노]에틸}[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 e)로부터의 생성물 (260 mg, 1.0 mmol)을 DCM (10 ml)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (260 μl, 3.0 mmol)를 첨가한 후에 DMF (1 방울)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 톨루엔 (20 ml)을 첨가한 후에 증발시켜 산 클로라이드를 수득하였다. 파트 c)로부터의 생성물 (500 mg, 1.0 mmol)을 DCM (10 ml) 및 THF (10 ml)의 혼합물에 용해시키고, Et<sub>3</sub>N (420 μl, 3 mmol)을 첨가한 후에 산 클로라이드 (상기)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, EtOAc (2×50 ml)로 추출하고, 이를 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 MeCN/(0.2% 수성 TFA)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 부제 화합물을 무색 오일 (310 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 731 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>, δ 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.76 - 2.74 (m, 20H), 2.61 (m, 4H), 1.30 (t, 6H).

g) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-{2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에톡시}프로판아미드 디트리플루오로아세테이트

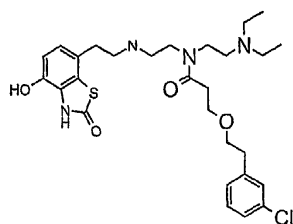
파트 f)로부터의 생성물 (300 mg, 0.4 mmol)을 DCM (2 ml)에 용해시켰다. 브롬화수소 (아세트산 중 30 중량% 용액, 1.0 ml)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 MeCN/(0.2% 수성 TFA)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고무 (90 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 597 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C, δ 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.11 (m, 8H), 3.00 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.21 (t, 6H)

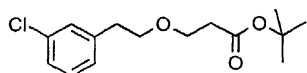
실시예 18

<625> 3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)프로판아미드 디트리플루오로아세테이트



<626>

<627> a) tert-부틸 3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]프로판노에이트



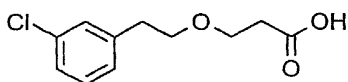
<628>

<629> 2-(3-클로로페닐)에탄올 (3.0 g, 19.2 mmol)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (5.25 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (s, 9H), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.20 – 7.34 (m, 4H).

<630>

<631> b) 3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]프로판산



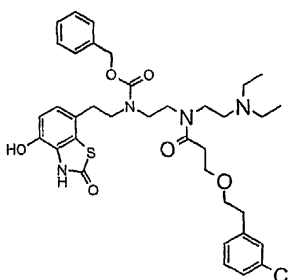
<632>

<633> 파트 a)로부터의 생성물 (5.25 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 보라색 오일 (4.81 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.19 – 7.31 (m, 4H).

<634>

<635> c) 벤질 (2-([2-(3-클로로페닐)에톡시]프로판노일)[2-(디에틸아미노)에틸]아미노)에틸[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<636>

<637> 파트 b)로부터의 생성물 (240 mg, 1.0 mmol) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (500 mg, 1.0 mmol)을 실시예 17의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (340 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 698 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C, δ 11.21 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 8H), 3.43 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.13 (m, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.19 (t, 6H).

<638>

<639> d) 3-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)프로판아미드 디트리플루오로아세테이트

<640> 파트 d)로부터의 생성물 (330 mg, 0.47 mmol)을 실시예 17의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물

을 무색 고무 (340 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 563 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR DMSO- $d_6$ , 90°C,  $\delta$  7.30 - 7.16 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.59 (m, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H)

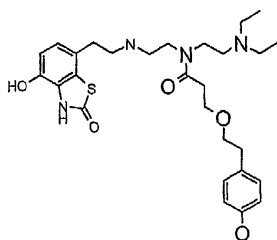
<641>

<642>

실시예 19

<643>

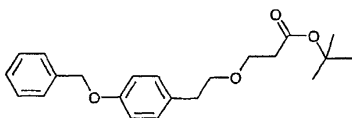
N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(4-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드 디트리플루오로아세테이트



<644>

<645>

a) tert-부틸 3-{2-[4-(벤질옥시)페닐]에톡시}프로판노에이트



<646>

<647>

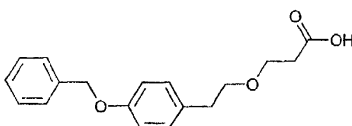
2-[4-(벤질옥시)페닐]에탄올 (3.4 g, 14.8 mmol)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (3.86 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.38 (s, 9H), 2.40 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.65 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 10 Hz, 2H), 7.31 - 7.45 (m, 5H)

<648>

<649>

b) 3-{2-[4-(벤질옥시)페닐]에톡시}프로판산



<650>

<651>

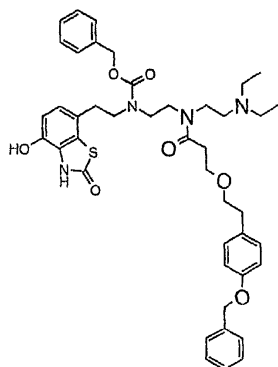
파트 a)로부터의 생성물 (3.86 g, 10.8 mmol)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 갈색 고체 (3.81 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.43 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.59 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.45 (m, 5H)

<652>

<653>

c) 벤질 (2-{(3-{2-[4-(벤질옥시)페닐]에톡시}프로판노일)[2-(디에틸아미노)에틸]아미노}에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<654>

<655> 파트 b)로부터의 생성물 (300 mg, 1.0 mmol) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (500 mg, 1.0 mmol)을 실시예 17의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (360 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 769 (M+1).

<656>

<657> d) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(4-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드 디트리플루오로아세테이트

<658> 파트 c)로부터의 생성물 (350 mg, 0.45 mmol)을 실시예 17의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 무색 고무 (80 mg)로 수득하였다.

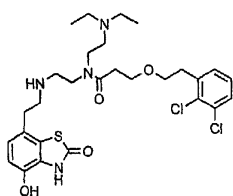
MS: APCI (+ve): 545 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C, δ 6.98 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.57 (m, 8H), 3.17 - 3.02 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H).

<659>

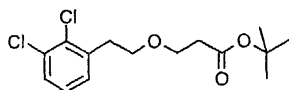
<660> 실시예 20

<661> 3-[2-(2,3-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드 디트리플루오로아세테이트



<662>

<663> a) tert-부틸 3-[2-(2,3-디클로로페닐)에톡시]프로판노에이트



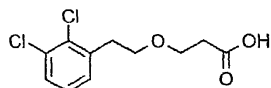
<664>

<665> 2-(3,4-디클로로페닐)에탄올 (4.90 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (7.42 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H).

<666>

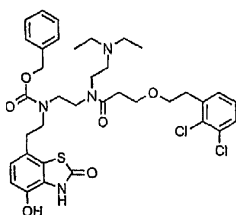
b) 3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]프로판산



파트 a)로부터의 생성물 (7.42 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (7.13 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H)

c) 벤질 {2-[{3-[2-(2,3-디클로로-페닐)에톡시]프로판노일}-(2-디에틸아미노에틸)아미노]에틸}-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 b)로부터의 생성물 (195 mg, 0.74 mmol)을 DCM (7 ml)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (18 mg, 127  $\mu\text{l}$ , 1.48 mmol)를 첨가한 후에 DMF (6  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공비처리 ( $\times 2$ )하여 산 클로라이드를 수득하였다. 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (360 mg, 0.74 mmol)을 THF (9 ml)에 용해시키고, N-에틸-N-이소프로필-2-프로판아민 (휘니그 염기) (183 mg, 247  $\mu\text{l}$ , 1.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 산 클로라이드 (상기)를 THF (5 ml)에 용해시키고, 아민 혼합물에 적가하였다. 질소하에 밤새 교반한 후에, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 3% 0.7N 메탄올성 암모니아:97% DCM으로 용출하는 실리카 카트리지 상에서 정제하여 부제 화합물을 맑은 오일/고무 (249 mg)로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

$M+H=731$ ,  $M-H=729$ .

d) 3-[2-(2,3-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디트리플루오로아세테이트

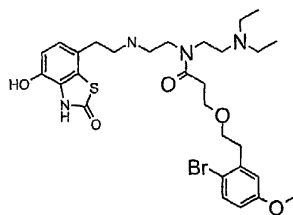
파트 c)로부터의 생성물 (249 mg, 0.34 mmol)을 실시예 17의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 무색 고무 (167 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 597 ( $M+1$ )

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 90°C)  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.7$  Hz, 6H), 2.62 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.11 - 3.17 (m, 10H), 3.55 - 3.66 (m, 8H), 6.74 - 6.77 (m, 1H), 6.85 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.25 (s, 0.5H), 9.59 (s, 0.5H), 10.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

실시예 21

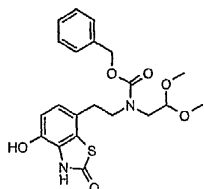
3-[2-(2-브로모-5-메톡시페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)프로판아미드 디히드로브로마이드



<680>

<681>

a) 벤질 (2,2-디메톡시에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<682>

<683>

60% 수성 디메톡시아세트알데히드 (7.0 ml, 40 mmol)를 THF (100 ml) 및 물 (50 ml)의 혼합물 중 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로클로라이드 (10.0 g, 40 mmol)의 용액에 1 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 30 분 동안 교반하고, AcOH (2.4 ml, 40 mmol)를 첨가한 후에 나트륨 시아노보로히드라이드 (5.1 g, 80 mmol)를 첨가하고, 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 ml)로 켄칭하고, EtOAc (100 ml)를 첨가한 후에 NaHCO<sub>3</sub> (13.6 g, 160 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 벤질 클로르요오도카르보네이트 (6.0 ml, 40 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3 시간 더 교반하였다. 혼합물을 2M HCl을 사용하여 pH 7로 조정하고, EtOAc (3×100 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 10% (0.1% aqNH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (수득량 6.0 g).

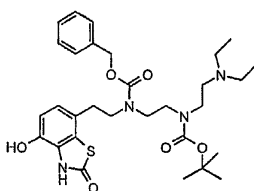
MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H).

<684>

<685>

b) 벤질 (2-{N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노}에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트 디히드로클로라이드



<686>

<687>

파트 a)로부터의 생성물 (5.5 g, 13 mmol)을 아세톤 (150 ml)에 용해시키고, 4M HCl/디옥산 (15 ml)을 첨가하고, 이 전부를 30 분 동안 교반하였다. 톨루엔 (100 ml)을 첨가하고, 혼합물을 증발시켜 알데히드를 수득하였다. N,N-디에틸에탄-1,2-디아민 (3.64 ml, 26 mmol)을 THF (100 ml)에 용해시키고, 여기에 THF (100 ml) 중 상기 알데히드의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. AcOH (3.0 ml, 52 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (5.4 g, 26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 시간 더 교반하였다. 물 (50 ml)을 조심스럽게 첨가하고, 15 분 동안 교반한 후에 Et<sub>3</sub>N (7.2 ml, 52 mmol)을 첨가하고, 이어서 BOC<sub>2</sub>O (5.5 g, 26 mmol)를 첨가하고 3 시간 동안 교반하였다. 물 (100 ml)을 더 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3×100 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 10% (0.1% aqNH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (수득량 6.0 g).

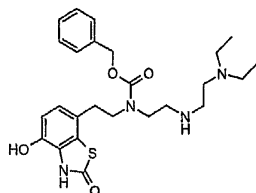
MS: APCI (+ve): 587 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C,  $\delta$  7.32 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.09 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, 6H)

<688>

<689>

c) 벤질 (2-{[2-(디에틸아미노)에틸]아미노}에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트 디히드로클로라이드



<690>

<691>

파트 b)로부터의 생성물 (6.0 g, 10 mmol)을 DCM (100 ml) 및 MeOH (10 ml)의 혼합물에 용해시킨 후에 4M HCl/ 디옥산 (20 ml)을 첨가하고, 이 전부를 3 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공하에 증발시켜 부제 화합물을 고무 (7.0 g)로 수득하였다.

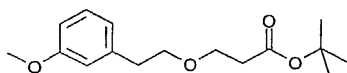
MS: APCI (+ve): 487 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C,  $\delta$  8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.20 - 3.08 (m, 6H)

<692>

<693>

d) tert-부틸 3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판노에이트



<694>

<695>

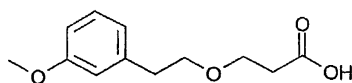
2-[3-메톡시페닐]에탄올 (1.0 g, 6.57 mmol)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 무색 오일 (1.7 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.73 - 6.76 (m, 1H), 6.78 - 6.80 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H)

<696>

<697>

e) 3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판산



<698>

<699>

파트 d)로부터의 생성물 (1.7 g, 6.0 mmol)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 갈색 고체 (1.5 g)로 수득하였다.

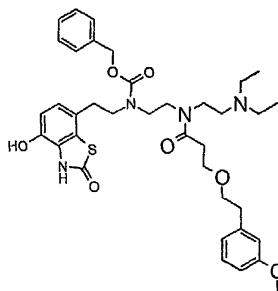
$^1\text{H}$  NMR DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  7.17 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.43 (t, 2H).

<700>

<701>

f) 벤질 [2-([2-(디에틸아미노)에틸]{3-[2-(3-(메톡시페닐)에톡시]프로판노일}아미노)에틸)[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트





<702>

<703>

파트 e)로부터의 생성물 (120 mg, 0.52 mmol)을 DCM (5 ml)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (260  $\mu$ l, 3.0 mmol)를 첨가한 후에 DMF (1 방울)를 첨가하였다. 혼합물을 1.25 시간 동안 교반하고, 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔 (10 ml)으로 공비처리하여 산 클로라이드를 수득하였다. 파트 c)로부터의 생성물 (290 mg, 0.52 mmol)을 물 (10 ml) 및 DCM (10 ml)의 혼합물에 용해시키고, 고체  $\text{NaHCO}_3$  (260 mg, 3.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 여기에 DCM (10 ml)에 용해시킨 상기 산 클로라이드를 5 분에 걸쳐 적가하고, 이 전부를 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (2 $\times$ 50 ml)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켜 유리질 고무를 수득하였다. DCM 중 10% 0.7M 메탄올성 암모니아로 용출하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 맑은 무색 필름 (140 mg)으로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 693 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.32 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.71 (m, 6H), 2.50 - 2.37 (m, 6H), 0.93 (m, 6H)

<704>

<705>

g) 3-[2-(2-브로모-5-메톡시페닐)에톡시]-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-([2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노)에틸)프로판아미드 디히드로브로마이드

<706>

파트 f)로부터의 생성물 (130 mg, 0.18 mmol)을 DCM (5 ml)에 용해시켰다. 브롬화수소 (아세트산 중 30 중량 % 용액, 2.0 ml)를 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (10 ml)을 첨가하고, 휘발성 물질을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 MeCN/(0.2% 수성 TFA)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공하에 증발시키고, 잔류물을 50% 수성 EtOH에 용해시키고, 48% 수성 HBr (200  $\mu$ l)을 첨가하고, 다시 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOH로 공비처리 ( $\times$ 2)한 후에 EtOH로 분쇄하여 표제 화합물을 무색 고체 (80 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 637 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 4H), 3.24 - 3.10 (m, 6H), 2.88 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.24 (t, 6H).

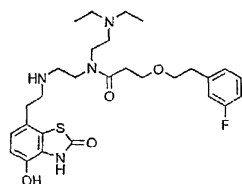
<707>

<708>

실시예 22

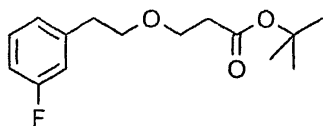
<709>

N-(2-디에틸아미노에틸)-3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드



<710>

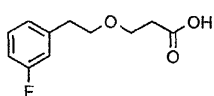
a) tert-부틸 3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]프로피오네이트



1-(3-플루오로페닐)에탄올 (850 mg)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (1.55 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.36 (s, 9H), 2.39 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 4H), 6.99 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H)

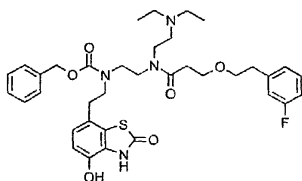
b) 3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]프로판산



파트 a)로부터의 생성물 (1.55 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 보라색 오일 (1.5 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.45 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 4H), 7.02 (t,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H)

c) 벤질 [2-((2-디에틸아미노에틸)-(3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]프로판노일)아미노)에틸]-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 b)로부터의 생성물 (104 mg)을 DCM (5 ml)에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (84  $\mu\text{l}$ )를 첨가한 후에 DMF (4  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 이어서, 용액을 1.25 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비처리하여 산 클로라이드를 수득하였다. 이를 THF (5 ml)에 다시 용해시키고, 다음과 같이 제조한 용액에 적가하였다: 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물의 용액 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 트리에틸아민 (217  $\mu\text{l}$ )으로 처리하였다. 용매를 진공하에 제거하여 백색 점착성 고체 (트리에틸아민 HCl 및 아민 유리 염기의 혼합물)를 수득하였다. 이 혼합물을 THF (7 ml)에 현탁시키고, 빙조에서 냉각시키고, 산 클로라이드의 용액을 첨가한 후에 휘니그 염기 (334  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 3 일 동안 교반한 후에 물을 첨가하여 트리에틸아민 히드로클로라이드를 용해시키고, 용액이 pH 7이 될 때까지 2N HCl 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출 ( $\times 3$ )하고, 합한 유기물을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켜 오렌지색 오일 (140 mg)을 수득하였다. 이 물질을 DCM 중 10% 0.7N 메탄올성 암모니아로 용출하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 황색 오일 (78 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 681 ( $M+1$ )

d) N-(2-디에틸아미노에틸)-3-[2-(3-플루오로페닐)에톡시]-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아מיד 디히드로브로마이드

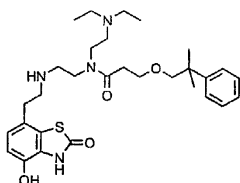
파트 c)로부터의 생성물 (228 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (96 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 547 (M+1)

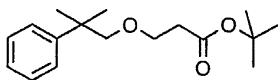
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 10H), 3.65 - 3.72 (m, 8H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 9.1, 9.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.31 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

실시예 23

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판아미드 디히드로브로마이드



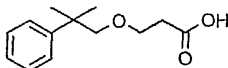
a) tert-부틸 3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판산



2-메틸-2-페닐-프로판-1-올 (1 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (305 mg)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.37 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H)

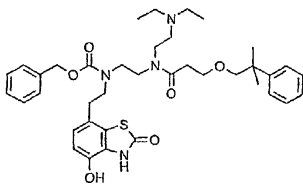
b) 3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판산



파트 a)로부터의 생성물 (305 mg)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 갈색 오일 (326 mg)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

c) 벤질 (2-((2-디에틸아미노에틸)-[3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판노일]-아미노)에틸)-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 b)로부터의 생성물 (108 mg) 및 실시예 21의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예 22의 파트 c)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 갈색 고무 (170 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 691 (M+1)

<741> d) N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-(2-메틸-2-페닐프로폭시)프로판아미드 디히드로브로마이드

<742> 파트 c)로부터의 생성물 (170 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 백색 고체 (56 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 557 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (q, J = 6.5 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H), 2.57 - 2.62

(m, 2H), 2.79 - 2.85 (m, 2H), 3.04 - 3.18 (m, 10H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.57

(m, 4H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m,

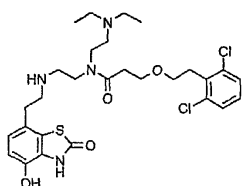
1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (d, J =

106.5 Hz, 1H), 10.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

<743>

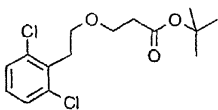
<744> 실시예 24

<745> 3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드



<746>

<747> a) tert-부틸 3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]프로판산



<748>

<749> 2,6-디클로로페네틸알콜 (2.1 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (2.91 g)로 수득하였다.

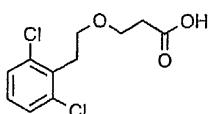
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J =

7.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44

(d, J = 8.2 Hz, 2H)

<750>

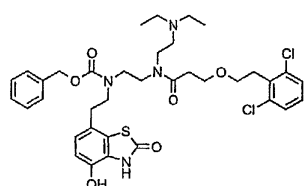
<751> b) 3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]프로판산



<752>

<753> 파트 a)로부터의 생성물 (2.17 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (2.88 g)로 수득하였다.

<754> c) 벤질 {2-[3-[2-(2,6-디클로로페닐)에톡시]프로파노일}(2-디에틸아미노에틸)아미노]에틸}[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<755>

<756> 파트 b)로부터의 생성물 (271 mg) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예

21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 갈색 고무 (190 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 732 (M+1)

d) 3-[2-(2,6-디클로로-페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드

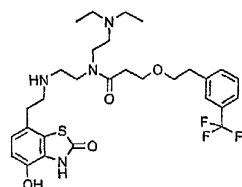
실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (190 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (101 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

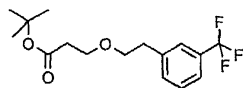
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 12H), 3.58 - 3.65 (m, 6H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)

실시예 25

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드



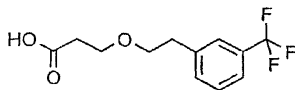
a) tert-부틸 3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판노에이트



2-(3-트리플루오로메틸페닐)에탄올 (1.15 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (1.93 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (s, 9H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 4H)

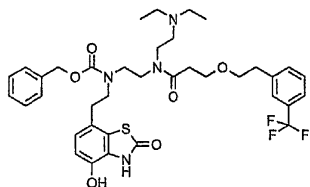
b) 3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판산



파트 a)로부터의 생성물 (1.93 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (1.99 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.64 (m, 4H), 7.47 - 7.60 (m, 4H).

c) 벤질 [2-((2-디에틸아미노에틸)-(3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]-프로판노일)아미노)에틸]-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<773>

<774>

파트 b)로부터의 생성물 (197 mg) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예 21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (162 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 731 (M+1)

<775>

<776>

d) N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드

<777>

파트 c)로부터의 생성물 (162 mg)을 실시예 21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (105 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H),

2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 - 3.19 (m, 10H), 3.60 - 3.71 (m,

8H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.62 (s,

1H), 9.63 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)

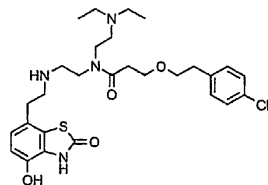
<778>

<779>

실시예 26

<780>

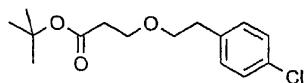
3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드



<781>

<782>

a) tert-부틸 3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]프로파노에이트



<783>

<784>

2-(4-클로로페닐)에탄올 (1.0 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (1.68 g)로 수득하였다.

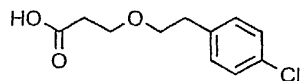
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J =

7.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

<785>

<786>

b) 3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]프로판산



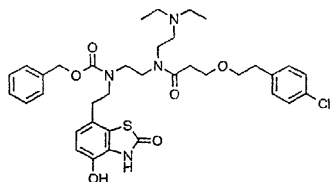
<787>

<788>

파트 a)로부터의 생성물 (1.68 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 황색 오일 (1.52 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.43 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.57 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H)

c) 벤질 {2-[{3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]프로파노일}-(2-디에틸아미노에틸)-아미노]에틸}-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 b)로부터의 생성물 (162 mg) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예 21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (131 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 698 (M+1)

d) 3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드

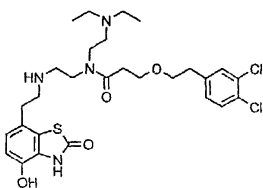
파트 c)로부터의 생성물 (131 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (78 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)

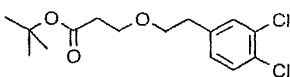
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 90°C)  $\delta$  1.25 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6H), 2.63 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 10H), 3.61 - 3.70 (m, 8H), 6.75 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (q,  $J$  = 9.7 Hz, 4H), 8.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.32 (s, 1H)

실시예 27

3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드



a) tert-부틸 3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]프로파노에이트

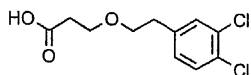


2-(3,4-디클로로-페닐)에탄올 (5.11 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (5.77 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35 (s, 9H), 2.38 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q,  $J$  = 6.1 Hz, 4H), 7.23 (dd,  $J$  = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H).



<804> b) 3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]프로판산



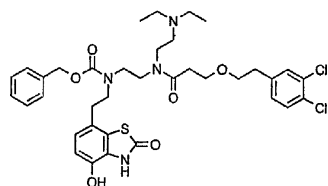
<805>

<806> 파트 a)로부터의 생성물 (5.77 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 황색 오일 (5.89 g)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H)

<807>

<808> c) 벤질 {2-[{3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]프로파노일}-(2-디에틸아미노에틸)아미노]에틸}-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



<809>

<810> 파트 b)로부터의 생성물 (198 mg) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예 21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (160 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 732 (M+1).

<811>

<812> d) 3-[2-(3,4-디클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디히드로브로마이드

<813> 파트 c)로부터의 생성물 (160 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (73 mg)로 수득하였다.

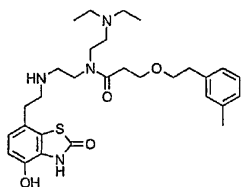
MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 90°C)  $\delta$  1.20 - 1.25 (m, 6H), 2.63 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 10H), 3.61 - 3.70 (m, 8H), 6.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

<814>

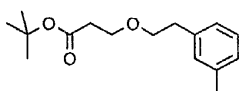
<815> 실시예 28

<816> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판아미드



<817>

<818> a) tert-부틸 3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로파노에이트



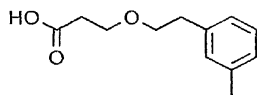
<819>

<820> 2-(3-메틸페닐)에탄올 (1.85 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색

오일 (1.55 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 6.98 - 7.03 (m, 3H), 7.14 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H).

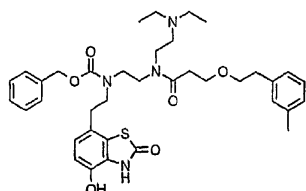
b) 3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판산



파트 a)로부터의 생성물 (1.55 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (1.32 g)로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.43 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 6.98 - 7.04 (m, 3H), 7.15 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

c) 벤질 2-([2-(디에틸아미노)에틸]{3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판노일}-아미노)에틸[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]카르바메이트



파트 b)로부터의 생성물 (125 mg) 및 실시예 17의 파트 c)로부터의 생성물 (5.14 ml; 메탄올 중 0.1M)을 실시예 21의 파트 f)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (102 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 677 (M+1)

d) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}-3-[2-(3-메틸페닐)에톡시]프로판아미드

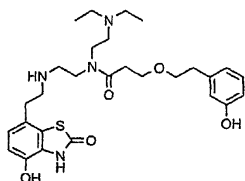
파트 c)로부터의 생성물 (102 mg)을 실시예 21의 파트 g)의 방법을 이용하여 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체 (36 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 543 (M+1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) (90°C)  $\delta$  1.25 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 2.88 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.10 - 3.17 (m, 10H), 3.62 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 4H), 3.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 4H), 6.75 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 67.6 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)

실시예 29

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]-3-[2-(3-히드록시페닐)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드



<835>

<836>

실시예 21의 파트 f)로부터의 생성물을 48% 수성 HBr (1 ml)에 현탁시키고, 100 °C에서 30 분 동안 마이크로파로 가열하였다. 생성된 용액을 증발시키고, 에탄올로 공비처리 (×2)하여 잔류물을 수득하였으며, 이는 정치시켰을 때 고체화되었다. 고체를 아세토니트릴로 분쇄하고, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 이를 역상 HPLC에 의해 추가로 정제하였다. 목적하는 생성물 분획을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에탄올에 용해시키고, 진한 수성 HBr (1 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에탄올로 공비처리 (×5)하였다. 생성된 고체를 에탄올로 분쇄하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 545 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C) δ 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7

Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 10H), 3.61 (t, J =

7.1 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 6.58 - 6.63 (m, 3H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d,

J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)

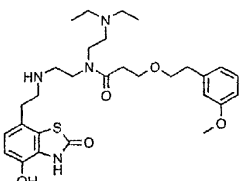
<837>

<838>

실시예 30

<839>

N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판아미드 디히드로브로마이드



<840>

<841>

또한, 실시예 29에 기재된 반응으로 N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}-3-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]프로판아미드를 수득하였으며, 이를 실시예 29에 기재된 바와 같이 단리하고, 역상 HPLC에 의해 정제하고, 그의 디히드로브로마이드 염으로 전환시켰다. 표제 화합물을 오렌지색 고체 (4 mg)로 수득하였다.

MS: APCI (+ve): 559 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 90°C) δ 1.25 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7

Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 4H), 3.14 - 3.20 (m, 10H), 3.61 - 3.71 (m,

6H), 3.73 (s, 3H), 6.73 - 6.79 (m, 4H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

8.63 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)

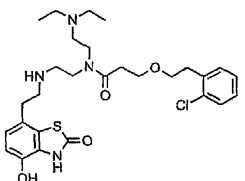
<842>

<843>

실시예 31

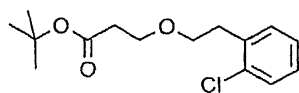
<844>

3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디트리플루오로아세테이트



<845>

<846> a) tert-부틸 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]프로파노에이트



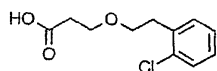
<847>

<848> 2-(2-클로로페닐)에탄올 (2.5 g)을 실시예 17의 파트 d)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 맑은 무색 오일 (4.24 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H).

<849>

<850> b) 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]프로판산



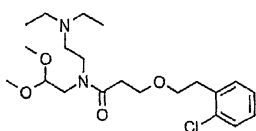
<851>

<852> 파트 a)로부터의 생성물 (4.24 g)을 실시예 17의 파트 e)의 방법을 이용하여 반응시켜 부제 화합물을 오렌지색 오일 (4.37 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

<853>

<854> c) 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2,2-디메톡시-에틸)프로판아미드



<855>

<856> 파트 b)로부터의 생성물 (1.0 g)을 실시예 16 파트 a)로부터의 생성물과 실시예 16의 파트 b)의 방법을 이용 (단, DCM 대신 THF를 사용하고, 1 시간 동안만 교반함)하여 반응시켰다. DCM 중 5% 메탄올을 사용하는 실리카 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물 (1.21 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.91 - 0.97 (m, 6H), 2.42 - 2.48 (m, 4H), 2.54 - 2.59 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 - 3.40 (m, 2H), 3.57 - 3.67 (m, 4H), 4.42 (2x t, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H).

<857>

<858> 2 × CH<sub>2</sub>는 물 또는 DMSO하의 피크에 대해 설명하지 못할 수 있음.

<859> d) 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-{2-[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸아미노]에틸}프로판아미드 디트리플루오로아세테이트

<860> 파트 c)로부터의 생성물 (1.21 g)을 아세톤 (24 ml)에 용해시키고, 4A 분자체 2 스푼을 첨가하였다. 혼합물을 얼음에서 냉각시키고, 디옥산 중 4M HCl (2.19 ml)을 첨가하고, 5 분 동안 교반하고, 빙조를 제거하였다. 2 시간 후에, 디옥산 중 4M HCl (2.19 ml) 및 아세톤 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 여과한 후에 증발 건조시켜 3-[2-(2-클로로페닐)에톡시]-N-(2-디에틸아미노에틸)-N-(2-옥소에틸)프로판아미드 (539 mg)를 수득하였다. 이를 NMP (3 ml)에 용해시키고, NMP (3 ml) 중 7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로클로라이드 (396 mg)의 용액에 첨가한 후에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.02 g)를 첨가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에테르로 세척 (× 2)하였다. 수성상을 중탄산나트륨으로 중화시키고, DCM으로 추출 (× 5)하고, 합한 유기 용액을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC를 이용하여 정제하여 표제 화합물을 맑은 무색 고무 (36 mg)로 수득하였다.

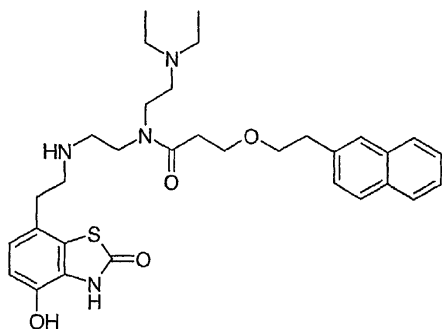
MS: APCI (+ve): 563 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 2.83 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 10H), 3.54 - 3.70 (m, 8H), 6.73 - 6.78 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 10.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 11.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H)

<861>

<862> 실시예 32

<863> N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드



<864>

<865> a) tert-부틸 3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로파노에이트

<866> 2-나프탈렌 에탄올 (3 g)을 벤질트리메틸암모늄 수산화물 (트리톤 B(등록상표), 메탄올 중 40% 용액 198  $\mu$ l)로 처리하였다. 메탄올을 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공비처리 ( $\times 2$ )하였다. THF (5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 0  $^{\circ}$ C로 냉각시키고, tert-부틸 아크릴레이트 (2.45 g)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 4 일 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 이소헥산에 이어 2:1 이소헥산:에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 부제 화합물 (4.96 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 1.35 (s, 9H), 2.41 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H)

<867>

<868> b) 3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판산

<869> tert-부틸 3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로파노에이트 (실시예 32a) (4.96 g)를 DCM (25 ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (25.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에테르에 녹였다. 에테르를 포화 중탄산염 용액으로 세척 ( $\times 3$ )하고, 수성층을 2N HCl로 산성화시킨 후에 에테르로 추출 ( $\times 3$ )하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 부제 화합물 (3.66 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 2.45 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H)

<870>

<871> c) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드

<872> 옥살릴 클로라이드 (1.04 g)를 디클로로메탄 (10 ml) 중 3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판산 (실시예 32b), 1 g)의 용액에 적가하였다. 디메틸포름아미드 (1 방울)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축시키고, 톨루엔으로 공비처리하고, 디클로로메탄 (5 ml)에 다시 용해시키고, 디클로로메탄 (5 ml) 중 N'-(2,2-디메톡시에틸)-N,N-디에틸에탄-1,2-디아민 (0.835 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.05 g)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (1 $\times$ 20 ml), 물 (1 $\times$ 20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물 (1.67 g)을 수득하였다.

m/e 431 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 0.89 (t, 3H), 0.93 (t, 3H), 2.37-2.46 (m, 6H), 2.57 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 4H), 4.41 (t, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H)

<873>

<874>

d) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-[2-(2-나프틸)에톡시]-N-(2-옥소에틸)프로판아미드

<875>

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2,2-디메톡시에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드 (실시예 32c) (0.5 g)를 디옥산 중 4M HCl (5.8 ml)에 용해시키고, 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (100 ml)에 붓고, 이어서 이를 DCM으로 추출 (×4)하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 부제 화합물 (458 mg)을 수득하였다.

m/e 385 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 0.84-0.96 (m, 6H), 2.38-2.47 (m, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H), 9.23 (s, 1H)

<876>

<877>

e) N-[2-(디에틸아미노)에틸]-N-(2-{[2-(4-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-7-일)에틸]아미노}에틸)-3-[2-(2-나프틸)에톡시]프로판아미드

<878>

7-(2-아미노에틸)-4-히드록시-1,3-벤조티아졸-2(3H)-온 히드로클로라이드 (176 mg)를 NMP (2 ml)에 용해시켜 맑은 황색 용액을 수득하였다. 수산화나트륨 (27 mg)을 메탄올 (0.6 ml)에 용해시키고, 황색 용액에 한 번에 첨가하였더니 밝은 오렌지색에 되었다. N-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-[2-(2-나프틸)에톡시]-N-(2-옥소에틸)프로판아미드 (실시예 32d) (458 mg)를 DCM (1 ml)에 용해시키고, 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (303 mg)를 나누어 첨가하고, 혼합물을 45 분 동안 교반하였다. 물 (10 ml)을 첨가한 후에 DCM을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출 (×3)하였다. 나머지 수성층이 목적하는 물질을 함유하는 것으로 나타났으며, 이를 에탄올과 혼합한 후에 증발 건조시키고, 메탄올-물 혼합물에 다시 용해시키고, 미리 세척한 SCX 카트리지에 로딩하였다. 카트리지를 1:1 메탄올:물로 세척한 후에, 메탄올로 세척하고, 이어서 0.07N 메탄올성 암모니아로 용출하여 황색 필름 (178 mg)을 수득하였다. 이를 에탄올에 용해시키고, 수성 HBr (100 μl)을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 정치시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 황색 고체를 수득하였으며, 이를 에탄올로 공비처리 (×3)하였다. 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 초음파처리하여 담황색 현탁액을 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세척하여 표제 화합물 (141 mg)을 수득하였다.

m/e 579.3 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (399.826 MHz, DMSO, 90°C) δ 1.19-1.23 (m, 6H), 2.67 (q, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.13-3.17 (m, 8H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 10.07 (d, 1H), 11.74 (d, 1H)

<879>

<880>

생물학적 분석

<881>

아드레날린 작용성 β2 매개성 cAMP 생성

<882>

세포 제조

<883>

H292 세포를 10 % (부피/부피) FBS (태아 소 혈청) 및 2 mM L-글루타민을 함유하는 RPMI (로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트; Roswell Park Memorial Institute) 배지에서 성장시켰다. 세포를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 가습 인큐베이터 내에서 배지 25 mL를 함유하는 225 cm<sup>2</sup> 플라스크에서 성장시켰다. 세포를 플라스크로부터 수확하고, 1 주일에 1회 1/10으로 계대-희석하였다.

<884>

실험적 방법

<885>

H292 세포를 함유하는 플라스크로부터 배지를 제거하고, PBS (포스페이트 완충 염수) 10 mL로 세정하고, 아쿠타제(Accutase; 상표명) 세포 분리 용액 10 mL로 교체하였다. 플라스크를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 가습 인큐베이터

에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 세포 현탁액을 카운팅하고, 세포를 RPMI 배지 (10 % (부피/부피) FBS 및 2 mM L-글루타민 함유)에  $0.05 \times 10^6$  개 세포/mL로 재현탁시켰다. 100  $\mu$ l 중의 5000개의 세포를 조직-배양-처리된 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 37  $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 가습 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 배양 배지를 제거하고, 분석 완충액 100  $\mu$ l로 2회 세척하고, 분석 완충액 50  $\mu$ l로 교체하였다. 세포를 실온에서 20 분 동안 휴지시킨 후에, 롤리프람 (1.2 mM, 2.4 % (부피/부피) 디메틸설폭시드를 함유하는 분석 완충액으로 제조) 25  $\mu$ l를 첨가하였다. 세포를 롤리프람과 함께 10 분 동안 인큐베이션한 후에 시험 화합물 (4 % (부피/부피) 디메틸설폭시드를 함유하는 분석 완충액으로  $\times 4$  농축 원액으로 제조함)을 첨가하고, 세포를 실온에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 분석에서 최종 롤리프람 농도는 300  $\mu$ M이었으며, 최종 비히클 농도는 1.6 % (부피/부피) 디메틸설폭시드였다. 상층액을 제거하고, 분석 완충액 100  $\mu$ l로 1회 세척하고, 용해 완충액 50  $\mu$ l로 교체하여 반응을 중단시켰다. 세포 단일층을 -80  $^{\circ}$ C에서 30 분 동안 (또는 밤새) 동결시켰다.

<886> 알파스크린(AlphaScreen; 상표명) cAMP 검출

<887> 세포 용해물 중 cAMP (시클릭 아데노신 모노포스페이트)의 농도를 알파스크린(상표명) 방법을 이용하여 결정하였다. 동결된 세포 플레이트를 플레이트 진탕기 상에서 20 분 동안 해동시킨 후에, 세포 용해물 10  $\mu$ l를 96-웰 백색 플레이트로 옮겼다. 혼합된 알파스크린(상표명) 검출 비드 (동일한 부피의 공여자 비드 (어두운 곳에서 30 분 동안 비오틴화된 cAMP와 미리 인큐베이션함) 및 수용자 비드를 함유함) 40  $\mu$ l를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 어두운 곳에서 10 시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 알파스크린(상표명) 신호는 제조업자가 제안한 조건에서 엔비전(EnVision) 분광광도계 (퍼킨-엘머 인크.; Perkin-Elmer Inc.)를 이용하여 측정하였다. cAMP 농도는 표준 cAMP 농도 (96-웰 조직-배양-처리된 플레이트에서 용해 완충액으로 제조되고, 시험 샘플과 함께 동결/해동됨)를 사용하는 동일한 실험에서 결정된 검량선을 참조하여 결정하고, 동일한 프로토콜을 이용하여 검출하였다. 효능제에 대한 농도 반응 곡선을 구축하여 pEC<sub>50</sub> 및 내재 활성을 모두 결정하였다. 내재 활성은 각각의 실험에서 포르모데룰에 대해 결정된 최대 활성에 비례하는 분율로 표시하였다. 선택된 대표적인 실시예 화합물에 대해 수득한 결과를 아래 표 1에 나타내었다.

**표 1**

화합물	pEC <sub>50</sub>	내재 활성
실시예 1	7.2	0.7
실시예 5	7.9	0.8
실시예 8	8.9	0.7
실시예 10	8.3	0.6
실시예 12	7.8	0.8

<888>

<889> 별법의 아드레날린 작용성  $\beta 2$  매개성 cAMP 생성

<890> 세포 제조

<891> H292 세포를 37  $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 225 cm<sup>2</sup> 플라스크 인큐베이터 내에서 10 % (부피/부피) FBS (태아 소 혈청) 및 2 mM L-글루타민을 함유하는 RPMI 배지에서 성장시켰다.

<892> 실험적 방법

<893> 아쿠타제(상표명) 세포 분리 용액으로 15 분 동안 처리하여 부착된 H292 세포를 조직 배양 플라스크로부터 분리하였다. 플라스크를 37  $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 가습 인큐베이터에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 분리된 세포를 RPMI 배지 (10 % (부피/부피) FBS 및 2 mM L-글루타민 함유)에  $0.05 \times 10^6$  개 세포/mL로 재현탁시켰다. 100  $\mu$ l 중의 5000개의 세포를 조직-배양-처리된 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 37  $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 하의 가습 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 배양 배지를 제거하고, 세포를 분석 완충액 100  $\mu$ l로 2회 세척하고, 분석 완충액 50  $\mu$ l로 교체하였다 (10 mM HEPES (pH 7.4) 및 5 mM 글루코스를 함유하는 HBSS 용액). 세포를 실온에서 20 분 동안 휴지시킨 후에, 롤리프람 (1.2 mM, 2.4 % (부피/부피) 디메틸설폭시드를 함유하는 분석 완충액으로 제조) 25  $\mu$ l를 첨가하였다. 세포를 롤리프람과 함께 10 분 동안 인큐베이션한 후에 시험 화합물을 첨가하고, 세포를 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하였다. 분석에서 최종 롤리프람 농도는 300  $\mu$ M이었으며,



최종 비히클 농도는 1.6 % (부피/부피) 디메틸설폭시드였다. 상층액을 제거하고, 분석 완충액 100  $\mu\text{l}$ 로 1회 세척하고, 용해 완충액 50  $\mu\text{l}$ 로 교체하여 반응을 중단시켰다. 세포 단일층을  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분 동안 (또는 밤새) 동결시켰다.

<894> 알파스크린(상표명) cAMP 검출

<895> 세포 용해물 중 cAMP (시클릭 아데노신 모노포스페이트)의 농도를 알파스크린(상표명) 방법을 이용하여 결정하였다. 동결된 세포 플레이트를 플레이트 진탕기 상에서 20 분 동안 해동시킨 후에, 세포 용해물 10  $\mu\text{l}$ 를 96-웰 백색 플레이트로 옮겼다. 비오틴화된 cAMP와 미리 인큐베이션한 혼합된 알파스크린(상표명) 검출 비드 40  $\mu\text{l}$ 를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 어두운 곳에서 10 시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 알파스크린(상표명) 신호는 제조업자가 제안한 조건에서 엔비전 분광광도계 (퍼킨-엘머 인크.)를 이용하여 측정하였다. cAMP 농도는 표준 cAMP 농도를 사용하는 동일한 실험에서 결정된 검량선을 참조하여 결정하였다. 효능제에 대한 농도 반응 곡선을 구축하고, 데이터를 4 가지 파라미터 로지스틱 방정식에 피팅시켜  $\text{pEC}_{50}$  및 내재 활성을 모두 결정하였다. 내재 활성은 각각의 실험에서 포르모테올에 대해 결정된 최대 활성에 비례하는 분율로 표시하였다. 본 발명의 화합물에 대한 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

<896> 선택성 분석

<897> 아드레날린 작용성  $\alpha 1D$

<898> 막 제조

<899> 제조함 인간  $\alpha 1D$  수용체를 발현시키는 인간 태아 신장 293 (HEK293) 세포로부터 막을 준비하였다. 이들을 분석 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 0.1% 젤라틴, pH 7.4)으로 희석하여 최대 특이적 결합 및 최소 특이적 결합 사이에 클리어 윈도우(clear window)를 제공하는 막의 최종 농도를 제공하였다.

<900> 실험적 방법

<901> 분석은 U-바닥 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 수행하였다. [ $^3\text{H}$ ]-프라조신 (0.3 nM 최종 농도) 10  $\mu\text{l}$  및 시험 화합물 ( $10\times$  최종 농도) 10  $\mu\text{l}$ 를 각각의 시험 웰에 첨가하였다. 각각의 분석 플레이트에서, 비히클 (분석 완충액 중 10 % (부피/부피) DMSO; 최대 결합을 정의함) 10  $\mu\text{l}$  또는 BMY7378 (10  $\mu\text{M}$  최종 농도; 비-특이적 결합 (NSB)을 정의함) 10  $\mu\text{l}$ 의 존재하의 [ $^3\text{H}$ ]-프라조신 결합을 위한 8개의 복제물을 수득하였다. 이어서, 막을 첨가하여 최종 부피가 100  $\mu\text{l}$ 가 되도록 하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후에 96-웰 플레이트 톰텍(Tomtec) 세포 수확기를 이용하여 PEI 코팅된 GF/B 필터 플레이트 (분석 완충액에 1 시간 동안 미리 침지시킴) 상에서 여과하였다.  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 세척 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7.4) 250  $\mu\text{l}$ 로 5회 세척하여 결합하지 않은 방사능을 제거하였다. 플레이트를 건조시킨 후에 팩커드(Packard) 플레이트 실러(sealer)를 이용하여 아래 부분부터 밀봉하고, 마이크로신티-O(MicroScint-O) (50  $\mu\text{l}$ )를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 (탑실 A; TopSeal A), 필터-결합된 방사능을 섬광 계수기 (탑카운트(TopCount), 팩커드 바이오사이언스(Packard BioScience))로 3-분 카운팅 프로토콜을 이용하여 측정하였다.

<902> 전체 특이적 결합 ( $B_0$ )은 평균 최대 결합으로부터 평균 NSB를 감하여 결정하였다. NSB 값은 또한 다른 모든 웰로부터의 값으로부터 감하였다. 이들 데이터는  $B_0$ 의 백분율로 나타내었다. 화합물 농도-효과 곡선 ([ $^3\text{H}$ ]-프라조신 결합의 억제)은 통상적으로는 0.1 nM 내지 10  $\mu\text{M}$  범위의 연속적인 희석액을 사용하여 결정하였다. 데이터를 4 가지 파라미터 로지스틱 방정식에 피팅시켜 화합물 효능을 결정하였으며, 이를  $\text{pIC}_{50}$  ([ $^3\text{H}$ ]-프라조신 결합의 50% 억제를 유도하는 네거티브 로그 몰 농도(negative log molar concentration))으로 나타내었다. 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

<903> 아드레날린 작용성  $\beta 1$

<904> 막 제조

<905> 제조함 인간 아드레날린 작용성  $\beta 1$  수용체를 함유하는 막을 유로스크린(Euroscreen)으로부터 수득하였다. 이들을 분석 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, 0.1% 젤라틴, pH 7.4)으로 희석하여 최대 특이적 결합 및 최소 특이적 결합 사이에 클리어 윈도우를 제공하는 막의 최종 농도를 제공하였다.

- <906> 실험적 방법
- <907> 분석은 U-바닥 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 수행하였다. [ $^{125}$ I]-요오도시아노핀돌롤 (0.036 nM 최종 농도) 10  $\mu$ l 및 시험 화합물 (10× 최종 농도) 10  $\mu$ l를 각각의 시험 웰에 첨가하였다. 각각의 분석 플레이트에서, 비히클 (분석 완충액 중 10 % (부피/부피) DMSO; 최대 결합을 정의함) 10  $\mu$ l 또는 프로프라놀롤 (10  $\mu$ M 최종 농도; 비-특이적 결합 (NSB)을 정의함) 10  $\mu$ l의 존재하의 [ $^{125}$ I]-요오도시아노핀돌롤 결합을 위한 8개의 복제물을 획득하였다. 이어서, 막을 첨가하여 최종 부피가 100  $\mu$ l가 되도록 하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후에 96-웰 플레이트 톱택 세포 수확기를 이용하여 PEI 코팅된 GF/B 필터 플레이트 (분석 완충액에 1 시간 동안 미리 침지시킴) 상에서 여과하였다. 4 °C에서 세척 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, pH 7.4) 250  $\mu$ l로 5회 세척하여 결합하지 않은 방사능을 제거하였다. 플레이트를 건조시킨 후에 팩커드 플레이트 실러를 이용하여 아래 부분부터 밀봉하고, 마이크로신티-0 (50  $\mu$ l)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 (탭실 A), 필터-결합된 방사능을 섬광 계수기 (탐카운트, 팩커드 바이오사이언스)로 3-분 카운팅 프로토콜을 이용하여 측정하였다.
- <908> 전체 특이적 결합 ( $B_0$ )은 평균 최대 결합으로부터 평균 NSB를 감하여 결정하였다. NSB 값은 또한 다른 모든 웰로부터의 값으로부터 감하였다. 이들 데이터는  $B_0$ 의 백분율로 나타내었다. 화합물 농도-효과 곡선 ([ $^{125}$ I]-요오도시아노핀돌롤 결합의 억제)은 통상적으로는 0.1 nM 내지 10  $\mu$ M 범위의 연속적인 희석액을 사용하여 결정하였다. 데이터를 4 가지 파라미터 로지스틱 방정식에 피팅시켜 화합물 효능을 결정하였으며, 이를  $pIC_{50}$  ([ $^{125}$ I]-요오도시아노핀돌롤 결합의 50% 억제를 유도하는 네거티브 로그 몰 농도)으로 나타내었다. 결과를 아래 표 2에 나타내었다.
- <909> 도파민 D2
- <910> 막 제조
- <911> 제조함 인간 도파민 서브타입 D2 수용체를 함유하는 막을 퍼킨 엘머사로부터 입수하였다. 이들을 분석 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, 0.1% 젤라틴, pH 7.4)으로 희석하여 최대 특이적 결합 및 최소 특이적 결합 사이에 클리어 윈도우를 제공하는 막의 최종 농도를 제공하였다.
- <912> 실험적 방법
- <913> 분석은 U-바닥 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 수행하였다. [ $^3$ H]-스피페론 (0.16 nM 최종 농도) 30  $\mu$ l 및 시험 화합물 (10× 최종 농도) 30  $\mu$ l를 각각의 시험 웰에 첨가하였다. 각각의 분석 플레이트에서, 비히클 (분석 완충액 중 10 % (부피/부피) DMSO; 최대 결합을 정의함) 30  $\mu$ l 또는 할로페리돌 (10  $\mu$ M 최종 농도; 비-특이적 결합 (NSB)을 정의함) 30  $\mu$ l의 존재하의 [ $^3$ H]-스피페론 결합을 위한 8개의 복제물을 획득하였다. 이어서, 막을 첨가하여 최종 부피가 300  $\mu$ l가 되도록 하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후에 96-웰 플레이트 톱택 세포 수확기를 이용하여 PEI 코팅된 GF/B 필터 플레이트 (분석 완충액에 1 시간 동안 미리 침지시킴) 상에서 여과하였다. 4 °C에서 세척 완충액 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, pH 7.4) 250  $\mu$ l로 5회 세척하여 결합하지 않은 방사능을 제거하였다. 플레이트를 건조시킨 후에 팩커드 플레이트 실러를 이용하여 아래 부분부터 밀봉하고, 마이크로신티-0 (50  $\mu$ l)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 (탭실 A), 필터-결합된 방사능을 섬광 계수기 (탐카운트, 팩커드 바이오사이언스)로 3-분 카운팅 프로토콜을 이용하여 측정하였다.
- <914> 전체 특이적 결합 ( $B_0$ )은 평균 최대 결합으로부터 평균 NSB를 감하여 결정하였다. NSB 값은 또한 다른 모든 웰로부터의 값으로부터 감하였다. 이들 데이터는  $B_0$ 의 백분율로 나타내었다. 화합물 농도-효과 곡선 ([ $^3$ H]-스피페론의 결합의 억제)은 통상적으로는 0.1 nM 내지 10  $\mu$ M 범위의 연속적인 희석액을 사용하여 결정하였다. 데이터를 4 가지 파라미터 로지스틱 방정식에 피팅시켜 화합물 효능을 결정하였으며, 이를  $pIC_{50}$  ([ $^3$ H]-스피페론 결합의 50% 억제를 유도하는 네거티브 로그 몰 농도)으로 나타내었다.
- <915> 선택된 대표적인 실시예 화합물에 대해 수득한 결과를 아래 표 2에 나타내었다.
- <916> 개시 분석

<917> 던킨 하틀리(Dunkin-Hartley) 기니아-피그 (운반시 200 g 내지 300 g)에게 고안된 사육 방법을 적용하였다. 기니아-피그를 경추 탈구에 의해 사망시키고, 기관을 분리하였다. 부착된 결합 조직을 분리하고, 각각의 기관을 4개의 고리로 절단하였다. 이어서, 조직 고리를 등거리 변환기에 부착시켰다. 조직을 세척하고, 각각의 고리에 1 g의 힘을 적용하였다. 모든 실험에서, 한 쌍을 이룬 곡선 도안을 이용하였다. 1  $\mu$ M 메타콜린의 시작 투여량을 조직에 적용하였다. 이어서, 조직을 세척 (3회, 세척 사이의 시간 간격 1 분)하고, 1 g의 휴지 장력을 다시 적용하고, 조직을 1 시간 동안 휴지시켜 평형화시켰다. 이어서, 조직을 1  $\mu$ M 메타콜린으로 수축시키고, 일단 안정된 반응이 얻어지면 이소프레날린 ( $10^{-9}$  M 내지  $10^{-5}$  M)에 대한 누적 농도 반응 곡선을 구축하였다. 이어서, 조직을 세척 (3회, 세척 사이의 시간 간격 1 분)하고, 1 시간 동안 휴지시켰다. 휴지 기간이 끝나는 시점에 조직을 1  $\mu$ M 메타콜린으로 수축시키고,  $p[A]_{50}$  농도의 시험 화합물을 첨가하였다. 일단 조직이 최대 이완에 도달하면,  $30 \times p[A]_{50}$  농도의 시험 화합물을 첨가하였다. 일단 조직 반응이 안정 수준에 도달하면, 10  $\mu$ M 소탈롤을 욕조에 첨가하여 이완이  $\beta_2$  매개성인지 확인하였다.

<918> 데이터는 에이디인스트루먼트 차트4포윈도우즈 소프트웨어(ADInstruments chart4forwindows software)를 이용하여 수집하였으며, 이로부터 효능제의 각각의 농도에서 생성된 최대 장력을 측정하였다.

<919> 이소프레날린 누적 농도 곡선의 각각의 농도에서, 반응을 메타콜린-유도된 수축의 이완률(%)로 계산하였다. 메타콜린-유도된 수축의 억제율에 대한  $\log_{10}[\text{효능제}](M)$ 의 곡선을 플롯팅하였다. 이어서, 이들 데이터를 비-선형 회귀 곡선 피트에 피팅시켰다. 각각의 실험에서,  $E/[A]$  곡선 데이터를 하기 형태의 4-파라미터 로지스틱 함수를 이용하여 피팅시켰다:

<920> 
$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

<921> E 및 [A]는 각각 효능제의 약리학적 효과 (이완률(%)) 및 농도이고,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $[A]_{50}$  및 m은 각각 점근선, 기준선, 정위 및 기울기 파라미터이다. 각 이소프레날린 곡선의  $p[A]_{50}$  및 IA를 상기 피트로부터 결정하여 조직이 살아있는 경우의 시험 화합물의 개시 시간 생성에 대해 결정하였다.

<922> 시험 화합물의 각각의  $p[A]_{50}$  농도에서, 반응을 메타콜린-유도된 수축의 이완률(%)로 계산하였다. 결과를 시간에 대한 이완률(%)로 플롯팅하고, 90% 이완 수치에 도달하는데 소요되는 시간을 계산하여 기록하였다.

<923>  $30 \times p[A]_{50}$  농도를 첨가하면 개별 조직에서의 최대 화합물 효과를 결정할 수 있다. 따라서,  $p[A]_{50}$  농도에서 최대 화합물 효과의 비율(%)을 계산하여 기록하였다.

<924> 선택된 대표적인 실시예 화합물에 대해 수득한 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

<925> 랫트에서의 약동학

<926> 시험 화합물의 투여 용액을 적합한 투여 비히클을 사용하여 준비하였다. 투여 용액 중 화합물의 농도는 분취액을  $50 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 의 공식적인 농도로 희석하고, 이 농도에서의 표준 용액 및 QC 표준의 2회 주사에 대해 조정하여 분석하였다. 화합물을 250 내지 350 g의 랫트 3 마리 그룹에게 볼루스로 꼬리 정맥에 정맥내 투여하였다 (대략  $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). 경구 투여의 경우, 2 또는 3 마리 동물의 개별 그룹에게 경구 위관영양법으로 투여하였다 ( $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). 전달된 투여량은 중량 감소로 추정하였다. 음식은 필요에 따라 그 효과가 조사되기는 하지만, 일반적으로는 투여 전까지 동물에게 계속 공급된다.

<927> 꼬리 정맥으로부터의 혈액 샘플 (0.25 ml)을 1 ml 주사기로 채취하고, EDTA 튜브에 옮기고, 샘플 수집 후에 바로 원심분리 (13000 rpm에서 5 분)하여 혈장을 준비한 후에  $-20^\circ\text{C}$ 에 보관하였다. 통상적인 샘플링 시간은 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (분)이거나, 또는 최종  $t_{1/2}$ 가 정확하게 기재될 때까지의 시간이다.

<928> 분석 대상물(들)의 농도는 정량적 질량 분광법에 의해 혈장에서 측정하였다. 표준 및 질적 대조군 원액을 메탄올에서  $1 \text{ mg/ml}$ 의 농도로 준비하였다. 연속적인 희석에 의해 생성된 표준 및 QC 원액을 소정의 범위로 첨가하여 대조군 랫트 혈장 ( $50 \mu\text{l}$ )을 제어하였다. 농도 범위는 랫트 샘플에 존재하는 분석 대상물 수준의 범위를 포함한다. 표준, QC 및 샘플에 대해 유기 용매  $50 \mu\text{l}$  및 분석 대상물과 매우 비슷하도록 선택된 내부 표준을 함유하는 유기 용매  $100 \mu\text{l}$ 를 사용하여 액체 추출을 수행하였다. 이어서, 샘플을 반복하여 위아래로 전도시켜 혼

합하고, 적어도 1 시간 동안 -20 ℃에 보관하고, 원심분리기에서 20 분 동안 3500 rpm으로 원심분리하였다. LC-MSMS를 이용하는 분석에 사용하기 위해 각 샘플의 분취액 (120  $\mu$ l)을 옮겨 담았다. 시험 샘플에서 발견되는 농도 범위를 포함하는 표준 및 질적 대조군 샘플은 공식적인 농도가 25% 이내이다.

<929> 약동학적 데이터 분석은 윈놀린(WinNonlin)을 이용하여 수행하였다. 표준 비-구획성 분석을 이용하여 Tmax, Cmax, Lambda\_z, t1/2\_Lambda\_z, AUCall, AUCINF(관찰됨), C1(관찰됨), Vss(관찰됨)와 같은 파라미터를 평가하였다.

<930> 선택된 대표적인 실시예 화합물에 대해 t1/2에서 수득한 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

표 2

실시예 번호	$\beta$ 2 pEC50	$\beta$ 2내재 활성	$\alpha$ 1 결합 pIC50	$\beta$ 1 결합 pIC50	D2 결합 pIC50
10	8.1	0.7			
12	8.1	0.8		5	5
13	7.2	0.5			
14	8.1	1		5	5
15	8.2	0.8	6.6	5	6.1
17	7.6	0.9	6.1		
18	8.3	0.7	6.1	5	5.6
19	7.9	0.8			
20	8	0.6	6.4	5	5.8
21	7.1	0.6			
22	8.1	0.8	5.9	5	5.3
24	7	0.9			
25	7.2	0.8			
26	7.8	0.6	5.5	6	5.9
27	7.5	0.6	6	5	5.5
28	8.5	0.6	5.9	6	6
29	8.2	0.8	5.9	5	6.6
31	7.7	0.9	6.6	5	5.3
32	8	0.5	6.2	5	6.1

<931>

<932> 표 2의 비어있는 부분은 스크리닝시 그 실시예 화합물의 활성에 대한 임의의 유용한 데이터가 아직 얻어지지 않았음을 나타낸다는 점에 유의한다.