

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07C 275/28  
C07C 273/02

(11) 공개번호 10-2005-0100615  
(43) 공개일자 2005년10월19일

(21) 출원번호 10-2005-7013092  
(22) 출원일자 2005년07월14일  
번역문 제출일자 2005년07월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/001069  
국제출원일자 2004년01월14일

(87) 국제공개번호 WO 2004/064730  
국제공개일자 2004년08월05일

(30) 우선권주장 60/440,133 2003년01월14일 미국(US)  
60/440,183 2003년01월14일 미국(US)  
60/476,086 2003년06월04일 미국(US)  
60/476,517 2003년06월05일 미국(US)  
60/501,376 2003년09월08일 미국(US)

(71) 출원인 싸이토키네틱스, 인코포레이티드  
미합중국, 캘리포니아주 94080, 사우스 샌 프란시스코, 이스트 그랜드 애버뉴 280, 스위트 2

(72) 발명자 모간, 브래들리, 폴  
미국, 캘리포니아 94556, 모라가, 리머 드라이브 1206  
엘리아스, 캐슬린, 에이.  
미국, 캘리포니아 94131, 샌프란시스코, 29 스트리트 641  
크레이넬, 에리카, 앤  
미국, 캘리포니아 94002, 벨몬트, 리지우드 코트 2  
루, 푸-핑  
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 폴리네시아 드라이브 #1081110  
마리크, 페이디  
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임, 힐사이드 드라이브 2884  
무치, 알렉스  
미국, 캘리포니아 94133, 샌프란시스코, #3, 스톡톤 스트리트2025  
퀴안, 지안핑  
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 비치 파크 블레바드 #2151451  
스미스, 윌트니, 윌터  
미국, 캘리포니아 94530, 엘 세리토, 리치몬드 스트리트 1122  
토치모토, 토드  
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 걸 애비뉴 1016  
토마시, 아담, 루이스  
미국, 캘리포니아 94109, 샌프란시스코, 필버트 스트리트 #3051335  
모간스, 데이비드, 제이., 주니어  
미국, 캘리포니아 94024, 로스 알토스, 비스타 그란데 애비뉴 781

(74) 대리인 이원희

심사청구 : 없음

## (54) 화합물, 조성물 및 방법

### 요약

특정의 치환된 우레아 유도체는, 예를 들면 심장 미오신을 강화시킴으로써, 심장 근절을 선택적으로 조절하는 것으로, 울혈성 심부전을 포함하는 심장 수축성 심부전 치료에 유용하다.

### 색인어

울혈성 심부전, 심부전, 액틴, 미오신, 우레아, 심장 근절

### 명세서

#### 관련된 출원의 상호참조

본 출원은 참조문헌으로 본 명세서에 각각 병합된 2003년 1월 14일자로 출원된 미국 가특허출원 제60/440,133호 및 60/440,183호; 2003년 6월 4일자로 출원된 가특허출원 제60/476,086호; 2003년 6월 5일자로 출원된 가특허출원 제60/476,517호; 및 2003년 9월 8일자로 출원된 가특허출원 제60/501,376호의 이익을 주장한다.

### 기술분야

본 발명은 치환된 우레아 유도체에 관한 것으로, 특히 선택적으로 심장근절(cardiac sarcomere)을 조절하는 화합물, 및 더욱 상세하게는 울혈성 심부전(congestive heart failure)를 포함하는 심장수축성(systolic) 심부전의 치료방법, 약학적 제형 및 화합물에 관한 것이다.

### 배경기술

#### 심장 근절(cardiac sarcomere)

근절은 얇고 굵은 필라멘트(filaments)를 감합하여 구성되는 심근 및 골격근에서 발견되는 우아하게 조직된 세포 구조물로, 심장 세포 부피의 거의 60%를 차지한다. 굵은 필라멘트는 미오신(myosin)으로 구성되며, 미오신은 화학 에너지(ATP 가수분해)를 힘 및 유도된 운동으로 변환시키는 역할을 한다. 미오신 및 이와 기능적으로 관련된 부류들을 모터 단백질(motor protein)이라고 부른다. 얇은 필라멘트는 하나의 단백질 복합체(protein complex)로 이루어져 있다. 이들 단백질 중 "액틴(actin)"(일종의 섬유성 고분자)은 힘을 생성하는 동안 미오신이 잡아당기게 되는 기질이다. 일련의 조절 단백질(regulatory proteins)인 "트로포닌 복합체(troponin complex)" 및 "트로포미오신(tropomyosin)"은 액틴에 결합되어 있고, 이들은 액틴-미오신 상호작용을 세포 내의 칼슘 이온( $\text{Ca}^{2+}$ ) 수준(level) 변화에 의존하게 한다. 매 심장 박동으로, 심근의 수축 및 이완을 개시하면서,  $\text{Ca}^{2+}$  수준이 오르내리게 된다(Robbins J and Leinwand LA. (1999) *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*, Chapter 8. editor Chien, K.R., W.B. Saunders, Philadelphia). 근절의 각 구성요소는 그 수축 반응에 관여한다.

미오신은 모든 모터 단백질 가운데 가장 광범위하게 연구되고 있다. 인간 세포 내 서로 다른 13개 부류의 미오신 가운데, 미오신-II 부류는 골격근, 심장근 및 평활근의 수축을 담당한다. 이 미오신 부류는 아미노산 구성 및 전체적인 구조의 면에서 다른 12개 부류의 미오신과 상당한 차이가 있다(Goodson HV and spudich JA.(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:659-663). 미오신-II는 다른 미오신-II와 합쳐져 근절의 두꺼운 필라멘트를 형성하는 긴 알파-헬릭스 구조로 배배 꼬인 꼬리(alpha-helical coiled-coiled tail)에 의해 서로 연결된 두 개의 구형 머리 영역(globular head domain)으로 구성된다. 구형의 머리는 미오신의 ATP 작용 및 액틴 결합이 일어나는 촉매 영역(catalytic domain)을 갖는다. 액틴 필라멘트에 결합되면, 인산염(phosphate)의 방출(참조, ATP를 ADP로 전환)로 인해 상기 촉매 도메인의 구조적 형태(structural conformation) 변화가 유발되어 이후 순차적으로 구형 머리로부터 뺄어나와 있는 경사슬 바인딩 레버암(light-chain binding lever arm)의 방향을 변화시킨다; 이 움직임을 파워행정(powerstroke)이라고 부른다. 액틴과의 관계에 있어서 미오신 머리 방향의 이러한 변화는 미오신이 그 일부분인 굵은 필라멘트로 하여금 미오신이 결합되어 있는 얇은 필라멘트

에 대하여 움직이게 한다(Spudich JA. (2001) Nat Rev Mol Cell Biol. 2(5):387-92). 축매 영역 및 가벼운 사슬의 출발 형태/배향까지로의 복귀와 짝을 이룬 액틴 필라멘트로부터 구형 머리의 해리( $Ca^{2+}$ 도 조절된다)는 수축 및 이완 주기를 완성한다.

포유동물의 심근은 알파 및 베타의 두 가지 형태의 심장 미오신으로 구성되어있고, 이들의 특징은 잘 알려져 있다(상기 Robbins). 베타 형태가 성인 심장 미오신의 지배적인 형태(> 90%)이다. 인간 심부전증의 경우에 이들은 모두 전사 및 번역 단계에서 조절되는 것으로 관찰되었고(상기 Miyata), 이때 알파 형태는 심부전 시 하향 조절된다.

사람의 골격근, 심근 및 평활근 미오신의 모든 서열이 결정되었다. 심장 알파 및 베타 미오신들은 매우 유사(93% 동일)한 반면, 양자 모두 사람의 평활근 미오신과는 상당한 차이(42% 동일)가 있고, 더욱 골격근과는 훨씬 가깝게 연관되어 있다(80% 동일). 편리하게도, 심근 미오신은 포유동물 가운데 믿을 수 없을 정도로 잘 보존되어 있다. 예를 들면, 알파 및 베타 심장 미오신은 사람과 쥐 사이에서 96% 이상 보존되어 있고, 돼지의 심장 베타 미오신의 이용가능한 250개 잔기의 서열은 사람의 심장 베타 미오신의 서열과 일치하여 100% 보존되어 있다. 이러한 서열 보존은 심부전의 동물계 모델에 있어서 미오신에 근거한 치료법 연구의 예측가능성에 도움을 준다.

심근질의 구성요소들은, 예를 들면, 심장수축성의 증가 또는 완전한 이완을 용이하게 함으로써, 각각 심장수축 및 심장이완 기능을 조절하도록 하는 심부전 치료의 목표를 제공한다.

### 심부전(Heart Failure)

울혈성 심부전(Congestive heart failure, 이하 "CHF"라 한다)은 특별한 질병이라기보다는 하나의 표시나 징후의 집합체로, 이들 모두는 심장 산물의 증가로 인한 격렬한 활동에 적절하게 반응하는 심장 기능의 장애로부터 유발된다. CHF와 연관된 두드러진 병리생리학(pathophysiology)은 심장수축의 부전(dysfunction), 즉 심장수축 기능의 손상이다(매 심장박동으로 방출되는 혈액량의 필연적 감소를 수반하는). 심실강(ventricular cavity)의 보상확장(compensatory dilation)을 갖는 심장수축부전은 가장 일반적인 형태의 심부전인 "확장성 심근증(dilated cardiomyopathy)"을 가져오며, 이는 종종 CHF와 동일한 부전으로 간주되기도 한다. 수축부전의 반대는 이완부전(diastolic dysfunction), 즉 심실을 혈액으로 채우는 능력의 손상이며, 이 또한 보존된 좌심실 기능과 동등한 심부전을 가져올 수 있다. 울혈성 심부전을 궁극적으로 심장 미오사이트(myocyte) 자체의 부적당한 기능과 연관되며, 심장의 수축 및 이완 능력의 감소와 관련이 있다.

많은 동일한 기저에 있는 질병은 동맥경화증(atherosclerosis), 고혈압(hypertension), 바이러스성 감염, 심장판막이상(valvular dysfunction) 및 유전적 질환과 같은 심장수축성 및/또는 심장이완성 부전을 유발할 수 있다. 이들 질병에 걸린 환자들은 전형적으로 동일 고전적 징후: 호흡 단축, 부종(edema) 및 극도의 피로를 나타낸다: 확장성 심근증 환자들의 거의 반수에서, 심부전의 원인은 관상동맥경화증(coronary atherosclerosis)에 기인하는 허혈성 심장 질병이다. 이들은 단일 심근경색(single myocardial infarction) 또는 다중 심근경색을 앓고 있다; 여기, 필연적인 상처(scarring) 및 개조(remodeling)는 확장성 및 저수축성(hypocontractile) 심장으로 발전한다. 때때로 그 원인물질을 확인할 수 없기 때문에 상기 질병은 "특발성 확장성 심근증(idiopathic dilated cardiomyopathy)으로 불려진다. 허혈성 또는 다른 병인에 상관없이, 확장성 심근증을 앓고 있는 환자들은 혹독한 예후, 과도한 질병률(morbidity) 및 높은 사망률(mortality)을 보인다.

모집단의 연령에 비례하여 CHF의 발병은 유행병처럼 되어왔고, 심장병학자들은 CHF에 대한 가장 잘 알려진 서곡인 허혈성 심부전에 의한 사망률을 감소시키는 데 더욱 성과를 내고 있다. 대략, 미국에서 4백 6십만 명의 사람들이 CHF를 앓고 있는 것으로 진단되었다; 그 진단 범위는 65세 이후 연령에서 1000명당 10명에 이르고 있다. CHF로 인한 입원은 통상 부적절한 외래 환자 치료의 결과이다. CHF에 대한 퇴원수는 65세 이후의 사람들에게 있어서 가장 일반적인 퇴원 진단을 기록하면서 377,000(1979년)명에서 957,000(1997년)명으로 증가하였다. 5년간 CHF로 인한 사망률은 50%에 달한다(Levy D.(2002) New Engl J Med. 347(18): 1442-4). 따라서, 지난 몇 년간 심부전 치료가 크게 향상되고 평균 여명이 늘어나는 동안, 새롭고 더 나은 치료법을, 특히 CHF에 대하여, 계속해서 찾고 있는 실정이다.

"급성" 울혈성 심부전(급성 "대상(decompensated)"심부전으로도 알려져 있다)은 다양한 원인에 의한 심장기능의 급격한 저하와 관련이 있다. 예를 들면, 이미 울혈성 심부전을 앓고 있는 환자에게서, 새로운 심근경색, 약물치료의 중지, 및 무분별한 식이요법은 휴식을 취하고 있는 상태에서도 부종액(edema fluid)의 축적 및 대사부전(insufficiency)을 유발할 수 있다. 이와 같은 급성 증상의 발현시에, 심장 기능 개선 치료제는 대사부전을 경감시키고, 부종 제거를 촉진하며, 보다 안정한 "보상" 울혈성심부전 상태로의 복귀를 용이하게 하도록 도움을 줄 수 있다. 심각하게 진행된 울혈성 심부전을 앓고 있는 환자들, 특히 상기 질병의 말기 환자들도 예를 들면, 심장 이식 대기 중의 안정화를 위해 심장 기능 개선 치료제의 효험

을 볼 수 있다. 다른 가능한 효험은, 예를 들면, 정상 기능 회복시에 정지되거나 속도가 늦어진 심장을 보조하는 약물을 투여함으로써, 바이패스 펌프(bypass pump)로부터 벗어나는 환자에게서 증명될 수 있다. 심장이완부전(심근의 불충분한 이완) 환자들은 이완을 조절하는 치료제의 혜택을 받을 수 있다.

### 치료활성물질(Therapeutic active agent)

강심제(inotrope)는 심장 수축 능력을 향상시키는 약물이다. 현재의 모든 강심제는 심부전 치료의 금본위(gold standard), 즉 환자의 생존을 지속시키는 데 실패하여 오고 있다. 또한, 현재의 약제는 심장 조직에 대해 선택적이지 못하다. 이는 부분적으로 그 용도를 제한하는 알려진 역효과를 유발하기 때문이다. 이러한 사실에도 불구하고, 정맥주사용 강심제는 급성 심부전에 계속해서 폭넓게(예를 들면, 경구용 약물을 재설계하거나 또는 환자들에게 심장이식을 가교) 사용된다. 반면, 만성 심부전에서는 강심제로서 디곡신(digoxin)을 경구로 투여하는 것이 환자의 증상을 경감시키고, 삶의 질을 향상시키며 입원을 감소시킨다.

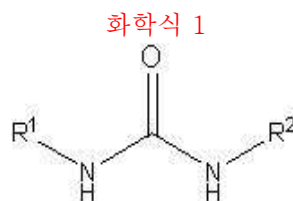
현 약제의 제한을 고려할 때, 울혈성 심부전에 있어서, 심장 기능을 향상시키는 새로운 접근이 요구된다. 가장 최근에 입증된 단기 정맥 주사제인 밀리논(milrinone)은 지금 거의 15년이나 되었다. 유일하게 쓸모가 있는 경구 약물인 디곡신은 200년 이상 되었다. 새로운 작용 메커니즘을 이용하고, 단기 및 장기적 증상의 경감, 안전성 및 환자 사망률의 견지에서 더욱 나은 결과를 나타내는 약제에 대한 요구가 크다. 현 약제보다 향상된 치료지수(therapeutic index)를 나타내는 새로운 약제는 이러한 임상 결과를 달성할 수단을 제공한다.

심근절(예를 들면, 심장 베타 미오신을 목표로 삼아)을 지향하는 약제의 선택적 특성은 상기 향상된 치료지수 달성을 위한 중요한 수단으로 확인되었다. 본 발명은 이러한 약제(특히 근절 활성화 약제) 및 이의 검증방법 및 용도를 제공한다.

### 발명의 요약

본 발명은 CHF를 포함한 심부전증, 더욱 구체적으로는 심장수축성 심부전증의 치료용 화합물, 약학적 조성물 및 치료 방법을 제공한다. 상기 조성물은, 예를 들면, 심장의 미오신을 강화하는 심근절(cardiac sarcomere)의 선택적 조절자이다.

일관점에서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 군 가운데 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것이다.



여기서:

R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

R<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 싸이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 헤테로싸이클릴이고,

그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 그 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함한다. 상기 화학식 1의 조성물은 본 발명의 치료방법의 수행 및 본 발명의 약학적 제형의 제조에 있어서 활성제로서 유용하며, 그러한 활성제의 합성에 있어서 중간체로서 유용하다.

바람직한 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 화학식 2로 표시된다.



여기서;

X는 -O-, -O-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-O-, -S-, -S-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌), 또는 -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-SO<sub>2</sub>-;

Y 및 Z는 독립적으로 -C= 또는 -N= 이다. 단, Y 또는 Z 중 하나만은 -N=이다 ;

R<sup>1.1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴;

R<sup>1.2</sup>는 수소, 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

R<sup>1.3</sup>는 수소, 할로, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 니트로기이다.

다른 바람직한 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 하기의 군 가운데 하나 또는 그 이상을 갖는 화학식 2로 표시된다;

X 는 -O-;

Y 및 Z는 -C=;

R<sup>1.1</sup>은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된

피롤리디닐, 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐;

R<sup>1.2</sup>는 수소 또는 플루오로; 및

R<sup>1.3</sup>는 피리디닐 또는 플루오로이다.

또 다른 바람직한 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 화학식 2에 의해 표시되고, R<sup>1.1</sup>은 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일이며, 선택적으로는 저급 알콕시 또는 알콕시 알킬 고리 치환체를 추가적으로 가질 수 있다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>2</sup>는 단일한 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 그 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 더욱 구체적으로, R<sup>2</sup>는: 선택적으로 치환된 페닐, 선택적

으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 피라지닐, 선택적으로 치환된 피리미디닐 또는 선택적으로 치환된 피리다지닐이다.

또 다른 본 발명의 관점은 화학식 1로 표시되는 군의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^2$ 는 단일한 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 그 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로아랄킬 또는 헤테로사이클릴이며, 더욱 구체적으로,

$R^2$ 는 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, N-아세틸-피롤리딘-2-일, N-아세틸-모폴린-3-일, N-아세틸-피페리딘-3-일, N-아세틸-피페리딘-4-일 또는 사이클로헥실, 또는

$R^2$ 는 화학식 -W- $R^{2.1}$ 으로 표시되고, 여기서;

W는  $C_1$  내지  $C_9$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 선택적으로 치환된 알킬렌; 및

$R^{2.1}$ 은 선택적으로 치환된 테트라하이드로퓨라닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.

본 발명의 또 다른 관점은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 제형 및 심장병 치료방법에 관한 것으로, 이들은 각기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이성질체, 염 또는 용매화물의 약학적 유효량을 수반한다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 미오신(특히, 미오신 II 또는  $\beta$ -미오신)에 결합하는 화합물, 예를 들면, 화학식 1의 화합물과 치환하거나 경쟁하는 화합물을 차단하는 방법을 제공한다. 본 방법은 선택적으로 표지된 화학식 1의 화합물, 미오신 및 적어도 하나의 후보물질의 화합물을 결합시키는 단계; 및 미오신에 상기 후보물질의 결합을 측정하는 단계를 포함한다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 미오신의 활성 조절자(modulator)를 차단하는 방법을 제공한다. 본 방법은 화학식 1의 화합물, 미오신 및 적어도 하나의 후보물질을 결합시키는 단계; 및 활성 미오신에 대한 상기 후보물질의 영향을 측정하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 관점들 및 실시형태는 하기의 상세한 설명에 의하여 그 기술분야의 숙련된 자들에게 명백하게 될 것이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은, 예를 들면, 심장 미오신을 강화에 의해 심근절을 선택적으로 조절하는데 유용한 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 CHF, 특히 심장수축성 심부전을 포함하는 심부전증의 치료에 사용될 수 있다. 나아가, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 제형, 및 그러한 화합물 및 조성물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다. 상기 조성물은, 예를 들면, 심장의 미오신을 강화시키는 심근절의 선택적인 조절자이다.

### 정의

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기의 용어 및 어구들은 사용되는 문맥 내에서 어느 정도까지 다르게 표시하는 경우를 제외하고, 일반적으로 하기에서 설명되는 의미를 갖는다. 하기의 약어 및 용어들은 명세서 전반에 걸쳐 지시된 의미를 갖는다;

Ac = 아세틸

Boc = t-부틸옥시 카보닐

c- = 사이클로

CBZ = 카보벤즈옥시 = 벤질옥시카보닐

DCM = 디클로로메탄= 메틸렌클로라이드=  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민

DMF = N,N-디메틸포름아마이드

DMSO = 디메틸설폭사이드

Et = 에틸

EtOAc = 에틸 아세테이트

EtOH = 에탄올

GC = 기체 크로마토그래피

h = 시간

Me = 메틸

min = 분

mL = 밀리리터

Ph = 페닐

PyBroP = 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

rt = 실온

s- = 2차(secondary)

t- = 3차(tertiary)

TFA = 트리플루오로아세트산

THF = 테트라하이드로퓨란

TLC = 박층 크로마토그래피

"선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"라는 용어는 연속적으로 설명되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하고, 이 설명은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들면, "선택적으로 치환된 알킬"은 하기에서 정의되는 바와 같이 "알킬" 또는 "치환된 알킬" 중 어느 하나를 의미한다. 이는 당해 기술분야의 전문가들에게 하나 또는 그 이상의 치환체를 포함하고 있는 어떤 기(group)에 관하여, 그러한 기가 입체적으로 실행 불가능하고, 합성할 수 있을 것 같지 않으며/않거나 본질적으로 불안정한 어느 치환 또는 치환 패턴(예를 들면, 치환된 알킬은 선택적으로 치환된 사이클로알킬기를 포함하고, 이는 차례로 선택적으로 치환된 알킬기, 잠재적으로는 무한히 치환된 알킬기를 포함하는 것으로 정의된다)을 도입하는 의미는 아닌 것으로 이해될 것이다.

"알킬"은 선형, 가지형 또는 고리형 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함하는 것을 뜻한다. 저급 알킬은 1~5개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 말한다. 저급 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등을 포함한다. 바람직한 알킬기는  $\text{C}_{20}$  또는 그 이하의 탄소를 갖는 알킬기이다. 더욱 바람직한 알킬기는  $\text{C}_{13}$  또는 그 이하의 탄소를 갖는 알킬기이다. 더욱 더 바람직한 알킬기는  $\text{C}_6$  또는 그 이하의 탄소를 갖는 알킬기이다. 사이클로알킬은 알킬의 하위집합

(subset)이고 3~13개의 탄소 원자를 갖는 고리형 탄화수소기이다. 사이클로알킬기의 예는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노보닐, 아다맨틸 등을 포함한다. 본 출원에서, 알킬은 알카닐, 알케닐 및 알키닐 잔기(residues)를 말하며; 이는 사이클로헥실메틸, 비닐, 알릴, 이소프렌릴 등을 의미한다. 알킬렌은 알킬의 또 다른 하위집합으로, 알킬과 동일한 잔기를 말하나, 두 개의 접합점을 갖는다. 알킬렌의 예는 에틸렌( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 프로필렌( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 디메틸프로필렌( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ) 및 사이클로헥실프로필렌( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$ )을 포함한다. 특별한 탄소 수를 갖는 알킬 잔기가 명명될 때, 같은 수의 탄소를 갖는 모든 기하이성질체들을 포함하도록 명명된다. 그리하여, 예를 들면, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함하고, "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함하는 것을 의미한다.

"알콕시" 또는 "알콕실"은 -O-알킬기를 말하며, 바람직하게는 산소 원자를 통해 모구조(parent structure)에 연결되어 있는 1~8개의 선형, 가지형, 고리형 및 이들의 결합으로 된 탄소 원자를 포함한다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. 저급 알콕시는 1~4개의 탄소를 포함하는 알콕시기를 의미한다.

"치환된 알콕시"는 -O-(치환된 알킬)기를 말한다. 바람직한 치환된 알콕시기는 "폴리알콕시" 또는 -O-(선택적으로 치환된 알킬렌)-(선택적으로 치환된 알콕시)이고,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 와 같은 알콕시기, 폴리에틸렌글리콜과 같은 글리콜 에테르 및  $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_3$ (x는 약 2~20, 바람직하게는 약 2~10, 더욱 바람직하게는 약 2~5의 정수)기를 포함한다. 다른 바람직한 치환된 알콕시기는 하이드록시알콕시 또는  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_y\text{OH}$ (y는 약 1~10, 바람직하게는 약 1~4의 정수)이다.

"아실"은 선형, 가지형, 고리형, 포화, 불포화 및 방향족 및 이들의 조합으로 된 1~10 개의 탄소 원자를 가지며, 카보닐 기능성을 통해 모구조에 연결되어 있는 기를 말한다. 아실 잔기 내의 하나 또는 그 이상의 탄소는 모구조에 대한 결합점이 카보닐에 남아 있는 한, 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있다. 그 예는 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 이소부틸릴, t-부톡시 카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. "저급 아실"은 1~4개의 탄소를 포함하는 기를 말하고, "아실옥시"는 O-아실기를 말한다.

"아미노"는  $-\text{NH}_2$ 기를 말한다. "치환된 아미노"는 -NHR 또는 -NRR기를 말하고, 여기서 R은 이하의 군으로부터 독립적으로 선택된다: 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 아실, 알콕시카보닐, 설퍼닐, 설퍼닐 및 설퍼닐로부터 선택되고, 예로는 디에틸아미노, 메틸설퍼닐아미노, 퓨라닐-옥시-설퍼아미노 등이다.

"아릴"은 5- 또는 6-원소의 방향족 고리, 9- 또는 10-원소의 이중 고리를 갖는 방향족 고리계 또는 12- 내지 14-원소의 삼중 고리를 갖는 방향족 고리계를 의미한다. 그 예는 사이클로펜타-1,3-디엔, 페닐, 나프틸, 인단, 테트라린, 플루오렌, 사이클로펜타[b]나프탈렌 및 안트라센이다.

"아랄콕시"는 -O-아랄킬기를 말한다. 이와 유사하게, "헤테로아랄콕시"는 -O-헤테로아랄킬기를; "아릴옥시"는 -O-아릴기를; "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴기를 말한다.

"아랄킬"은 아릴 부분(moiety)이 알킬 잔기를 통해 모구조에 결합되어 있는 잔기를 말한다. 그 예는 벤질, 펜에틸, 페닐비닐, 페닐알릴 등이다. "헤테로아랄킬"은 헤테로아릴 부분이 알킬 잔기를 통해 모구조에 결합되어 있는 잔기를 말한다. 그 예는 퓨라닐메틸, 피리디닐메틸, 피리미디닐에틸 등이다.

"ATP 분해효소(ATPase)"는 ATP를 가수분해하는 효소를 말한다. ATP 분해효소는 미오신과 같은 분자 모터로 구성되는 단백질을 포함한다.

"할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 말한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다. 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은 복수의 할로젠 원소로 치환된 아릴 및 알킬을 말하나, 반드시 동일한 할로젠 원소가 복수일 필요는 없으므로, 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범위 내에 있다.

"헤테로아릴"은 1~4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6- 원소의 방향족 고리, 1~4(또는 그 이상)개의 헤테로원자를 포함하는 8-, 9- 또는 10- 원소의 이중 고리를 갖는 방향족 고리계 또는 1~4(또는 그 이상)개의 헤테로원자를 포함하는 11- 내지 14- 원소의 삼중 고리를 갖는 방향족 고리계를 말한다. 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택된다. 그 예는 퓨란, 피롤, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 디티올, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 티오피란, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 인돌, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 퀴녹살린이다.



"헤테로싸이클" 또는 "헤테로싸이클릴"은 1~4개의 탄소가 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체된 사이클로알킬 잔기를 말한다. 1~4개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5-, 6- 또는 7- 원소의 비방향족 고리, 1~4(또는 그 이상)개의 헤테로원자를 포함하는 8-, 9- 또는 10- 원소의 비방향족 고리계, 또는 1~4(또는 그 이상)개의 헤테로원자를 포함하는 11- 내지 14-원소의 비방향족 고리계를 말한다. 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택된다. 그 예는 피롤리딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로-티오펜, 티아졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로-티오피란, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린 및 다이옥산이다. 불포화의 수 및 위치가 헤테로싸이클릴기를 방향성이 되게 하지 않는 한, 헤테로싸이클릴 또한 불포화 결합을 포함하는 고리계를 포함한다. 그 예는 이미다졸린, 옥사졸린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조디옥산, 벤조디옥솔 및 3,5-디하이드로벤조사지닐이다. 치환된 헤테로싸이클릴의 예는 4-메틸-1-피페라지닐 및 4-벤질-1-피페리디닐이다.

"이성질체"는 같은 분자식을 갖는 서로 다른 화합물을 말한다. "입체이성질체"는 원자들이 공간에서 배열되는 방식에만 차이가 있는 이성질체이다. "거울상 이성질체"는 서로 완전히 겹쳐질 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물을 "라세믹" 혼합물이라고 한다. "±"는 적절한 경우 라세믹 혼합물을 표시하기 위해 사용된다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자들을 갖는, 그러나 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대적인 입체화학은 Cahn-Ingold-Prelog R-S 시스템에 따라 설명된다. 어떤 화합물이 순수한 거울상 이성질체일 경우, 각 키랄 탄소에서 입체화학은 R 또는 S로 설명될 수 있다. 절대 배열이 알려지지 않은 용해된 화합물은 D<sub>Na</sub>-선 파장에서 평면 편광을 어느 방향(오른쪽 또는 왼쪽)으로 회전시키는가에 따라, (+) 또는 (-)로 표시될 수 있다. 여기서 설명되는 어떤 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 포함하고, 따라서 (R)- 또는 (S)-의 절대적 입체화학에 의하여 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 및 정의가 가능한 다른 입체이성질체 형태가 될 수 있다. 본 발명은 라세믹 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간적 혼합물을 포함하여, 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성조각(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래의 기술을 이용하여 용해될 수 있다. 여기서 설명되는 상기 화합물들은 올레핀 이중결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 포함하고, 달리 다른 설명이 없다면, 상기 화합물들은 E 및 Z 기하이성질체를 모두 포함함을 뜻한다. 이와 유사하게, 모든 토토머 형태(tautomeric form)들도 포함됨을 뜻한다.

"약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 모든 용매, 분산매, 코팅제, 항박테리아제 및 항곰팡이제, 등장(isotonic)제 및 흡수지연제 등을 포함한다. 약학적으로 활성물질에 대한 이러한 매개물질 및 약제의 사용은 기술분야에서 잘 알려져 있다. 어떤 종래 매개물질 또는 약제가 상기 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 치료용 조성물에 있어서 이의 사용이 예상된다. 추가적 활성 성분들도 상기 조성물에 포함될 수 있다.

"약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에 따른 상기 화합물의 생물학적 효능 및 성질을 유지하는 염을 말하며, 생물학적으로 또는 그 밖의 다른 면에서 바람직한 염을 말한다. 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노산 및/또는 카복실기 또는 이들에 유사한 기들의 존재로 인해 산성 및/또는 염기성 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 또는 유기산과 함께 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들면, 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 질산(nitric acid), 인산(phosphoric acid) 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 주석산(tartaric acid), 시트르산, 벤조산, 계피산(cinnamic acid), 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기염기 또는 유기염기와 함께 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기염기는, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 특히, 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 바람직하다. 염이 유도될 수 있는 유기염기는, 예를 들면, 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민으로서 자연계에서 발생하는 치환된 아민, 고리형 아민, 염기성 이온교환수지 등, 구체적으로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민과 같은 것을 포함한다.

"용매화물"은 약학적으로 허용가능한 하나 또는 그 이상의 용매 분자와 물리적으로 결합되어 있는 화합물(예; 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염)을 말한다. "화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 용매화물"과 같은 어구는 화학식 1의 화합물, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 화합물의 용매화물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물을 포괄하는 의미로 이해될 수 있을 것이다.

"치환된-" 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로싸이클릴은 각각 하나 또는 그 이상(약 5 이하, 바람직하게는 약 3 이하)의 수소원자가: 아실, 선택적으로 치환된 알킬(예; 플루오로알킬), 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬렌디옥시(예; 메틸렌디옥시), 선택적으로 치환된 아미노(예; 알킬아미노 및 디알킬아미노), 선택적으로 치환된 아미디노, 선택적으로 치환된 아릴(예; 페닐), 선택적으로 치환된 아랄킬(예; 벤질), 선택적으로 치환된 아릴옥시(예, 페녹시), 선택적으로 치환된 아랄콕시

(예; 벤질옥시), 카복시(-COOH), 카보알콕시(예; 아실옥시 또는 -OOCR), 알콕시카보닐 또는 카복시알킬(예; 에스테르 또는 -COOR), 카복사미도, 아미노카보닐, 벤질옥시카보닐아미노(CBZ-아미노), 시아노, 카보닐, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아랄콕시, 니트로, 설파닐, 설피닐, 설포닐 및 티오로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로싸이클릴을 말한다.

"설파닐"은 -S-(선택적으로 치환된 알킬), -S-(선택적으로 치환된 아릴), -S-(선택적으로 치환된 헤테로아릴) 및 -S-(선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴)기를 말한다.

"설피닐"은 -S(O)-H, -S(O)-(선택적으로 치환된 알킬), -S(O)-(선택적으로 치환된 아미노), -S(O)-(선택적으로 치환된 아릴), -S(O)-(선택적으로 치환된 헤테로아릴) 및 -S(O)-(선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴)기를 말한다.

"설포닐"은 -S(O<sub>2</sub>)-H, -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 알킬), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 아미노), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 아릴), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 헤테로아릴) 및 -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 알콕시), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 아릴옥시), -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 헤테로아릴옥시) 및 -S(O<sub>2</sub>)-(선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴옥시)기를 말한다.

"치료학상 유효량" 또는 "유효량"은 하기에서 정의된 바와 같이, 화학식 1의 화합물이 치료가 필요한 포유동물에 투여될 때, 효과적인 치료에 충분한 양을 말한다. 치료학상 유효량은 치료의 대상 및 질병, 치료 대상의 무게 및 연령, 질병의 중대성, 선택되는 화학식 1의 개개의 화합물, 수행되는 복용법(dosing regimen), 투여시간, 투여방식 등에 따라 변화하게 될 것이고, 이들 모두는 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해서 즉시 결정될 수 있다.

"치료" 또는 "치료실시"는

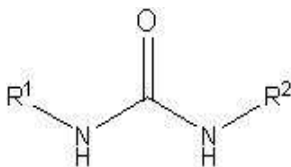
- a) 질병의 예방, 즉 질병의 임상적 징후가 발전하지 못하게 하는 것;
- b) 질병의 억제, 즉 임상적 징후의 전개를 늦추거나 저지하는 것; 및/또는
- c) 질병의 완화, 즉 임상적 징후의 퇴행(regression)

을 포함하는 포유동물에 있어서의 어느 질병의 치료를 말한다.

### **본 발명의 화합물**

본 발명은 화학식 1에 의해 표시된 바와 같이, (예를 들면, 심장의 미오신 활성을 자극하거나 강화하는) 심근질의 선택적 조절자인 화합물에 대한 것이다.

<화학식 1>



여기서;

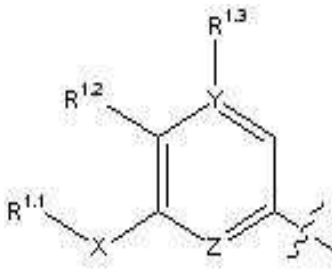
R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

R<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 싸이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴이고,

단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함한다. 상기 화학식 1의 화합물은 본 발명의 치료방법의 수행 및 본 발명의 약학적 제형의 제조에 있어서 활성제로서 유용하며, 상기 활성제 합성의 중간체로서 유용하다.

본 발명의 일 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 화학식 2로 표시된다.

#### <화학식 2>



여기서;

X는 -O-, -O-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-O-, -S-, -S-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌), 또는 -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-SO<sub>2</sub>-;

Y 및 Z는 독립적으로 -C= 또는 -N=이다. 단, Y 또는 Z 중 하나만이 -N=이다;

$R^{1.1}$ 은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴, 또는 하이드록시, 알콕시, 또는 아릴옥시로 치환된 저급 알킬 또는 치환된 아미노기로 치환된 저급알킬;

$R^{1.2}$ 는 수소, 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

$R^{1.3}$ 는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, -C≡CH, 선택적으로 치환된 헤테로아릴(특히, 피리디닐 또는 이미다졸릴) 또는 알콕시카보닐이다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 하기의 군 가운데 하나 또는 그 이상을 갖는 화학식 2로 표시된다;

X는 -O-, -O-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-O-, -S-, -S-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌), 또는 -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-SO<sub>2</sub>-;

Y 및 Z는 독립적으로 -C= 또는 -N=이다. 단, Y 또는 Z 중 하나만이 -N=이다;

$R^{1.1}$ 은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴;

$R^{1.2}$ 는 수소, 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

$R^{1.3}$ 는 수소, 할로, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 니트로기이다.

본 발명의 또 다른 관점은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 하기의 군 가운데 하나 또는 그 이상을 갖는 화학식 2로 표시된다;

X는 -O-;

Y 및 Z는 -C=;

$R^{1.1}$ 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된

피롤리딘, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리딘, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐;

$R^{1.2}$ 는 수소 또는 플루오로; 및

$R^{1.3}$ 는 피리디닐 또는 플루오로이다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 화학식 2에 의해 표시되고,  $R^{1.1}$ 은 추가적인 저급 알콕시 또는 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설폰닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설폰닐-피페리딘-3-일이다.

본 발명의 또 다른 관점은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^2$ 는 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 더욱 구체적으로,  $R^2$ 는: 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 티아졸, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 피라지닐, 선택적으로 치환된 피리미디닐 또는 선택적으로 치환된 피리다지닐이다.

또 다른 본 발명의 관점은 화학식 1의 하나 또는 그 이상의 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^2$ 는 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 싸이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴이며, 더욱 구체적으로,  $R^2$ 는:

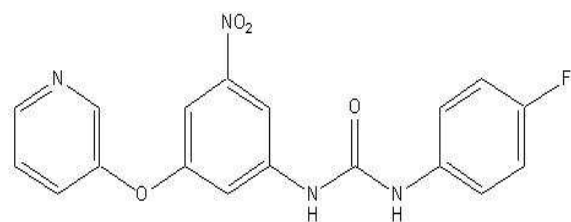
테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, N-아세틸-피롤리딘-2-일, N-아세틸-모폴린-3-일, N-아실-피페리딘-3-일, N-아실-피페리딘-4-일 또는 싸이클로헥실, 또는  $R^2$ 는 화학식 -W- $R^{2.1}$ 으로 표시되고, 여기서:

W는 선택적으로 치환된  $C_1$  내지  $C_3$ 의 직쇄 또는 분쇄의 선택적으로 치환된 알킬렌; 및

$R^{2.1}$ 은 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리딘, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리딘, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.

## 명명법

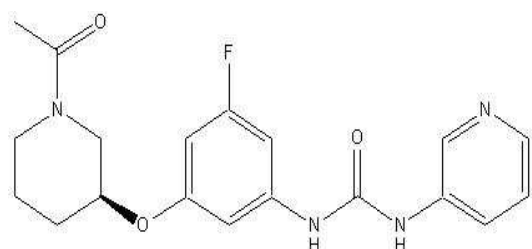
상기 화학식 1의 화합물은 하기에 설명하는 바와 같이, 이름 및 번호(예; AutoNom version 2.1 사용)가 붙여질 수 있다. 예를 들면, 화학식 1A의 화합물:



<화학식 1A>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 피리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 니트로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 4-플루오로페닐인 화학식 1에 따른 화합물은 1-(4-플루오로-페닐)-3-[3-니트로-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐]-우레아로 명명될 수 있다.

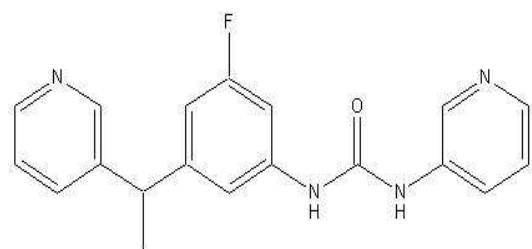
화학식 1B의 화합물



<화학식 1B>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 N-아세틸-피페리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 플루오로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 (S)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아로 명명될 수 있다.

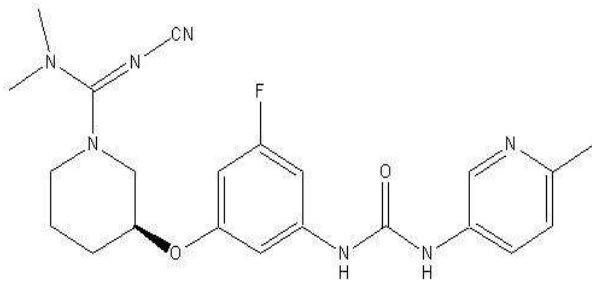
화학식 1C의 화합물



<화학식 1C>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -CH(CH<sub>3</sub>)-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 피리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 플루오로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 1-[(3-플루오로-5-(1-피리딘-3-일-에틸)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아로 명명될 수 있다.

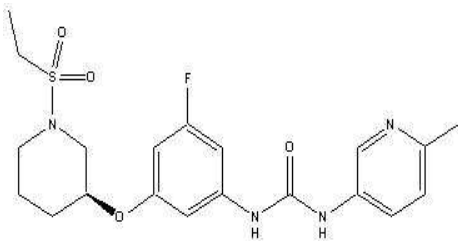
화학식 1D의 화합물



<화학식 1D>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 1-(N<sup>2</sup>-시아노-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-디메틸아미디노)-피페리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 플루오로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 6-메틸-피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 (S)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘으로 명명될 수 있다.

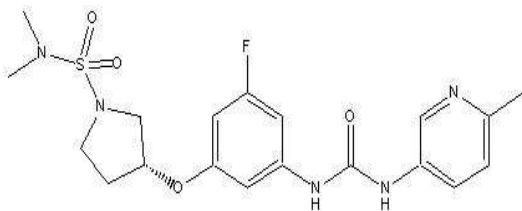
화학식 1E의 화합물



<화학식 1E>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 1-(에탄-2-설폰일)-피리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 플루오로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 6-메틸-피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 (S)-1-[3-[1-(에탄-2-설폰일)-피페리딘-3-일옥시]-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아로 명명될 수 있다.

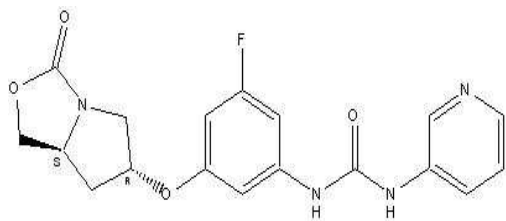
화학식 1F의 화합물



<화학식 1F>

즉, R<sup>1</sup>은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=, R<sup>1.1</sup>이 1-(디메틸아미노설폰일)-피리딘-3-일, R<sup>1.2</sup>가 수소 및 R<sup>1.3</sup>가 플루오로인 화학식 2이고, R<sup>2</sup>는 6-메틸-피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 (S)-1-[3-(1-디메틸아미노설폰일-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아로 명명될 수 있다.

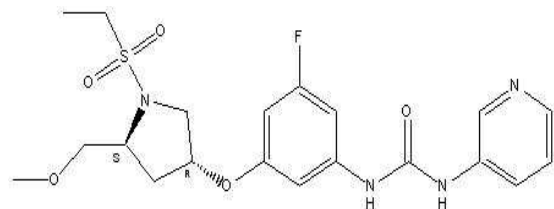
화학식 1G의 화합물



<화학식 1G>

즉,  $R^{1.1}$ 은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=,  $R^{1.1}$ 이 (R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일),  $R^{1.2}$ 가 수소 및  $R^{1.3}$ 가 플루오로인 화학식 2이고,  $R^2$ 는 피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 1-[(3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아로 명명될 수 있다.

#### 화학식 1H의 화합물



<화학식 1H>

즉,  $R^1$ 은 X가 -O-, Y 및 Z가 -C=,  $R^{1.1}$ 이 (R)-(1-에탄설포닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일),  $R^{1.2}$ 가 수소 및  $R^{1.3}$ 가 플루오로인 화학식 2이고,  $R^2$ 는 피리딘-3-일인 화학식 1에 따른 화합물은 (R)-1-{3-(1-에탄설포닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아로 명명될 수 있다. 여기서, (R)표시는 X치환체를 통하여 상기 분자의 잔기와 마주보고 있는  $R^{1.1}$  치환체를 나타내기 위한 의도이다. 대안적으로, 화학식 1G의 예에서 보는 바와 같이, 상기 화합물은 1-{3-(R)-(1-에탄설포닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아로 명명될 수 있다.

#### 화학식 1의 화합물의 합성

본 발명의 화합물은 기술분야에서 잘 알려진, 예를 들면, 반응 과정에 대하여 하기에 설명된 바와 같은 기술을 이용하여 합성될 수 있다.

#### 합성 반응 상수

다른 설명이 없다면, 여기서 설명되는 반응은 대기압에서, 일반적으로 -10℃~110℃의 온도 범위 내에서 일어난다. 나아가, 실시예에서 사용되거나 또는 그 밖에 설명될 때를 제외하고는, 반응시간 및 반응조건들은 대략적임을 의미한다. 예를 들면, 약 1시간에서 24시간(평균 약 16시간 철야로 수행하는 반응) 동안 약 -10℃~110℃의 온도 범위 내에서 대기압 하에 이루어지기 때문이다.

"용매", "유기용매" 또는 "비활성 용매" 각각은 용매가 그와 함께[예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸포름아마이드(DMF), 클로로포름, 메틸렌클로라이드(또는 클로로메탄), 디에틸에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함하여] 설명되는 반응 조건하에서 비활성임을 의미한다. 다른 설명이 없다면, 본 발명의 반응에서 사용되는 용매는 비활성 유기용매이다.

"q.s"는 언급된 기능, 예를 들면, 어떤 용액을 바람직한 부피(예; 100%)로 하는 것을 달성하기 위하여 충분한 양을 첨가함을 의미한다.

원한다면, 적절한 분리(separation) 또는 정제 과정, 예를 들면, 여과, 추출, 결정화, 컬럼크로마토그래피, 박층(thin-layer) 크로마토그래피 또는 후층(thick-layer) 크로마토그래피, 또는 이들 과정의 조합함으로써, 여기에 설명된 화합물 및 중간체의 단리(isolation) 및 정제는 효과적으로 이루어질 수 있다. 적절한 분리 또는 정제 과정의 구체적인 설명은 하기 실시예를 참조할 수 있다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 단리 과정도 물론 사용될 수 있다.

필요한 경우, (R)- 및 (S)- 이성질체는 본 발명의 기술분야에서 숙련된 자에게 알려진 방법에 의해 용해될 수 있다. 이러한 방법의 예는, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체의 염 또는 복합체를 형성; 결정화, 기체-액체 또는 액체-크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성; 조작 및 비조작 거울상 이성질체의 분리에 이어서, 거울상 이성질체와 거울상 이성질체 특이적 시약(enantiomer-specific reagent) 간의 선택적 반응, 예를 들면, 효소적 산화 또는 환원반응; 키랄 환경(예를 들면, 키랄 리간드와 결합되어 있는 실리카 또는 키랄 용매의 존재 하의 키랄 지지체)에서의 기체-액체 또는 액체크로마토그래피를 들 수 있다. 예를 들면, 화학식 1의 화합물은 저급 알칸올에 용해될 수 있고, 70% 에틸아세테이트(헥산 내)에서 60분 동안 처리된 키랄팩(chiralpak) AD(205×20 mm) 컬럼(Chiral Technologies, Inc) 상에 위치될 수 있다. 원하는 거울상 이성질체가 상기에서 설명된 분리방법 가운데 어느 하나에 의해 다른 화학 물질로 전환되는 경우, 원하는 거울상 이성질체 형태를 유리하기 위해서는 부가적인 단계를 더 필요로 할 수 있다는 것으로 이해될 것이다. 대안적으로, 특정 거울상 이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 이용하여 비대칭 합성을 하거나 또는 하나의 거울상 이성질체를 비대칭 전환에 의해 다른 거울상 이성질체로 전환함으로써 합성될 수 있다.

### 반응식(reaction scheme)에 대한 간단한 설명

반응식 1은 화학식 1의 화합물의 합성을 설명한다.

반응식 2는 화학식 1의 화합물의 대안적 합성을 설명한다.

반응식 3은 화학식 305의 화합물의 준비를 설명하며, 이는 화학식 1의 화합물의 합성에 있어서 중간체로서 유용하다.

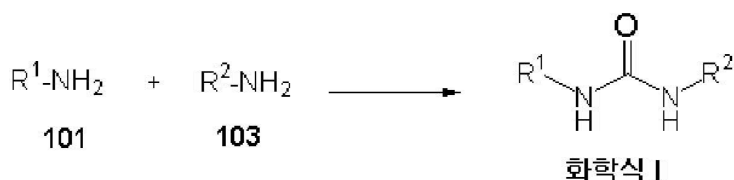
반응식 4 및 5는 화학식 1의 화합물의 단일 거울상 이성질체의 비대칭합성에 유용한 입체특이성 시약의 준비를 설명한다.

본 발명의 기술분야에서 숙련된 자에게는 반응식에서 설명된 하나 또는 그 이상의 시약, 단계 및/또는 조건들은 다양한 치환체들을 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 위치에 수용하기 위해서는 조정이 필요한 것으로 이해될 것이다.

### 재료(Materials)

선택적으로 치환된 출발물질 101, 103, 201, 301a 및 301b, 및 다른 반응물질의 대부분은, 예를 들면, 알드리치케미컬컴퍼니(밀워키, WI)로부터 상업적으로 얻을 수 있거나, 일반적으로 사용되는 합성 방법을 이용하여 본 발명의 기술분야에서 숙련된 자들에 의해 즉시 제조될 수 있다.

### 반응식 1



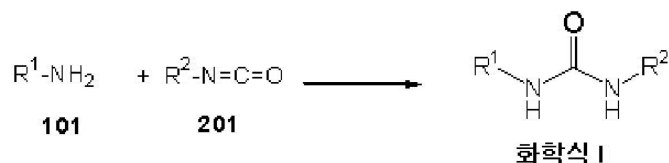
### 화학식 1 화합물 제조

반응식 1을 참조하여, 질소 분위기 하에서 자석 교반기, 환류 응축기(reflux condenser) 및 열우물(thermal well)이 구비된 플라스크에 포스젠 또는 포스젠 등가 물질 및 디클로로메탄 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비극성, 비양성자성 용매를 넣는다. 디클로로메탄 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비극성, 비양성자성 용매 내의 화학식 101의 화합물 용액을



10~60분 동안 적하하여 첨가하고, 상기 용액을 1~15 시간 교반시킨다. 화학식 103의 화합물을 부분적으로(portionwise) 첨가하고, 상기 용액을 약 10~60분 동안 교반시킨다. DIEA와 같은 염기는 약 1시간 동안 적하하여 첨가하고, 상기 용액을 약 1~15 시간 동안 교반시킨다. 화학식 105의 화합물인 생성물이 단리 및 정제된다.

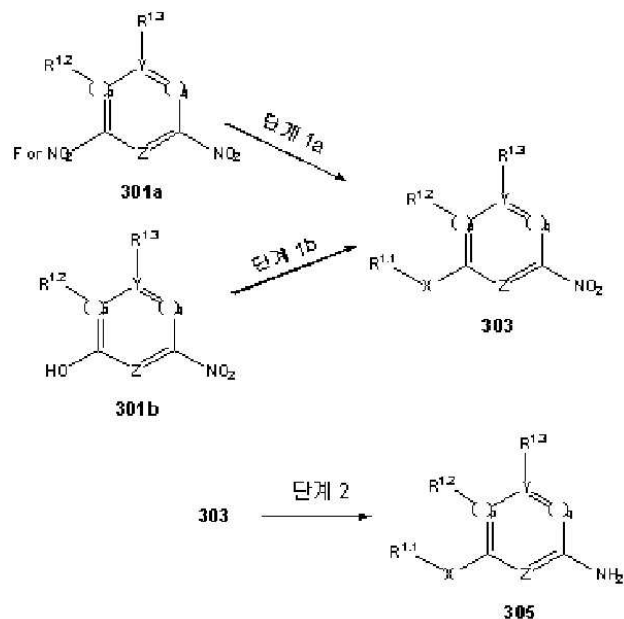
## 반응식 2



## 화학식 1 화합물 제조

반응식 2는 화학식 1의 화합물에 대한 대안적 합성법을 설명한다. 화학식 201의 이소시아나산염(isocyanate)은 포스겐 또는 포스겐 등가물을 사용하여 상응하는 아민(즉,  $\text{R}^2\text{-NH}_2$ )이나, 커티우스(Curtius) 또는 호프만(Hoffman) 자리바꿈 반응을 이용하여 상응하는 카복실산(즉,  $\text{R}^2\text{-COOH}$ )으로부터 형성될 수 있고, 독립적으로 단리될 수 있다.  $-40\sim 110\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 디클로로메탄 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 비양성자성 용매에서 화학식 101 및 210 화합물의 혼합물을 1~15시간 동안 교반시킨다. 생성물인 화학식 1의 화합물을 단리 및 정제한다.

## 반응식 3



## 화학식 303 화합물 제조

반응식 3, 단계 1a를 참조하여, 화학식 303a의 화합물(여기서 p 및 q는 독립적으로 모두 0~2의 정수이고  $p+q = 1\sim 4$ )은 약 1 당량의 화학식  $\text{R}^{1.1}\text{-OH}$ 의 화합물(여기서  $\text{R}^{1.1}$ 은 상술한 바와 같다; 즉, DMF 같은 비양성자성 용매 내의 탄산칼륨과 같은 염기)과 결합된다. 상기 혼합물이 약  $100\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 약 1~16시간 동안 가열된다. 생성물인 화학식 303의 화합물이 단리 및 정제된다.

대안적으로, 반응식 3, 단계 1b에서 보는 바와 같이, 화학식 301b의 화합물은 상기 화학식  $\text{R}^{1.1}\text{-OH}$  화합물(여기서  $\text{R}^{1.1}$ 은 상술한 바와 같다; 즉, THF 같은 비양성자성 용매 내의 디에틸아자디카복실레이트 또는 디이소프로필아자디카복실레이트와 같은 아자디카복실레이트 또는 트리페닐포스핀과 같은 포스핀)과 결합된다. 상기 혼합물을 상온 부근에서 약 1~16시간 동안 교반된다. 생성물인 화학식 303의 화합물이 단리 및 정제된다. 대안적으로, 반응식 3, 단계 1b과 같이, 화학식 301b의 화합물은  $0\sim 110\text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도 범위에서 1~16시간 동안 DMF와 같은 비양성자성 용매 내의 수소화나트륨과 같

은 염기로 처리된다. 상기 화학식  $R^{1.1}-X$ 에서  $R^{1.1}$ 은 상술한 바와 같고, X는 0~110 °C의 사이에서 1~16 시간 동안 DMF 또는 THF와 같은 비양성자성 용매 내의 할로젠, 메탄설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 또는 트리플루오로메탄설폰네이트와 같은 이탈기이다. 생성물인 화학식 303의 화합물이 단리 및 정제된다.

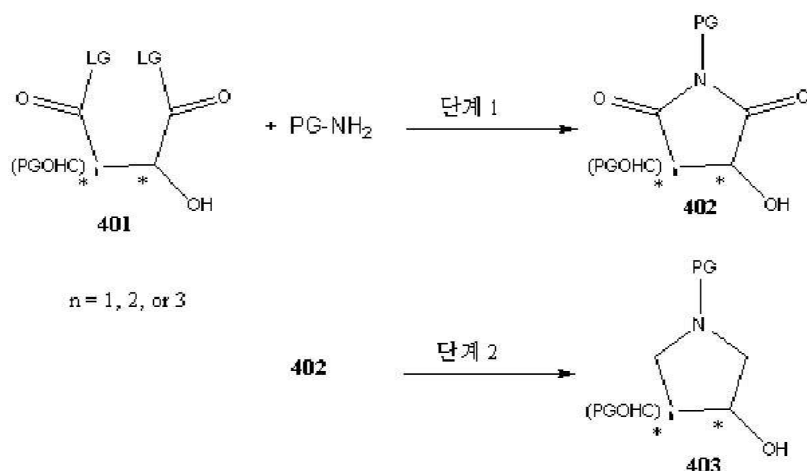
### 화학식 305 화합물 제조

반응식 3, 단계 2를 참고하여, 파 수소생성탄(Parr hydrogenation bomb)은 질소분위기 하에서 10% 팔라듐/탄소로 채워지고, 이후 에탄올과 같은 비극성, 양성자성 용매 내의 화학식 303의 화합물 용액이 가해진다. 상기 반응은 약 70 psi 수소 하에서 약 24시간 동안 교반된다. 상기 반응 혼합물은 셀라이트(celite)를 통해 여과되고, 진공 내에서 화학식 305의 화합물을 얻기 위해 농축된다. 이는 반응식 1 및 2에 관하여 설명한 바와 같이 화학식 1 앞에서 수행될 수 있다.

### 화학식 1의 특정 거울상 이성질체의 제조

앞에서 언급한 바와 같이, 화학식 1의 특정 거울상 이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해 또는 비대칭 변환에 의해 어느 하나의 거울상 이성질체로 전환함으로써 합성될 수 있다. 예를 들면, (R)- 및 (S)-하이드록시피롤리딘과 같이, (R)- 및 (S)-3-하이드록시피페리딘은 시그마-알드리치로부터 상업적으로 얻을 수 있고, 이들은 다른 공표된 방법에 의해 분해될 수도 있다[예; (6,6-디메틸-2-옥소-아다만탄-1-일)-메탄설폰산, Ringdahl et.al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1981, 4,697-8]. 부가적인 비대칭 합성 접근이 반응식 4 및 5에서 설명되는 바와 같이 사용될 수 있다. 여기서, PG는 수직 방향의 보호기(본 발명의 기술분야에서 숙련된 자에 의해 이해되는 바와 같이 합성 단계에 따라 수소를 나타낼 수도 있다), LG는 이탈기, 및 n은 1,2 또는 3을 나타낸다. 이들 보호기 및 이탈기는 일반적으로 사용되는 합성법을 사용하여 본 발명의 기술분야에서 숙련된 자에 의해 즉시 삽입 및 제거될 수 있다.

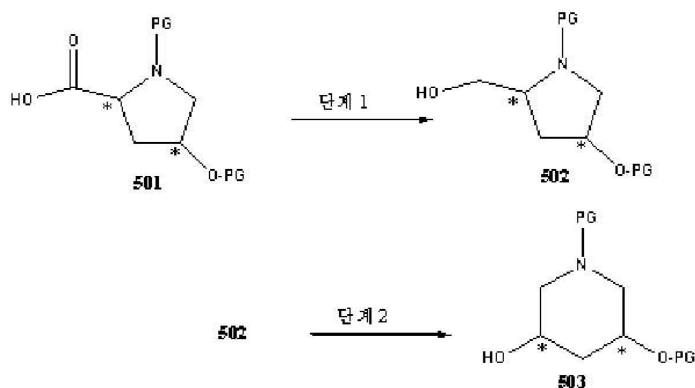
### 반응식 4



### 화학식 403 화합물 제조

반응식 4, 단계 1 및 2를 참조하여, 화학식 401의 화합물이 디클로로메탄 또는 DMF와 같은 용매 내의 화학식 402의 보호된 아민(벤질 아민과 같은) 약 1 당량과 결합된다. 상기 반응은 1~48시간 동안 -20~100 °C에서 이루어진다. 생성물인 화학식 403의 화합물이 통상적으로 단리되고, 예를 들면, 상기에서 언급한 바와 같이, 화학식 1의 화합물에 앞서서 수행될 수 있다.

### 반응식 5



### 화학식 502 화합물 제조

반응식 5, 단계 1을 참조하여, 화학식 501의 화합물이 THF와 같은 용매 내의 환원제(리튬알루미늄하이드라이드 또는 리튬보로하이드라이드와 같은)로 처리된다. 상기 반응은 1~48시간 동안 -20~100 °C에서 이루어진다. 생성물인 화학식 502의 화합물이 통상적으로 분리된다.

### 화학식 503 화합물 제조

반응식 5, 단계 2 및 3을 참조하여, 화학식 502의 화합물이 -78~70 °C에서 THF와 같은 용매 내의 트리플루오로아세트 산무수물과 함께 교반된다. 트리ethyl아민과 같은 염기를 첨가한 후, 상기 혼합물은 8~48시간 동안 20 °C에서 교반하여 환류시킨다. 생성물인 화학식 503의 화합물이 통상적으로 분리되고(미국특허 제6,316,626호), 예를 들면, 상기에서 언급한 바와 같이, 화학식 1의 화합물에 앞서서 수행될 수 있다.

상기에서 설명된 본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물은, 예를 들면, 화학식 101, 103, 201 또는 305의 감지할 수 있을 만큼의 존재량으로 확인될 수 있다. 약은 승인 및/또는 시판 전에 약전(pharmacopoeia)을 만족시켜야 한다는 것이 잘 알려져 있고, 합성시약(치환된 다양한 아민류 또는 알콜류와 같이) 및 전구체(precursors)는 약전 표준에 의해 규정된 제한을 초과하지 않아야 하는 것이 잘 알려져 있는 반면, 본 발명의 방법에 의해 제조된 최종 화합물은, 예를 들면, 1% 보다 큰 하나의 불순물도 없는 약 95% 범위의 순도로, 그러한 물질의 최소 존재량(검출은 가능)을 함유할 수 있다. 이러한 범위의 순도는, 예를 들면, 방출 분석법(emission spectroscopy)에 의해서 검출될 수 있다. 이러한 물질의 존재에 대한 약학적 조성물의 순도를 관찰하는 것이 중요하며, 그 존재는 본 발명의 합성방법의 용도를 검출하는 방법으로서 부가적으로 밝혀질 것이다.

### 바람직한 방법 및 최종 단계

화학식 1 화합물의 이성질체의 라세믹 혼합물은 선택적으로 크로마토그래피 컬럼 상에 놓여지고 (R)- 및 (S)- 거울상 이성질체로 분리된다.

화학식 1 화합물은 상응하는 부가 염을 형성하기 위하여 약학적으로 허용가능한 산과 선택적으로 접촉된다.

화학식 1 화합물의 약학적으로 허용가능한 부가 염은 상응하는 화학식 1의 유리 염기(free base)를 형성하기 위해 염기와 선택적으로 접촉된다.

### 바람직한 화합물

본 발명의 바람직한 실시형태는 하기의 (각각 선호도에 따른 오름 차순으로 정렬된 첫행이 약간 안으로 들어간 하위 그룹의) 치환기의 치환 및 조합을 갖는 화학식 1의 화합물을 포함하거나 사용한다. 이들은 다른 치환기의 치환 및 조합을 뒷받침하기 위해 부가된 청구항을 뒷받침하고, 이들은 간결하게 하기 위해 상세하게 청구되지는 않았으나, 본 개시의 내용에 포함되는 것으로 이해되어야 할 것이다. 그 점에 있어서, 각 치환체(때때로 문단번호로 참조된다)에 대해 하기에 설명되는 바람직한 하위집합들은 그 치환체 홀로 또는 다른 치환체들을 위해 설명되는 하위집합들 가운데 하나, 몇 가지 또는 그 전부와 결합하는 치환체에 적용할 의도이다.

일 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 선택적으로 치환된 페닐, 나프틸 또는 피리디닐이고, 여기서 방향족 고리는 선택적으로 치환된 저급 알킬(바람직하게는, 메틸, 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸); 저급 알콕시(구체적으로는 메톡시); 할로젠(바람직하게는 클로로 또는 플루오로); 하이드록시; 시아노; 또는 치환된 아미노(특히 카바모일)기 가운데 하나, 둘 또는 셋과 선택적으로 치환된다.

바람직한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 화학식 2로 표시된다. 여기서;

● X는 -O-, -O-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)- 또는 -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-O-.

○ X는 -O-.

● Y 및 Z는 -C=.

●  $R^{1.1}$ 은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 바람직하게는 선택적으로 치환된 아제파닐, 선택적으로 치환된 아제티디닐, 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라하이드로-피롤로-[1,2-c]-옥사졸릴, 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐.

○  $R^{1.1}$ 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라하이드로-피롤로-[1,2-c]-옥사졸릴, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐.

■  $R^{1.1}$ 은 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴.

■  $R^{1.1}$ 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 치환된 피롤리디닐, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로-[1,2-c]-옥사졸릴, 치환된 피페리디닐, 피리디닐 또는 하이드록시-저급 알킬-페닐.

●  $R^{1.1}$ 은 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일이고, 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 가지고 있다.

○  $R^{1.1}$ 은 1-아세틸-피페리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피페리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-에톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설포닐-피페리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-(프로판-2-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-피페리딘-3-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피페리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피페리딘-3-일, 1-아세틸-피롤리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-메탄설포닐-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-4-메톡시-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-(프로판-2-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피롤리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피롤리딘-3-일 또는 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일.

■  $R^{1.1}$ 은 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일.

●  $R^{1.1}$ 은 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-(에탄-2-설폰일)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰일)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰일-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰일-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설폰일-피페리딘-3-일 또는 1-(에탄-2-설폰일)-피페리딘-3-일.

●  $R^{1.2}$ 는 수소 또는 플루오로.

○  $R^{1.2}$ 는 수소.

●  $R^{1.3}$ 는 선택적으로 치환된 헤테로아릴(특히, 피리디닐 또는 이미다졸릴), 니트로 또는 할로.

○  $R^{1.3}$ 는 피리디닐 또는 플루오로.

■  $R^{1.3}$ 는 플루오로.

$R^1$ 은 화학식 2로 표시되고, 여기서  $R^{1.1}$ 은:

● 선택적으로 치환된 아릴(특히, 페닐 또는 아실, 알콕시, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 할로기로 치환된 페닐);

● 선택적으로 치환된 헤테로아릴(특히, 피리디닐 또는 아실, 알콕시, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 할로기로 치환된 피리디닐);

● 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬(특히, 피리디닐메틸-, 피리디닐에틸-, 또는 피리디닐프로필);

● 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴(특히 선택적으로 치환된 피페리딘, 테트라하이드로푸라닐-, 옥소-피레피디닐-, 또는 모폴리닐-); 또는

● 하이드록시, 알콕시, 또는 아릴옥시기로 치환된 저급-알킬 또는 치환된 아미노기로 치환된 저급-알킬. 특히, 바람직한 아미노 치환체는  $-SO_2R'$ ,  $-(CO)R'$ , 또는  $-(CO)N(R')_2$ 이고, 여기서  $R'$ 은 수소 또는 선택적으로 치환된 저급 알킬이다.

화학식 2에 의해  $R^1$ 이 표시되는 다른 바람직한 실시형태에 있어서,  $R^{1.1}$ 은 2-치환-아제티딘-1-일, N-치환-아제판-3- 또는 4-일로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서:

● 2-치환-아제티딘 치환체 또는 N-치환체는 아세틸, 메톡시아세틸, 아제티딘-1-일, 아세틸, 에탄-2-카보닐, 프로판-2-카보닐, 메톡시카보닐, (에트-2-옥시)-카보닐, (프로판-2-옥시)-카보닐, 디메틸아미노카보닐,  $N^2$ -시아노- $N^1, N^1$ -디메틸아미디노 또는  $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노이다.

● 상기 각각은 메톡시 및 메톡시메틸로부터 선택되는 제로, 하나 또는 두 개의 부가적인 고리 치환체를 갖는다.

$R^2$ 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

●  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 피리디닐, 피리미딜 또는 피리다지닐이다.

●  $R^2$  아릴 또는 헤테로아릴 고리는 하기 군 가운데 하나, 둘 또는 셋으로 치환된다; 선택적으로 치환된 저급 알킬, 할로, 하이드록시, 시아노, 치환된 아미노, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 설파닐, 설폰일,  $-OR'$ ,  $-COR'$ ,  $-(CO)OR'$  및/또는  $-(CO)NR'R'$ , 여기서 각  $R'$ 은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 저급 알킬 ( $-OR'$  및  $-COR'$ 의 경우  $R'$ 이 특히 메틸)

○ 바람직하게는 선택적으로 치환된 저급 알킬, 메틸, 하이드록시메틸, 메톡시 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, (아미노) 카보닐메틸, (메틸아미노)카보닐메틸, 아세틸아미노메틸, 또는 하이드록시에틸.

○ 특히, 선택적으로 치환된 모폴리닐로 되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴.

○ 특히, 메틸설파닐로 되는 설파닐.

●  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 피라지닐, 선택적으로 치환된 피리미디닐 또는 선택적으로 치환된 피리다지닐이다.

○  $R^2$ 는 아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 알콕시 저급 알킬, 카복시, 할로, 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 선택적 치환체를 갖는다.

■  $R^2$ 는 이소옥사졸-3-일, 5-메틸-이소옥사졸-3-일, 이소옥사졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라지닐, 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리디닐이다.

●  $R^2$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 하이드록시 및 하이드록시 저급 알킬로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환체를 갖는 페닐이다.

●  $R^2$ 는 아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시 카보닐, 카복시 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나의 치환체를 선택적으로 갖는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이다.

○  $R^2$ 는 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다.

■  $R^2$ 는 아세틸, 메틸, 에틸, 메톡시, 메톡시메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸로 이루어지는 군 가운데 어느 하나와 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다.

●  $R^2$ 는 피리딘-3-일 또는 6-메틸-피리딘-3-일이다.

$R^2$ 는 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

●  $R^2$ 는 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, N-아세틸-피롤리딘-2-

일, N-아세틸-모폴린-3-일, N-아실-피페리딘-3-일, N-아실-피페리딘-4-일 또는

사이클로헥실이다.

●  $R^2$ 는 화학식  $-W-R^{2.1}$ 로 표시되고, 여기서;

○ W는  $C_1 \sim C_3$  직쇄 또는 분쇄의 알킬렌이다.

■ W는 메틸렌이다.

○  $R^{2.1}$ 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리딘, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐이다.

■  $R^{2.1}$ 은 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, N-아실-피롤리딘-2-일, N-아실-모폴린-3-일, N-아실-피페리딘-3-일, N-아실-피페리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 선택적으로 치환된 피페리디닐 p-메톡시-페닐 또는 p-플루오로-페닐이다.

또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  및/또는  $R^2$ 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴일 경우,  $R^1$  및/또는  $R^2$ 의 다른 쪽은 선택적으로 치환된 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-4-일; 옥사졸-4-일; 2H-피라졸-3-일; 1H-이미다졸-4-일; 옥사졸-2-일; 티아졸-2-일; 티아졸-4-일; 티아졸-5-일; 1H-이미다졸-2-일; 2H-[1,2,4]트리아졸-3-일; 5-옥소-4,5-디하이드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일; 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일; 피리딘-3-일; 피리딘-2-일; 피리미딘-2-일; 피리다진-3-일; 6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-2-일; 2-옥소-2,3-디하이드로-피리미딘-4-일; 2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일; 이속사졸-3-일; 및 1H-피라졸-3-일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

또 다른 바람직한 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원소의 헤테로사이클이다. 특히 바람직한 헤테로사이클은 선택적으로 치환된 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-4-일; 옥사졸-4-일; 2H-피라졸-3-일; 1H-이미다졸-4-일; 옥사졸-2-일; 티아졸-2-일; 티아졸-4-일; 티아졸-5-일; 1H-이미다졸-2-일; 2H-[1,2,4]트리아졸-3-일; 5-옥소-4,5-디하이드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일; 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일; 피리딘-3-일; 피리딘-2-일; 피리미딘-2-일; 피리다진-3-일; 6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-2-일; 2-옥소-2,3-디하이드로-피리미딘-4-일; 2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일; 이속사졸-3-일; 및 1H-피라졸-3-일을 포함한다.

또 다른 구체적인 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리이다.

● 더욱 구체적으로,  $R^2$ 는 인단-1-일; 인단-2-일; 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일; 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일; 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조사이클로헥탄-6-일; 피페리디닐; 옥소-피페리디닐; 피롤리디닐; 옥소-피롤리디닐; 테트라하이드로-퓨라닐 또는 모폴리닐이고, 이들 각각은 하기의 1 또는 그 이상과 선택적으로 치환된다: 아세틸, 아실, 아실록시, 선택적으로 치환된 알콕시(특히, 메톡시), 알콕시카보닐, 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 아미노, 아미노카보닐, 아지도, 시아노, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아탈킬, 선택적으로 치환된 헤테로아탈콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 옥시, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 할로, 하이드록시, 니트로, 설파닐, 설파노아미도, 설파닐 및 트리플루오로메틸.

● 상기의 구체적인 실시형태에서,  $R^1$ 은 선택적으로 치환된 페닐, 피리디닐, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 벤조이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 또는 옥사디아졸릴이다.

○ 더욱 구체적으로,  $R^1$ 은 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 하기의 하나 또는 그 이상과 선택적으로 치환된다: 아미노, 치환된 아미노, 할로젠, 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시(특히, 페녹시), 선택적으로 치환된 헤테로아릴옥시(특히, 메틸-피리디닐록시- 또는 메톡시-피리디닐록시-), 선택적으로 치환된 저급-알킬(특히, 메틸), 또는 하이드록시.

$R^1$  이 화학식 2로 표시되며, 여기서 X는 -O-, Y 및 Z는 -C=,  $R^{1.2}$ 는 수소,  $R^{1.3}$ 는 플루오리고,  $R^{1.1}$  및  $R^2$  가운데 1 또는 그 이상은 앞에서 설명된 하기와 같은 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물들은 구체적인 치환체의 적당한 조합 및 변환을 분명하게 한다:

●  $R^{1.1}$ 은 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 치환된 피롤리디닐, 3-옥

소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸릴, 치환된 피페리디닐, 피리디닐 또는

하이드록시-저급 알킬-페닐이다.

○  $R^{1.1}$ 은 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미노-피롤리딘-3-일, 1-설파닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미노-피페리딘-3-일 또는 1-설파닐-피페리딘-3-일이다.

■  $R^{1.1}$ 은 1-아세틸-피페리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피페리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-에톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-피페리딘-3-일, 1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설폰닐)-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰닐-피페리딘-3-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피페리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피페리딘-3-일, 1-아세틸-피롤리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-메탄설폰닐-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-4-메톡시-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설폰닐)-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰닐-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피롤리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피롤리딘-3-일, 또는 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일이다.

●  $R^{1.1}$ 은 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-설폰닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일 또는 1-설폰닐-피페리딘-3-일이다.

○  $R^{1.1}$ 은 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설폰닐)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰닐-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설폰닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일 또는 1-(에탄-2-설폰닐)-피페리딘-3-일이다.

■  $R^2$ 는 피리딘-3-일 또는 6-메틸-피리딘-3-일이다.

○  $R^2$ 는 피리딘-3-일 또는 6-메틸-피리딘-3-일이다.

●  $R^2$ 는 하기의 군 가운데 어느 하나와 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다: 아세틸, 메틸, 에틸, 메톡시, 메톡시메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸이다.

■  $R^2$ 는 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다.

○  $R^2$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 하이드록시 및 하이드록시 저급 알킬로

부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환체를 갖는 페닐이다.

○  $R^2$ 는 아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시

카보닐, 카복시 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적

으로 갖는, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이다.

●  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리디닐이다.

○  $R^2$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 하이드록시 및 하이드록시 저급 알킬로 부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환체를 갖는 페닐이다.

○  $R^2$ 는 아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시카보닐, 카복시 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 갖는, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일이다.

■  $R^2$ 는 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다.



● R<sup>2</sup>는 아세틸, 메틸, 에틸, 메톡시, 메톡시메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸로 이루어진 군 가운데 어느 하나로 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일이다.

○ R<sup>2</sup>는 피리딘-3-일 또는 6-메틸-피리딘-3-일이다.

따라서, R<sup>1</sup>이 화학식 2로 표시되며, 여기서 X는 -O-, Y 및 Z는 -C=, R<sup>1,2</sup>는 수소, R<sup>1,3</sup>는 플루오로이고, R<sup>1,1</sup>이 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리딘, 피리딘 또는 하이드록시-저급 알킬-페닐인 화합물에 관하여 나타난 바와 같이, 상기에서 설명된 치환체의 배치 및 하위군들이 개별적으로 취급 및/또는 서로 결합되는 경우의 화합물을 포함하는 상기 화합물들은 본 발명의 실시예에 특히 바람직하다.

하기의 화합물 군은 본 발명의 화합물(개별적 또는 집합적으로)로서, 그리고 이들의 제형, 제조방법 및 용도와 관련하여 바람직하다:

- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리미딘-5-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(2-메틸-피리미딘-5-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피라진-2-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(5-메톡시-피라진-2-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리다진-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸에스테르;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- 3-{3-[3-(6-시아노-피리딘-3-일)-우레이도]-5-플루오로-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-시아노-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸설파닐-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-아세틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-[6-(1-하이드록시-에틸)-피리딘-3-일]-우레아;
- 3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(6-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;

- 1-(6-시아노-피리딘-3-일)-3-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-우레아;
- 3-{3-[3-(6-시아노-피리딘-3-일)-우레이도]-5-플루오로-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 3-{3-[3-(6-카바모일-피리딘-3-일)-우레이도]-5-플루오로-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 1-[3-플루오로-5-(2-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(6-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메톡시메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 3-(3-{3-[6-(아세틸아미노-메틸)-피리딘-3-일]-우레이도}-5-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- 5-{3-[3-(1-디메틸카바모일-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-우레이도}-피리딘-2-카복실산 아마이드;
- 3-(3-{3-[6-(아세틸아미노-메틸)-피리딘-3-일]-우레이도}-5-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카복실산 디메틸 아마이드;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메톡시메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메톡시메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-{3-플루오로-5-[1-(모폴린-4-카보닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-{3-플루오로-5-[1-(4-하이드록시-피페리딘-1-카보닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-(3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카보닐)-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;
- 5-{3-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-우레이도}-피리딘-2-카복실산 아마이드;
- 5-{3-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-우레이도}-피리딘-2-카복실산 아마이드;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 2-(5-{3-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-우레이도}-피리딘-2-일)-N-메틸-아세트아마이드;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 2-(5-{3-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-우레이도}-피리딘-2-일)-아세트아마이드;

- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리다진-4-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-4,5-디플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- N'-시아노-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-N,N-디메틸-피페리딘-1-카복사미딘;
- N'-시아노-3-{3-플루오로-5-[3-(피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-N,N-디메틸-피페리딘-1-카복사미딘;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(2-메틸-피리미딘-5-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(5-메톡시-피라진-2-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피라진-2-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리다진-4-일-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리다진-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리다진-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(피리다진-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리미딘-5-일-우레아; 및
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물.

하기의 화합물 군은 본 발명의 화합물(개별적으로 또는 집합적으로)로서, 그리고 이들의 제형, 제조방법 및 용도와 관련하여 더욱 바람직하다.

- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;

- (R)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르;
- (S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물.

하기의 화합물 군은 본 발명의 화합물(개별적으로 및 집합적으로)로서, 그리고 이들의 제형, 제조방법 및 용도와 관련하여 또한 더욱 바람직하다.

- (S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (R)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (R)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-2-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (R)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-2-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(메탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(메탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(R)-4-메톡시]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

- (R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아; 및
- 1-[3-플루오로-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-6-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아,

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물.

하기의 화합물 군은 본 발명의 화합물(개별적으로 및 집합적으로)로서, 그리고 이들의 제형, 제조방법 및 용도와 관련하여 특히 바람직하다.

- (S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;
- (S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아; 및
- 1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물.

## 용도, 시험 및 투여(Utility, Testing and Administration)

### 용도

본 발명의 화합물은 심근절에 대해 선택적이며, 이를 조절하고, 미오신의 ATP 가수분해 속도를 조절하면서, 심장 미오신에 결합하고/거나 활성을 강화하는데 유용하다. 이 문맥에서 사용되는 바와 같이, "조절하다(modulate)"는 미오신 활성을 증가 또는 감소시키는 것을 의미하고, 반면 "강화하다(potentiate)"는 활성을 증가시키는 것을 의미한다. 본 발명의 대표적인 화합물들을 시험으로 결정하였으며, 이들의 투여는 또한 심근섬유(cardiac muscle fiber)의 수축력을 증가시킬 수 있다.

본 발명의 화합물, 약학적 제형 및 제조방법은 급성(또는 대상부전성) 울혈성 심부전, 만성 울혈성 심부전; 특히, 수축성 심장 장애를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는 심부전증을 치료하는데 사용된다. 부가적인 치료의 유용성은 심장 이식을 기다리고 있는 환자들의 심장 기능을 안정화시키기 위한 약물 투여를 포함하고, 멈추거나 속도가 늦은 심장을 바이패스 펌프를 사용하여 정상적인 기능으로 회복시키는 데 도움을 준다.

## 시험

ATP 가수분해는 힘을 발생시키기 위해 근절에서 미오신에 의해 사용된다. 그러므로, ATP 가수분해의 증가는 힘 또는 근수축 속도의 증가와 일치한다. 액틴의 존재 하에서, 미오신 ATP 분해효소의 활성도는 100배 이상으로 자극된다. 따라서, ATP 가수분해는 미오신 효소 활성도를 측정하는 것뿐만 아니라, 액틴 필라멘트와의 상호작용을 측정한다. 심근절을 조절하는 화합물은 미오신에 의한 ATP 가수분해 속도의 증가 또는 감소로 확인될 수 있다. 바람직하게는 10 mM 이하(더욱 바람직하게는 1 mM 이하)의 농도에서 1.4배의 증가를 나타낸다. 다른 유기체의 미오신도 사용될 수 있지만, 바람직한 활성도의 분석은 사람의 미오신을 사용한다. 미오신 결합에 있어서 칼슘의 통제 역할 모델이 되는 시스템도 바람직하다.

대안적으로, 생화학적으로 기능적인 근절의 준비는, 예를 들면, 2000년 3월 29일에 미국출원 제09/539,164호에서 설명된 바와 같이, 시험관 내(*in vitro*)에서 ATP 분해효소 활성도를 결정하기 위해 사용될 수 있다. ATP 분해효소 가수분해의 칼슘 민감도를 포함하는 근절의 기능적인 생화학적 행동은 그의 정제된 개개의 성분(특히 조절 성분 및 미오신을 포함하여)을 결합함으로써 재구성될 수 있다. 또 다른 기능적인 준비는 시험관 내에서 운동성 분석이다. 미오신이 결합된 슬라이드에 시험 화합물을 첨가하고 미오신으로 덮여 있는 유리 표면을 미끄러지는 액틴 필라멘트의 속도를 관찰함으로써 상기 분석이 수행될 수 있다(Kron SJ. (1991) *Methods Enzymol.* 196:399-416).

시험관 내에서의 ATP 가수분해 속도는 잠재적 활성을 갖는 미오신과 관련이 있어서, 예를 들면, 1999년 5월 18일에 출원된 미국출원 제09/314,464호에서 설명된 바와 같이, 이는 ADP 또는 인산염 가운데 어느 하나의 생성을 관찰함으로써 결정될 수 있다. ADP 생성은 이를 NADH 산화(피루브산염 키나아제 및 젖산염 탈수소화효소를 이용하여)와 짝지움으로써 관찰될 수도 있고, 상기 NADH 레벨을 흡광도 또는 형광 중 어느 하나를 측정함으로써 관찰될 수 있다(Greengard, P., *Nature* 178 (Part 4534): 632-634 (1956); *Mol Pharmacol* 1970 Jan;6(1):31-40). 인산염 생성은 이를 퓨린 유사체의 분열과 짝지우기 위해 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴레이제를 사용하여 관찰될 수 있고, 이는 흡광도(*Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Jun 1;89(11):4884-7) 또는 형광(*Biochem J* 1990 Mar 1;266(2):611-4)의 변화를 가져온다. 하나의 측정방법이 사용되는 동안, 절대적인 단백질 활성도의 변화를 결정하기 위해서, 동일한 시료를 다른 시간에 복수로 측정하는 것이 바람직하다. 그러한 측정은 특히, 효소의 흡광도 또는 형광성질(enzymatic readout)과 유사한 흡광도 또는 형광성질을 갖는 시험 화합물의 존재하에서 더 높은 특이성을 갖는다.

시험 화합물은 다중웰 플레이트(multiwell plate)를 사용하여 상기 화합물을 개별적으로 웰 내에 위치시키거나 또는 이들은 혼합하여 시험함으로써 매우 평행한 방식으로 분석될 수 있다. 목적 단백질 복합체를 포함하고, 효소와 기질을 결합시키는 분석 성분 및 ATP는 이후 상기 웰에 첨가될 수 있고, 각 웰의 흡광도 또는 형광이 플레이트 판독기에 의해 측정될 수 있다.

바람직한 방법은 384 웰 플레이트 구성 및 25 mL 반응 부피를 사용한다. 효소 시스템과 결합된 피루브산 키나아제/젖산 탈수소화 효소는 각 웰의 ATP 가수분해 속도를 측정하기 위해 사용된다(Huang TG and Hackney DD. (1994) *J Biol Chem* 269(23):16493-16501). 본 발명의 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 상기 분석 성분은 버퍼 및 시약 내로 첨가된다. 여기서 약술되는 상기 방법은 운동성 측량을 가능하게 하므로, 바탕으로 적절한 검출 신호를 주도록 배양기간이 최적화된다. 상기 분석은 실시간으로 ATP 가수분해의 운동성을 주고, 이는 상기 분석의 신호/노이즈 속도를 증가시킨다.

심근섬유 수축력의 조절은 침투된 심장섬유(permeabilized cardiac fibers; 벗겨진 심장섬유(skinned cardiac fibers)라고도 한다)를 이용하여 측정될 수 있다(Haikala H, et al (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 25(5):794-801). 벗겨진 심장섬유는 그 고유 근절 조직을 보유하지만, 모든 세포 칼슘 순환의 양상을 보유하지는 못하고, 이 모델은 두 가지 이점을 제공한다. 먼저, 세포막은 화합물 투과에 대한 장벽이 아니며, 두번째로는 칼슘농도가 조절된다는 것이다. 따라서, 수축력의 증가는 시험 화합물의 근절 단백질에 대한 직접적인 측정이다. 장력 측정은 근섬유의 한쪽 끝을 고정대에 올리고 나머지 끝을 힘을 측정할 수 있는 변환기에 올려놓음으로써 측정될 수 있다. 이완(slack)을 제거하기 위해 상기 섬유를 잡아당긴 후, 상기 힘 변환기는 상기 섬유가 수축을 시작함에 따라 증가된 장력을 기록한다. 이 측정은 상기 섬유는 그 길이의 단축이 허가되지 않기 때문에, 등축성 장력(isometric tension)이라 부른다. 투과된 근섬유 활성화는 버퍼화된 칼슘 용액에 이

를 위치시키고, 시험 화합물을 첨가 또는 제어함으로써 수행된다. 이러한 방식으로 시험하는 경우, 본 발명의 화합물은 생리적 수축 활성과 연관된 칼슘 농도에서 힘의 증가를 유발하였으나, 낮은 칼슘 농도의 이완 베퍼 또는 칼슘이 없는(EGTA data point) 이완 베퍼에서는 매우 작은 힘의 증가를 유발하였다.

심근절 및 심장 미오신에 대한 선택성은 비심근절 성분 및 미오신을 하나 또는 그 이상의 상기에서 언급한 분석에서 대체하고, 그 결과를 상기 심장 등가물을 사용하여 얻어진 결과와 비교함으로써 결정될 수 있다.

시험관 내에서의 재구성된 근절 분석에서 관찰된 ATP 분해효소의 속도를 증가시키는 화합물의 능력은 S1-미오신의 증가된 전향(turnover) 속도에 기인할 수 있고, 대안적으로, 조작된 액틴 필라멘트의  $\text{Ca}^{++}$ -활성화에 대한 증가된 민감도에 기인할 수도 있다. 이들 두 가지 가능한 행동 모드를 구별하기 위해, 조작되지 않은 액틴 필라멘트와 S1의 ATP 분해효소 활성에 대한 상기 화합물의 영향은 초기에 측정되었다. 활성도의 증가가 관측되면, 상기 화합물의 칼슘 응답 조절 기구에 대한 영향이 증명될 수 있다. 두 번째, 더욱 민감성 분석은 S1-미오신에 대한 화합물의 활성화 효과가 조작된 액틴(순수한 액틴 필라멘트와 비교하여)의 존재하에서 증가되는 것을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이 두 번째 분석에서, 심장-S1 및 골격-S1의 심장 및 골격에 대한 활성이 액틴 필라멘트(모두 4 변환)를 통제했음이 비교된다. 골격-S1/골격 액틴 및 골격-S1/심장 액틴 시스템에는 영향을 나타내지 않지만, 심장-S1/심장 액틴 및 심장-S1/골격 액틴에 대한 영향을 나타내는 화합물은 심장-S1 활성물질로서 분류될 수 있다.

생체 내 활성도의 초기 평가는 미오사이트(myocyte) 수축성 세포 모델에서 결정될 수 있다. (Popping S, et al ((1996) Am. J. Physiol. 271: H357-H364) 및 Wolska BM, et al ((1996) Am. J. Physiol. 39:H24-H32). 상기 미오사이트 모델의 한 가지 장점은 수축성의 변화를 가져오는 상기 구성요소 계는 단리될 수 있고 작용의 주요 자리는 결정될 수 있다는 것이다. 세포 활성을 갖는 화합물(예를 들면, 하기의 특징을 갖는 화합물 선택: 2 mM 기저에서 부분적인 단축의 >120 % 증가, 심장 이완 길이의 제한된 변화(< 5% 변화), 및 수축 또는 이완 속도의 중대한 감소없음)은 심장 기능의 랑겐도르프 모델(Langendorff model; the Isolated Heart model)과 같은 모든 유기 모델에서 측정될 수 있고, 이는 생체 내에서 초음파 심장검진법(echocardiography) 또는 침투성 혈액 역학적 측정(invasive hemodynamic measures) 및 쥐의 좌관상동맥 폐색(Rat Left Coronary Artery Occlusion) 모델과 같은 동물계 심부전 모델을 이용하여 측정될 수 있다. 결국, 심장 질병 치료를 위한 활성은 맹검, 위약 및 인체 임상 시험으로 증명되었다.

## 투여

화학식 1의 화합물은 치료학적으로 유효한 양이 투여된다. 이는, 예를 들면, 앞에서 설명한 질병 치료에 충분한 복용량이다. 본 발명의 화합물에 대하여 아직 인체 복용량이 최적화되어 있지는 않으나, 일반적으로 1일 복용량은 체중의 약 0.05~100 mg/kg이고, 바람직하게는 0.10~10.0 mg/kg이며, 가장 바람직하게는 0.15~1.0 mg/kg이다. 따라서, 70 kg인 사람에 대하여 투여하는 경우, 투약 범위는 약 1일당 3.5~7000 mg, 바람직하게는 7.0~700.0 mg, 가장 바람직하게는 10.0~100.0 mg이다. 물론, 투여되는 활성 화합물의 양은 치료될 대상 및 질병 상태, 고통의 가혹성, 투여방식 및 투여계획, 처방하는 의사의 판단; 예를 들면, 경구 투여 가능 범위는 1일 약 70~700 mg인 반면, 정맥주사 투여 가능 범위는 1일 약 700~7000 mg, 및 더 길거나, 더 짧은 혈장 반감기에 따라 선택되는 활성 물질에 각각 의존하게 될 것이다.

본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 투여는 경구, 피하, 주사, 비강내, 경피, 복강내, 근육내, 폐내, 질내, 직장내, 또는 안구내를 포함하여 허용되는 약물 투여 방식 가운데 어느 하나를 통해 이루어질 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 경구 및 비경구 투여는 본 발명의 대상이 되는 증상의 치료에 있어서 통상적이다.

약학적으로 허용가능한 조성물은 정제, 캡슐제, 분말제, 액제, 현탁액제, 좌약제, 에어로졸제 등과 같은 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 투여 형태를 포함한다. 상기 화합물은 미리 정해진 속도로 장기(prolonged)투여 및/또는 정시(timed)투여, 간헐적(pulsed) 투여를 위해, 침착 주입(deposit injection), 삼투 펌프, 환, 피부에 붙이는(전기 운반을 포함하여) 패치 등을 포함하는 지지된 또는 통제된 방출 투약 형태로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 정밀 복용량의 단일 투여에 적당한 단위 형태로 제공될 수 있다.

상기 화합물은 단독으로 또는 종래의 약학적 담체, 부형제(예를 들면, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아린산염, 당질 나트륨(sodium saccharine), 탈크(talcum), 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨(crosscarmellose sodium), 글루코오스, 젤라틴, 수크로오스, 탄산마그네슘 등)등과 결합하여 더욱 전형적으로 투여될 수 있다. 필요에 따라, 상기 약학적 조성물은 습제(wetting agents), 유화제(emulsifying agents), 용해제, pH 완충제(나트륨아세트산염, 나트륨시트르산염, 싸이클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우린산염, 트리에탄올아민아세트산염, 트리에탄올아민올레산염 등) 등의 무독성 보조제를 소량으로 포함할 수도 있다. 일반적으로, 의도된 투여방식에 따라, 상기 약학적 제형은 본 발명의 화합물의 약



0.005~95 중량%, 바람직하게는 약 0.5~50 중량%를 함유한다. 그러한 투약 형태를 제조하는 사실상 제조방법은 본 발명의 기술분야에서 숙련된 자에게 알려져 있거나, 명백하다(예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 참조).

또한, 본 발명의 상기 화합물 및 상기 약학적 조성물은 다른 의약제, 약제, 보조제(adjuvants) 등과 병용될 수 있고, 이들을 포함할 수 있다. 적절한 부가적인 활성 제제는, 예를 들면: 신경호르몬에 의해 조절되는 심장 자극을 억제함으로써 심부전의 진행을 지연시키고, 심장 소실(remodeling)을 방지하는 시도의 치료(예를 들면, ACE 억제제 또는  $\beta$ -차단제); 심장 수축성을 자극함으로써 심장 기능을 향상시키는 치료(예를 들면,  $\beta$ -아드레너직 작용물질 도부타민(dobutamine) 또는 포스포디에스테르 저해제 밀리논(milrinone)과 같은 양성 강심제(positive inotropic agents)); 및 심장의 예비부하(preload)를 감소시키는 치료를 포함한다(예를 들면, 푸로세미드(furosemide)와 같은 배뇨 촉진제).

바람직한 일 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 환제 또는 정제의 형태를 취하며, 상기 조성물은, 활성 성분과 함께, 락토오스, 수크로오스, 디칼슘인산염 등의 희석제; 마그네슘 스테아린산염 등의 윤활제; 및 전분, 아카시아 고무, 폴리비닐피롤리딘, 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체 등과 같은 결합제를 함유한다. 다른 고체 투약 형태에서, 분말, 머름(marume), 용액 또는 현탁액(예를 들면, 프로필렌탄산염, 식물성유 또는 트리글리세라이드)는 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된다.

예를 들면, 액체 약학적으로 투여가능한 조성물은, 상기에서 정의된 활성 화합물, 및 용액 또는 현탁액을 형성하기 위한 담체(예를 들면, 물, 식염수, 텍스트로스 수용액, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등) 내의 임의의 약학적 보조제를 용해, 분산 등을 시킴으로써 제조될 수 있다. 주사제(injectables)는 용액 또는 현탁액, 에멀전의 종래의 형태로 제조되거나, 또는 주입 전에 용액 내에서 용해 또는 현탁에 적절한 고체 형태로 제조될 수 있다. 이러한 비경구 조성물에 함유되는 활성 화합물의 백분율은 상기 화합물의 활성도 및 대상의 요구뿐만 아니라, 이들의 특정 성질에 매우 의존적이다. 그러나, 용액 내에서 활성 성분의 백분율은 0.01~10%가 사용가능하고, 상기 조성물이 상기 백분율 이상으로 계속적으로 희석되는 고체라면 더 높아질 것이다. 바람직하게는, 상기 조성물은 용액 내에서 0.2~2%의 활성 물질로 구성된다.

상기 활성 화합물 또는 염의 제형은 단독으로 또는 락토오스 같은 비활성 담체와 결합하여, 에어로졸 또는 분무기용 용액으로, 또는 취입(insufflation)용 미세 분말로 호흡기에 투여될 수도 있다. 이러한 경우, 상기 제형의 입자는 50 미크론 이하, 바람직하게는 10 미크론 이하의 직경을 갖는다.

### 차단 용도(Use in Screening)

일반적으로, 본 발명의 화합물을 미오신 결합 차단방법에 사용하기 위해, 미오신은 지지체에 구속되고, 본 발명의 화합물이 분석에 첨가된다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 상기 지지체 및 첨가된 미오신에 결합될 수 있다. 새로운 결합 물질이 얻어질 수 있는 가운데에서 화합물의 부류는 특정 항체, 화학라이브러리를 차단하여 확인된 부자연스러운 결합 물질, 펩타이드 유사체 등을 포함한다. 인체 세포에 대해 작은 독성을 갖는 후보물질의 차단 분석에는 특별한 관심이 존재한다. 표지된 시험관 내 단백질-단백질 결합 분석, 전기영동에 의한 이동분석, 단백질 결합용 면역분석, 작용기의 분석(포스포릴리이션 분석 등) 등을 포함하여 다양한 분석이 이 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 명세서에 편입된 미국특허 제 6,495,337호 참조하라.

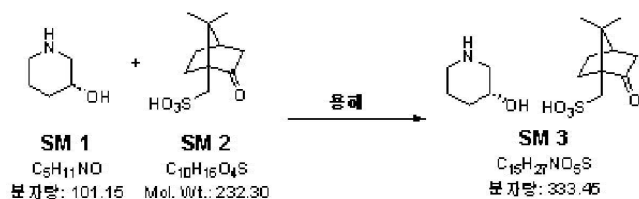
### 실시예

하기의 실시예는 본 발명의 다양한 형태를 실시하기 위해 숙고된 가장 바람직한 방법을 설명할 뿐만 아니라, 상기에서 설명된 본 발명을 이용하는 방법을 더욱 완전하게 설명하는 데 도움이 된다. 이들 실시예는 결코 본 발명의 진정한 범위를 제한하지 않으며, 다만 설명의 목적으로 제공되는 것으로 이해될 수 있다. 본 명세서에서의 모든 인용문헌은 그 전체가 참조로서 포함된다.

### <실시예 1>

(R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아

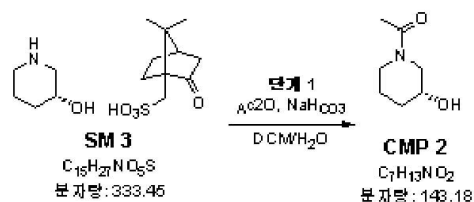
### 1A. SM 3의 제조



(이하에 기재된 양은 사용된 전체 양이다; 따라서, 전체 양의 1/4이 50 L 플라스크 각각에 첨가되었다)

질소 분위기 하에서 기계 교반기를 구비한 3-목(3-neck) 50 L 둥근 바닥 플라스크(이하 "RBF")에 10.76 kg(46.14 몰)의 (1S)-(+)-캄페(camphor)-10-술폰산 (SM 2), 23.3 L(2.5 부피)의 에탄올(순수; absolute), 및 9.34 kg(92.27 몰)의 3-하이드록시피페리딘 (SM 1)을 채웠다. 이후, 상기 용액은 MTBE 142 L 첨가로 희석되었다. 상기 용액을 철야 교반시키고, 상기 고체들을 8 L의 (1:1) MTBE:EtOH, 8 L의 (2:1) MTBE:EtOH, 및 8 L의 MTBE를 사용하여 여과 및 세정하여 10.68 kg의 흰색 고체를 얻었다(35% 수득률, 75.8% ee, 이들 숫자는 2회 수행의 평균이다). 이 고체를 교반기, 온도계 및 환류 냉각기와 고정된 3-목 22 L RBF에 채웠다. 상기 플라스크를 10.7 L (1 부피)의 에탄올(순수)로 채우고, 상기 용액을 55 °C 까지 가온하였다. 가온을 멈추고, 상기 용액을 실온까지 철야 냉각시켰다. 상기 고체는 1.5 L(2회)의 (1:1) MTBE:EtOH, 및 3 L(2회)의 MTBE를 사용하여 여과 및 세정한 후, 흰색 고체의 SM 3 6.95 kg를 22.6%의 수득률로 얻었다(이론상 수득량=30.79 kg, 순도=97.2% ee).

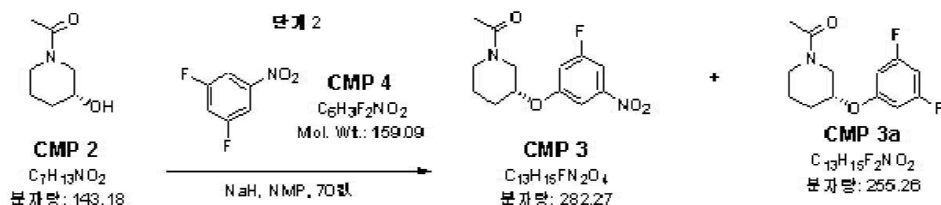
### 1B. CMP 2의 제조



(이하에 기재된 양은 사용된 전체 양이다; 따라서, 각 플라스크에 비례적인 양을 첨가하였다: 전체 양의 1/2을 50 L 플라스크 및 1/4을 각 22 L 추출기에 첨가하였다)

질소분위기 하에서 기계교반기, 마개 및 질소 기포 발생기(bubbler)를 구비한 한 개의 50 L 추출기 및 두 개의 22 L 추출기를 적어도 10분 동안 질소 기체를 사용하여 불순물을 제거하였다. 상기 추출기에 3.21 kg(38.21 몰)의 중탄산나트륨 및 27.9 L(4부피)의 물을 채웠다. SM 3 6.95 kg(20.84 몰)을 상기 추출기에 채우고, 27.9 L(4 부피)의 디클로로메탄을 첨가했다. 상기 용액을 30분 동안 교반한 후, 2.36 L(25.0 몰)의 아세트 무수물을 가스발생(gassing)을 늦추기 위해 2시간 동안 부분적으로(portion-wise) 첨가하였다. 철야 교반한 후, 수층 및 유기층의 TLC 분석(100% 메탄올/닌히드린 염색)에 의해 상기 반응이 완료된 것으로 판단하였다. 상기 반응을 농축시키고, 물 제거를 위해 28 L의 톨루엔을 사용하였다. 일단 고체가 건조가 되면, 이를 두 개의 20 L RBF에 분배하였다(5.8 kg/flask). 24 L(1:1)의 MTBE: DCM, 8 kg (1.2 질량 당량)의 황산나트륨, 및 4 kg(47.61 몰)의 중탄산나트륨을 첨가하고, 상기 용액을 철야 교반하였다(진공 상태 아님). 상기 고체를 24 L(12 L/플라스크)의 디클로로메탄으로 여과 및 세정하였다. 상기 여과물을 20 L 내산병(carboy)에 4 L 분량으로 나누고, 1690 L(8 L/carboy) MTBE로 희석하였다. 상기 용액을 12시간 동안 방치한 후, 침전된 고체를 여과 및 농축하여 노란색 오일로서 2.92 kg의 CMP 2를 98%의 수득률로 얻었다(이론상 수득량=2.98 kg, 순도=95.2% 및 97.4% ee).

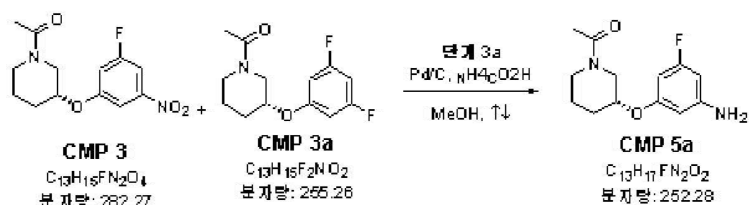
### 1C. CMP 3 및 CMP 3A의 제조



(이하에 기재된 양은 사용된 전체 양이다; 따라서, 전체 양의 1/2을 각 22 L 플라스크에 첨가하였다)

냉각 장치, 교반기, 열우물(thermowell), y-어댑터, 고무 격벽(rubber septa) 및 질소 기체 발생기를 구비한 두 개의 삼목(3-neck) 22 L RBF를 적어도 10분 동안 질소 기체를 이용하여 불순물을 제거하였다. 상기 플라스크에 0.884 kg(22.1 몰)의 수소화나트륨(각각 0.442 kg) 및 4.86 L(2 부피)의 NMP(각각 2.43 L)를 채웠다. 상기 플라스크를 얼음/염수에서 0±5 °C까지 냉각시켰다. 상기 플라스크에 4.86 L(2 부피)의 NMP(각각 2.43 L)에 0.058 kg(0.85 mol)의 이미다졸 (각각 0.029 kg) 및 2.43 kg(17 몰) CMP 2(각각 1.22 kg)를 용해시킨 용액을 플라스크 내부 온도를 5±5 °C 이하로 유지하면서 1.5 시간 동안 적하하였다. 상기 용액을 2시간 동안 교반한 후, 적어도 10분 동안 질소 기체를 이용하여 불순물을 제거되고, 냉각 장치, 교반기, 열우물(thermowell), y-어댑터, 고무 격벽(rubber septa) 및 질소 기체 발생기를 구비한 두 개의 3-목(3-neck) 22 L RBF에 삽관하였다. 이후, 얼음/염수에서 0±5 °C로 냉각시킨 2.43 L(1 부피)의 NMP (각각 1.22 L) 내에 2.70 kg(16.97 몰)의 3,5-디플루오로니트로벤젠(각각 1.35 L)을 용해시킨 용액을 상기 RBF에 채웠다. 상기 삽관은 내부 온도를 10 °C 이하로 유지하면서, 2시간 동안 지속시켰다. 상기 용액을 11 시간 동안 70±5 °C로 가온하고, TLC(1:1 헥산:아세톤/PMA 염색) 및 GC(IPC 부착)로 상기 반응의 완료를 판단하였다. 상기 용액을 냉각한 후, 54 L의 MTBE 및 54 L 물이 들어있는 네 개의 50 L 추출기에 부었다. 상기 층들이 분리된 후, 수층을 54 L MTBE로 재추출하였다. 결합된 유기층을 54 L의 물(3x) 및 54 L 염수로 세척하였다. 상기 유기물을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하여 95% 수득률로 CMP 3 및 CMP 3a의 혼합물 4.54 kg을 얻었다(이론상 수득률=4.79 kg, 순도=83.2% CMP 3 및 9.2% CMP 3a 및 98.0% ee).

### 1D. CMP 5a의 제조



(이하에 기재된 양은 사용된 전체 양이다; 따라서, 전체 양의 1/3을 각 22 L 플라스크에 첨가하였다.)

냉각 장치, 교반기, 열우물(thermowell), y-어댑터, 고무 격벽(rubber septa) 및 질소 기체 발생기를 구비한 세 개의 삼목(3-neck) 22 L RBF를 적어도 10분 동안 질소 기체를 이용하여 불순물을 제거하였다. 상기 플라스크에 0.454 kg(10 중량%)의 팔라듐/탄소(Pd/C) 및 13.62 L(3 부피)의 메탄올로 채웠다. 상기 플라스크를 얼음/염수에서 0±5 °C까지 냉각시켰다. 그 후, 상기 플라스크에 4.54 L(1 부피)의 메탄올 내 4.54 kg(~16.1 몰)의 CMP 3 및 CMP 3a의 혼합물을 가하고, 4.54 L(1 부피)의 메탄올을 더 가하였다. 상기 용액을 가열하여 적당하게 환류하고, 3.63 L의 물에 5.07 kg(80.4 몰)의 포름산 암모늄을 용해시킨 용액을 10시간 동안 적하하였다. TLC(1:1 헥산:아세톤/PMA 염색) 및 HPLC (IPC 부착)로 상기 반응의 완료를 판단하고, 셀라이트로 여과하여 농축하였다. 상기 농축물을 두 개의 50 L 추출기로 옮기고, 47.2 L의 MTBE 및 17.7 L의 3N HCl 사이에서 분배시켰다. 상기 층들을 분리하고, 유기층을 6 L (2회)의 3N 염산으로 추출하였다. 수층은 3.54 kg의 NaOH으로 pH ~7까지 중화시킨 후, 9.6 L의 포화 중탄산나트륨을 첨가하였다. 상기 수층을 6 L(3회) DCM으로 추출하였다. 결합된 유기물질을 18 L의 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과 및 농축하여 75%의 수득률로 3.06 kg의 CMP 5a를 얻었다(이론상 수득률=4.06 kg, 순도=90.7% 및 95.4% ee).

### 1E. RSM 1의 제조

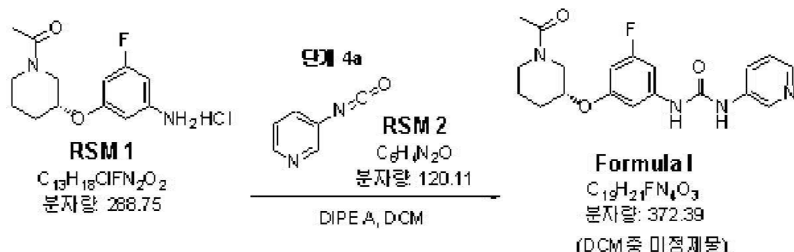


(본 단계는 하기의 대표적인 과정을 이용하여 5 배치로 수행되었다.)

냉각 장치, 부가 깔대기교반기, 열우물(thermowell), 및 질소 기체 발생기를 구비한 삼목(3-neck) 22 L RBF를 적어도 10분 동안 질소 기체를 이용하여 불순물을 제거하였다. 상기 플라스크에 0.612 kg(2.43 몰)의 CMP 5a 및 12.2 L(20 부피)의 에틸아세테이트를 가하였다. 상기 용액을 얼음/염수에서 0±5 °C까지 냉각시키고, 내부 온도를 10 °C 이하로 유지하

면서 20분 동안 1.46 L(2.92 몰)의 에테르 중 2M HCl을 적하하였다. 상기 용액을 2시간 동안 0±5 °C에서 2시간 동안 교반하고, 고체를 질소 분위기 하에서 6.0 L(10 부피)의 에틸아세테이트로 여과 및 세척하였다. 상기 고체를 50±5 °C, 진공에서 2일 동안 건조하여, 회백색 고체로서 99% 수득물로 **RSM 1** 693 g을 얻었다(이론상 수득량=0.700 kg, 순도=94.2% 및 97.6% ee).

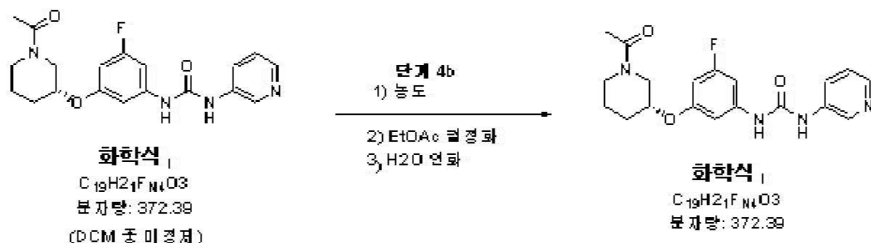
### 1F. 화학식 1의 제조



(본 단계는 하기의 대표적인 과정을 이용하여 3 배치로 수행되었다.)

냉각 장치, 부가 깔대기교반기, 열우물(thermowell), 및 질소 기체 발생기를 구비한 삼목(3-neck) 22 L RBF를 적어도 10분 동안 질소 기체를 이용하여 불순물을 제거하였다. 상기 플라스크에 1.441 kg의(4.990 몰) **RSM 1** 및 14.4 L의(10 부피) 디클로로 메탄을 충전하였다. 상기 용액을 교반하고, 0.710 kg의(5.489 몰) **DIPEA**를 충전하였다. 상기 용액을 얼음/염수 욕조에서 냉각시켜 10+ -5가 되게 하였다. 상기 반응에 0.659 kg의(5.489 몰) **RSM 2**을 충전하였다. 그리고, 상기 용액을 실온으로 가온하고 3시간 교반하였다. 상기 반응에 TLC(1:9메탄올 : 에틸아세테이트/PMA 혼합) 및 HPLC(IPC 장착)로 검측하였다. 상기 반응물을 5시간 더 실온에서 교반하였고, 다시 0.009 kg(0.075 몰)의 **RSM 2**를 가하였다. 상기 용액을 15시간 더 교반하고, 반응을 완결지었다. 상기 용액을 포화 중탄산나트륨 14.4 L(10 부피)을 함유하는 50 L추출기에 주입하고, 상기 플라스크를 추가적으로 1.44 L(1 부피)의 디클로로메탄으로 세정하였다. 상기 층을 분리하고, 유기층을 14.4 L(2 x 10 부피)의 물로 세척하였다. 상기 유기층을 최소 20 분 동안 1.69 kg의 황산나트륨으로 건조한 다음, 다음 단계를 진행하였다.

### 1G. 화학식 1의 정제



(본 단계는 하기의 대표적인 과정을 이용하여 두 개의 회분식(batch) 반응기에서 수행되었다.)

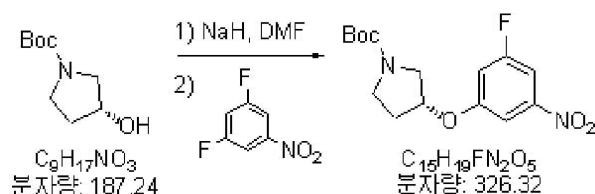
DCM내 실시예 1F의 미정제품을 응축이 끝날 때까지 35±5°C의 감압하에서 농축한 다음, 45±5°C에서 1 시간 더 농축하였다. 상기 내용물을 가열 맨틀, 응축기, 기계식 교반기, 열전대 및 최소 10 분 동안 질소로 정화시킨 질소 기포발생기를 갖춘 22 L 3-목 RBF에 옮겼다. 로토vap(rotovap) 플라스크를 14.5 L의 에틸아세테이트로 세정하고, 상기 세정물을 22 L의 3-목 RBF에 주입하였다. 상기 용액을 55±5°C까지 가온한 다음, 10 분 동안 실온에서 냉각시켰다. 그 다음, 상기 현탁액을 1 시간 동안 60±5°C까지 가열하였다. 상기 가열기를 끄고, 상기 용액을 실온까지 점차로 냉각시켰다. 상기 고체를 여과하고 8.7L의 에틸아세테이트로 세척하였다. 상기 결정을 45±5°C에서 13.5 시간 동안 건조하였다. 그 다음, 상기 결정을 가열 맨틀, 응축기, 기계식 교반기, 열전대 및 최소 10 분간 질소로 정화시킨 질소 기포발생기(bubbler)를 갖춘 22 L의 3-목 RBF에 옮겼다. 그 다음, 상기 플라스크를 14.5 L의 물로 충전하고, 상기 현탁액을 50±5°C에서 34 시간 동안 가열하였다. 상기 고체를 여과하고, 45±5°C에서 진공 건조하여 회백색의 고체 물질을 얻었다. 그 다음, 상기 결정을 가열 맨틀, 응축기, 기계식 교반기, 열전대 및 최소 10 분간 질소로 정화된 질소 기포발생기를 갖춘 22 L의 3-목 RBF에 옮겼다. 그 다음, 11.6 L의 물을 충전하고, 상기 용액을 5시간 동안 50±5°C까지 가온하였다. 상기 가열기를 끄고, 상기 용액을 실온으로 냉각하였다. 상기 용액을 20 시간의 두 번째 주기 동안 가온하여 50±5°C가 되게 하였다. 상기 고체를 여과하고 14.5 L의 물로 세정하였다. 그 다음, 이를 가열 맨틀, 응축기, 기계식 교반기, 열전대 및 최소 10 분간 질소로 정화시킨 질소 기포발

생기를 갖춘 22 L의 3-목 RBF에 충전하였다. 상기 용액을 5.5 시간 동안 가온하여  $50\pm 5^\circ\text{C}$ 가 되게 하였다. 상기 결정을 14.5 L의 물로 여과 및 세정하고,  $50\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 건조하여 2.38 kg의 회백색 고체 물질을 얻었다. 그 다음, 상기 고체를 8 L의 물에 넣고, 욕조 온도  $50\pm 5^\circ\text{C}$ 의 로토랩에서 농축하였다. 16 L의 물을 상기 플라스크에 적하하면서 첨가하고, 상기 고체를 15.5L의 물로 여과 및 세정하였다. 상기 결정을  $50\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 건조하여 정제된 목적 화합물, (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아,을 회백색의 고체 물질( $\text{mp} = 145^\circ\text{C}$ , 이론상의 수득량=3.74 kg, 순도=98.7% 및 99.2% ee)로서 61%의 수율로 얻었다.

## <실시예 2>

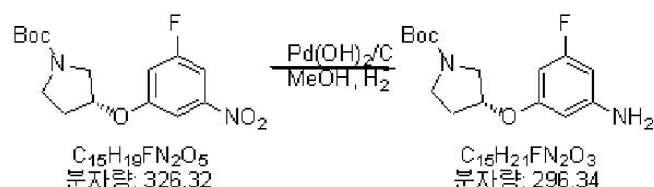
### 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드

#### 2A. (R)-3차-부틸-3-(3-플루오로-5-니트로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트



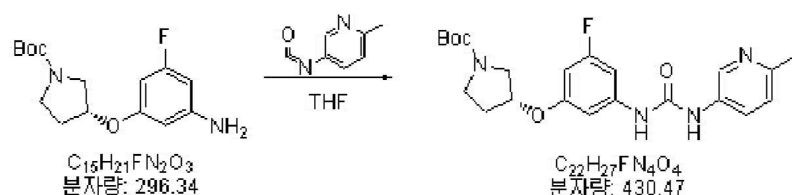
DMF(300 ml) 및 NaH(12.8 g, 320 mmol, 1.2 당량)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 얼음욕조(ice bath)에서 교반하였다. DMF(100 ml)에 녹인 N-3차-부틸-(R)-3-하이드록시피롤리딘(50 g, 267 mmol, 1 당량)을 상기 플라스크에 천천히 첨가하였고 약 30분 동안 교반하였다. 디플루오로니트로벤젠(51 g, 320 mmol, 1.2 당량) 및 DMF(50 ml) 용액을 약 30분 동안 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기에서 얻은 용액을 실온까지 온도를 높이고 약 4 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응 혼합액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합액은 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층은 물, 포화 중탄산나트륨 및 염수(brine) 용액으로 세척하였다. 유기물은 황산나트륨으로 건조시켰고, 여과, 농축하였다. 잔부는 디클로로메탄 및 디클로로메탄에 녹인 5% 메탄올을 용출 용매로 이용한 실리카 크로마토그래피로 정제하여 오렌지/노란색 오일 형태의 (R)-3차-부틸-3-(3-니트로-5-플루오로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트 39 g을 얻었다.

#### 2B. (R)-3차-부틸-3-(3-아미노-5-플루오로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트



메탄올 200 ml의 (R)-3차-부틸-3-(3-니트로-5-플루오로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트 45 g 및 팔라듐 하이드록사이드(10% 중량부) 45 g의 혼합물을  $\text{H}_2$  공기(55 psi) 하에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 불균일 혼합물을 규조토 층을 통과시켜 여과하였고 메탄올, 디클로로메탄으로 세정하여 붉은 갈색, 점성이 있는 오일 형태의 (R)-3차-부틸-3-(3-아미노-5-플루오로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트로 농축하였다(89% 수율).

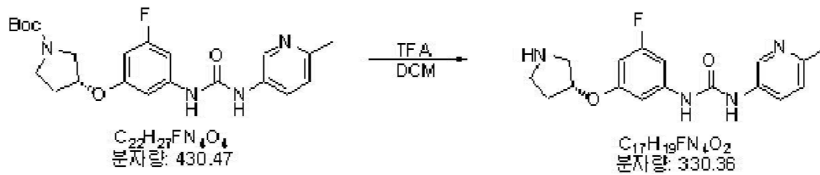
#### 2C. 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-카복실릭 एसिट 3차-부틸 에스테르



트리포스젠(3 g, 10 mmol, 1 당량) 및 THF(33 ml)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고  $0^\circ\text{C}$ 까지 냉각시켰다. 5-아미노-2-메틸 피리딘(3.3 g, 10 mmol, 3 당량), 다이이소프로필에틸아민(10.3 ml, 60 mmol, 6 당량) 및 THF(33 ml)을 트리포스젠

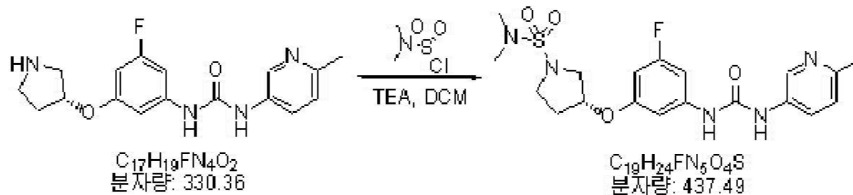
용액에 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 온도를 높이고 30분 동안 교반하였다. (R)-3차-부틸-3-(3-아미노-5-플루오로페녹시)-피롤리딘-1-카복실레이트(3.0 g, 10 mmol, 1 당량) 용액을 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응을 중단시키고 THF는 진공조건에서 제거하였다. 상기 혼합물은 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 디클로로메탄 용액은 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조되었고, 여과 및 농축되었다. 잔부는 아세트산에틸 500 ml, 아세트산에틸의 2.5% 메탄올 500 ml, 아세트산에틸의 5% 메탄올 500 ml, 아세트산에틸의 7.5% 메탄올 500 ml 및 아세트산에틸의 10% 메탄올을 농도구배 용출 용매로 이용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 노란색 오일 형태의 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-펜옥시}-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르 3.4 g를 얻었다.

## 2D. 1-[3-플루오로-5-(피롤리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아



6.5 g의 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-펜옥시}-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르에 20 ml의 트리플루오로아세트산 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물을 실온에서 첨가하였고 생성된 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 농축하였다. 잔부에 5 ml의 포화 염수 용액을 첨가하였고, 1 N NaOH를 pH가 10이 될 때까지 첨가하였다. 상기 혼합물은 아세트산에틸로 추출하였다. 유기물은 황산나트륨으로 건조시켰고, 여과 및 농축시켜 화학식 1의 화합물인 1-[3-플루오로-5-(피롤리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아를 오일 형태로 얻어 다음 반응에 바로 사용하였다.

## 2E. 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-펜옥시}-피롤리딘-1-설포닉 애시드 디메틸아미드

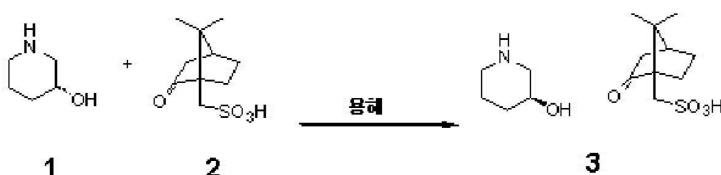


1-[3-플루오로-5-(피롤리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아(3 g, 9.1 mmol, 1 당량), triethylamine(3.6 ml, 27 mmol, 3 당량), dimethylsulphonoil chloride(1.2 g, 11 mmol, 1.2 당량) 및 디클로로메탄(20ml)을 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물은 아세트산에틸로 추출하였다. 유기물은 염수로 세척하고 농축하였다. 잔부는 아세트산에틸의 10% 메탄올을 용출 용매로 이용한 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.8 g의 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-펜옥시}-피롤리딘-1-설포닉 애시드 디메틸아미드를 회백색의 고체 물질로 얻었다. MS(M+ 1) 438.

### <실시예 3>

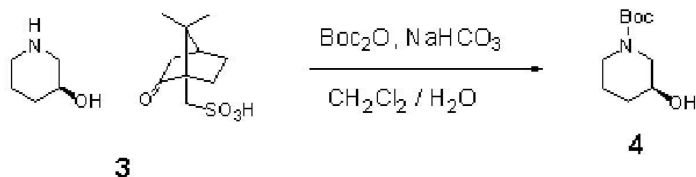
## (S)-1-{3-플루오로-5-[1[(에탄-2-설포닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아 및 (S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-펜옥시}-피페리딘-1-카복실릭 애시드 메틸 에스테르

### 3A. 3의 제조



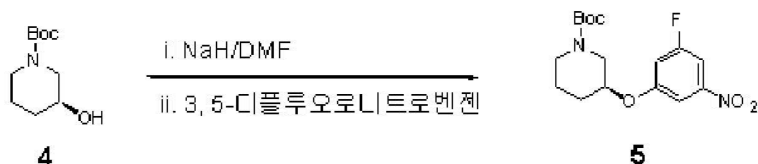
(1R)-(-)-캠포-10-술폰산(215.2 g), 순수 에탄올(480 ml) 및 3-하이드록시피페리딘(186.8 g)을 6개의 4ℓ 에를렌마이어 플라스크(Erlenmeyer flask)에 넣었다. 다음으로, 상기 용액에 3차-부틸 메틸 에테르(MTBE, 4.84 ℓ)를 첨가하여 혼탁하였다. 상기 용액을 48 시간 동안 교반하였고, 고체 물질을 회수, 여과하였고 (1:1) MTBE:EtOH(960 ml), (2:1) MTBE:EtOH(960 ml), MTBE(960 ml)로 세척하여 흰 고체를 얻었다(1.27 kg, 35% 수율, 90.8% 순도). 상기에서 얻은 고체를 4ℓ 에를렌마이어 플라스크에 1.27 ℓ 순수 에탄올과 넣었다. 상기 혼합물을 고체가 완전히 용해될 때까지 60 °C까지 온도를 높여 1 시간 동안 교반하였다. 가열기를 끄고, 상기 용액을 실온까지 온도를 낮추고 밤새 교반하였다. 고체는 여과하고 (1:1) MTBE:EtOH(2 × 180 ml), MTBE(2 × 360 ml)로 헹구어 흰색 고체의 850 g 목적 생성물을 얻었다(23% 수율, 99.2% 순도).

### 3B. 3-(3-하이드록시-피페리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르의 제조



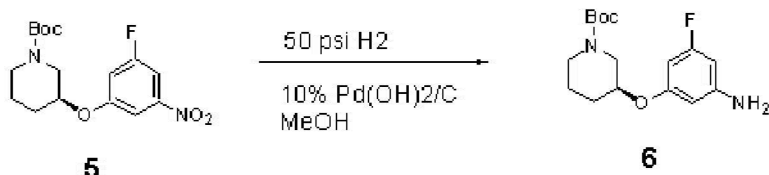
중탄산나트륨(403.3 g, 4.5 mmol) 및 물(1.6 ℓ)의 혼합물에 (S)-3-하이드록시피페리딘 (1R)-(-)-캠포-10-술폰산 염(3, 400.14 g, 1.2 mmol) 및 디클로로메탄(1.6 ℓ)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고 얼음욕조에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 디-3차-부틸 디카보네이트(288.1 g, 1.32 mmol)을 30분 시에 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄(4.8 ℓ) 및 H<sub>2</sub>O(4.8 ℓ)로 희석하여 분리관에서 분리하였다. 유기층을 염수(2ℓ)으로 세척, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였고 농축시켜 많은 양의 목적 생성물(4)을 얻었다(수율 241.5 g).

### 3C. 3-(3-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-피페리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르의 제조



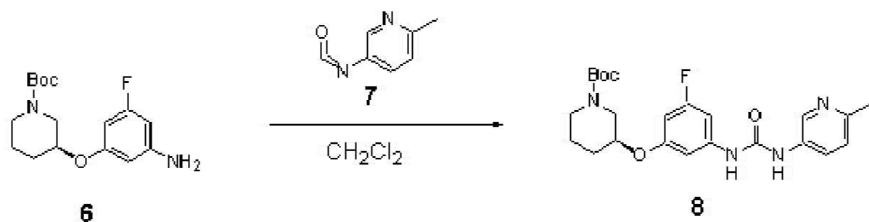
수소화 나트륨(오일 중 60%, 54.24 g, 1.356 mol) 및 DMF(1ℓ)를 3ℓ 3-목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 플라스크를 얼음욕조에서 냉각시키고, DMF의 알코올(4, 210 g, 1.043 mol) 용액을 30분 이상에 걸쳐 플라스크에 방울로 떨어뜨려 첨가하여 5 °C 미만의 내부 온도를 유지하게 하였다. 상기 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 카놀라(canula)를 통해 얼음욕조에서 냉각된 3,5-디플루오로니트로벤젠(169.25 g, 1.064 mol)으로 채워져 있는 5 ℓ 3-목 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 약 1시간 동안 첨가하며, 5 °C 미만의 내부 온도를 유지하게 하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 온도를 높이고 4시간 동안 교반하였고 6 ℓ의 아세트산에틸로 희석하였다. 유기층은 포화 염화암모늄(4 ℓ), 중탄산나트륨(2 ℓ) 및 염수로 세척하였고, 농축하여 시럽 형태의 목적 생성물을 얻었다(5, 360 g, 순도 ~95%).

### 3D. 3-(5-아미노-3-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르의 제조



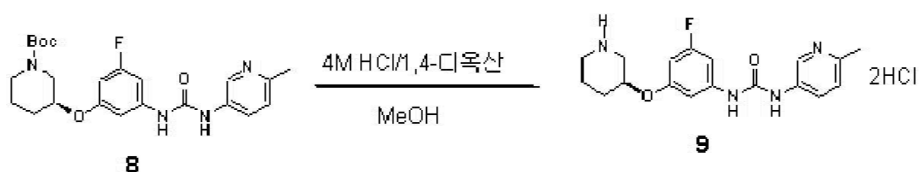
5(50 g), 10% Pb(OH)<sub>2</sub>/C(5.0 g) 및 MeOH(300 ml)를 4개의 실린더에 넣고 50 psi H<sub>2</sub> 조건 하에서 수소화를 수행하였다. 상기 혼합물을 밤새 강하게 교반하였다. 상기 혼합물을 규조토 층을 통과시켜 여과시켰고 메탄올로 세정하였다. 상기 알코올 용액을 회수, 농축하여 많은 양의 시럽 형태의 아닐린(6)을 얻었다.

### 3E. 3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르의 제조



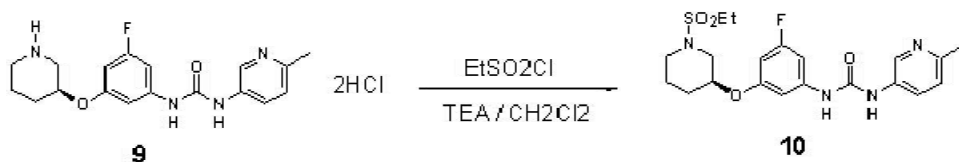
얼음욕조에서 냉각된 디클로로메탄(830 ml)의 아닐린 6(83.0 g, 0.267 mol)에 이소시아네이트(7, 톨루엔 내 73%, 46.67 g, 0.245 mol)을 떨어뜨렸다. 상기 혼합물을 실온까지 온도를 높이고 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카 겔 패드(830 g)에 전개시켰고, 불순물을 제거하기 위하여 디클로로메탄(4 l)으로 세정한 다음, 생성물을 EtOAc(4 l)의 4% MeOH로 용출시켰다. MeOH-EtOAc 용액을 농축하여 비결정질 고체 형태의 목적 생성물을 얻었다(109.35 g, 92%).

### 3F. 1-[2-플루오로-5-(피페리딘-3-일옥시)페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아의 제조



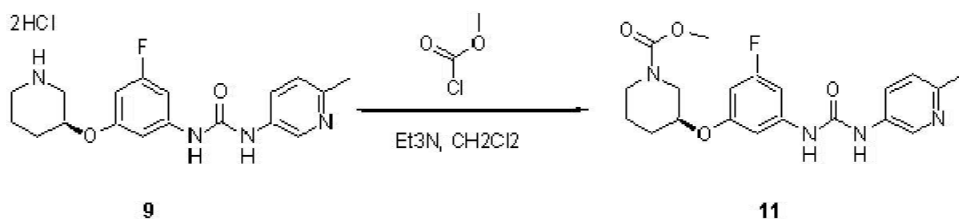
얼음욕조에서 냉각된 MeOH(147ml) 내 8(65.15 g, 147 mmol) 용액에 4 M HCl/1,4-디옥산(147 ml, 588 mmol)을 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 온도를 높여 3시간 동안 교반하였다. 농축 후, 생성물 9를 어두운 노란색 고체의 형태로 얻었다. 상기 생성물(화학식 1의 화합물)은 다음 단계의 반응에 바로 사용하였다.

### 3G. (S)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아의 제조



얼음욕조에서 냉각된 아민 9(147 mmol), 디클로로메탄(650 ml) 및 트리에틸아민(80 ml, 586 mmol)의 혼합물에 에탄설폰닐 클로리드(13.89 ml, 147 mmol)을 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 온도를 높여 2시간 동안 교반하였다. 그 다음으로 상기 혼합물을 포화 중탄산나트륨(500 ml) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하였다. 상기에서 얻은 잔부는 헥산-아세톤(3:2)을 용매로 이용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체 형태의 생성물을 얻었다(50.2 g, 78.4%).

### 3H. (S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실릭 애시드 메틸 에스테르



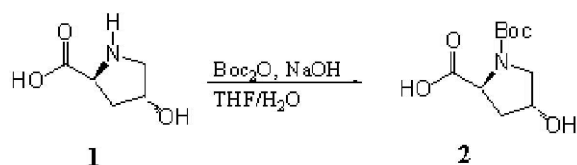


THF(400ml)의 출발 물질 **9**(19.6 g) 트리에틸민(38ml, 277 mmol), 다음으로 메틸클로로포메이트(5.1 ml, 66.6 mmol)를 천천히 순차적으로 처리하였다. 2 시간동안 교반한 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 50 ml를 첨가하였고 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 증류 후, 잔부를 EtOA에 녹이고 포화 염화암모늄 및 물로 세척하였고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 증류시켰다. 70% 아세톤/헥산을 용매로 사용한 속성 크로마토그래피를 수행하여 흰색 거품 형태의 목적 생성물(**11**)을 얻었다(17.5 g, 92%).

#### <실시예 4>

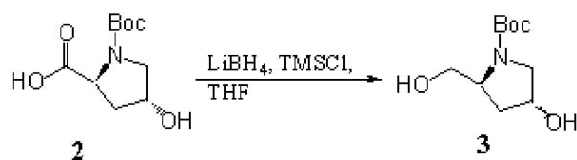
#### 화학식 I의 다른 화합물을 위한 출발 물질 및 중간체

##### 4A. 4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실릭 एस이드 1-3차-부틸 에스테르



20 g의 4-하이드록시-피롤리딘-2-카복실릭 एस이드(**1**), 100 ml THF 및 60 ml H<sub>2</sub>O를 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 20%의 NaOH 수용액에 첨가하였고 0 °C까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에 40 g의 Boc<sub>2</sub>O(182 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고 생성 혼합물을 밤새 실온까지 온도를 높였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰고 45 ml의 4N HCl를 첨가하여 pH 2로 맞췄다. 상기 혼합물은 200 ml EtOAc 로 3회 추출하였다. 유기층을 염수, 물로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 존재 하에서 건조시켰고, 여과 및 농축시켜 4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실릭 एस이드 1-3차-부틸 에스테르를 얻었다(100% 수율, **2**).

##### 4B. 4-하이드록시-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르



200 ml의 THF에 녹인 6.53 g의 LiBH<sub>4</sub>를 둥근 바닥 플라스크에 넣고 0 °C까지 냉각시켰다. 질소 조건 하에서 상기 혼합물에 65 g의 TMSCl(600 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 30 분 동안 실온까지 온도를 높였다. 상기 혼합물을 0 °C로 냉각하고 1 시간에 걸쳐 150 ml의 THF에 녹인 35 g의 4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실릭 एस이드 1-3차-부틸 에스테르(**2**)를 첨가하였다. 상기 반응물을 2 시간 동안 교반하고 25 ml의 MeOH 및 12 ml의 H<sub>2</sub>O를 순서대로 첨가하였다. 상기 혼합물에 약 75 ml의 4 N NaOH를 첨가하여 pH 7로 적정하였다. 상기 혼합물은 THF를 제거하기 위해 농축하였고 500 ml의 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 합쳐 건조시키고 농축하여 4-하이드록시-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르(**3**, 90% 수율)를 얻었다.

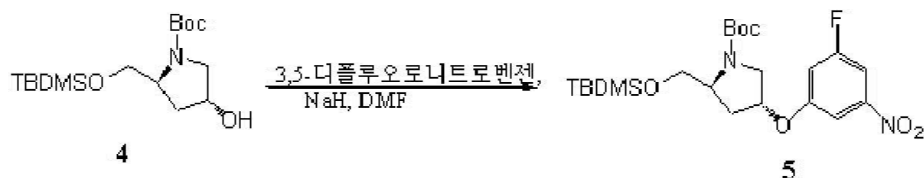
##### 4C. 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르



270 ml DMF에 녹인 29.3 g의 4-하이드록시-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 एस이드 3차-부틸 에스테르(**3**)를 둥근 바닥 플라스크에 넣고 0 °C까지 냉각시켰다. 상기 용액에 23 g의 이미다졸 및 24.4 g의 TBDMSCl을 일부 순서대로

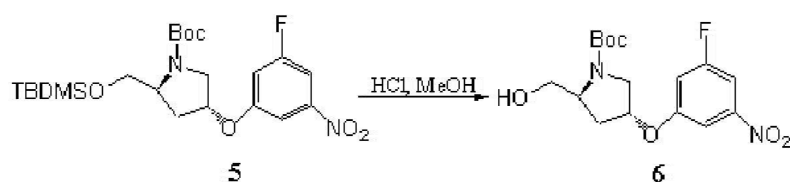
로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 500 ml의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  및 500 ml의 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 제거하고 500 ml 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 세척,  $\text{MgSO}_4$  존재 하에서 건조, 여과 및 농축하여 많은 양의 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르를 얻었다.

#### 4D. 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르



질소 조건의 0 °C에서 150 ml 무수 DMF에 녹인 33 g의 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르에 4.8 g의 60% NaH를 첨가하였다. 0 °C에서 상기 혼합물을 카놀라를 통해서 50 ml DMF에 녹인 19.1 g의 디플루오로니트로벤젠에 첨가하였다. 온도를 10 °C 이하로 유지하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 0 °C에서 반응 혼합물에 400 ml의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  및 400 ml의 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 제거하고 수용액 층을 400 ml EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합쳐서  $\text{MgSO}_4$  존재 하에서 건조, 여과 및 농축하였다. 잔부를 용매로 1 EtOAc:10 헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(5)를 얻었다.

#### 4E. 4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르



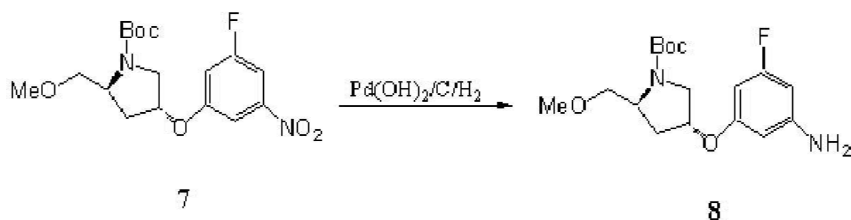
0 °C에서 240 ml MeOH에 녹인 30 g의 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(5)에 2.6 ml의 1 N HCl을 방울로 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 온도를 높인 후, 4 시간 동안 교반하였다. 0 °C까지 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물에 5 g의  $\text{NaHCO}_3$ 를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 합쳐서  $\text{MgSO}_4$  존재 하에서 건조, 여과 및 농축하여 22.7 g의 4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-2-(하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(6)를 얻었다.

#### 4F. 4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르



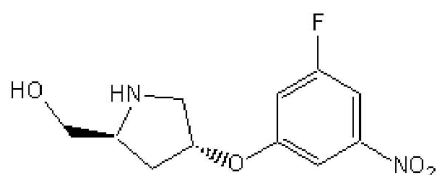
0 °C에서 22.7 g의 4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(6), 250 ml의 무수 DMF 및 36.3 g의 MeI에 3.1 g의 60% NaH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 500 ml의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 희석하였고 500 ml EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합쳐서 건조 및 농축하여 23 g의 4-(3-플루오로-5-니트로-페녹시)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(7)를 얻었다.

#### 4G. 4-(3-아미노-5-플루오로-페녹시)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르



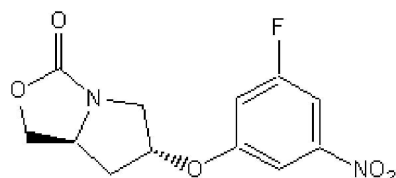
23 g의 4-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(7), 100 ml MeOH 및 2 g의 Pb(OH)<sub>2</sub>/C의 혼합물을 5 psi 수소 기압 조건 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토 층을 통과시켜 여과하고 농축하여 많은 양의 4-(3-아미노-5-플루오로-펜옥시)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(8)를 얻었다.

#### 4H. [4-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-피롤리딘-2-일]-메탄올



5 ml의 디클로로메탄에 녹인 2.0 g의 4-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실릭 애시드 3차-부틸 에스테르(6)에 10 ml의 TFA를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 생성 잔부는 50 ml의 EtOAc에 녹이고 NaOH(3 × 25 ml) 수용액 및 염수 (25 ml)로 세척하였다. 유기층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 존재 하에서 건조하였고 농축하여 1.29 g(90%)의 짙은 노란색 오일 형태의 [4-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-피롤리딘-2-일]-메탄올을 얻었으며, 다음 반응에 바로 사용하였다.

#### 4I. 6-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-테트라히드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-3-온

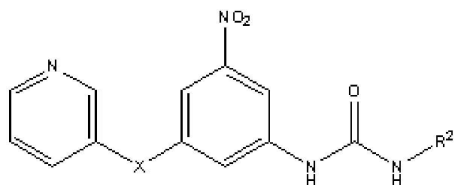


20 ml의 무수 디클로로메탄에 녹인 1.29 g의 [4-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-피롤리딘-2-일]-메탄올에 0.82 g의 1,1'-카보닐디이미다졸을 첨가하였고 생성 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub> 존재 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30 ml 디클로로메탄으로 희석하고 H<sub>2</sub>O(2 × 25 ml) 및 염수(25 ml)으로 세척하였다. 유기층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 존재 하에서 건조하였고 농축하여 밝은 노란색 오일 1.82 g을 얻었다. 실리카 겔로 정제하여 흰색 고체 형태의 0.825 g의 6-(3-플루오로-5-니트로-펜옥시)-테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-3-온을 얻었다.

#### <실시예 5>

##### 화학식 I의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 5에 해당하는 화합물을 얻었다.



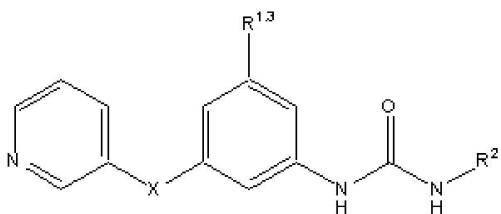
<화학식 5>

	X	R <sup>2</sup>
5.1	0	플루오로페닐-
5.2	0	클로로페닐-
5.3	0	디플루오로페닐-
5.4	S	메톡시페닐-
5.5	-SO <sub>2</sub> -	메톡시페닐-
5.6	-OCH <sub>2</sub> -	메톡시페닐-
5.7	0	메톡시페닐-
5.8	0	시아노페닐-
5.9	0	페닐-

<실시예 6>

**화학식 I의 다른 화합물**

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 6에 해당하는 화합물을 얻었다.



<화학식 6>

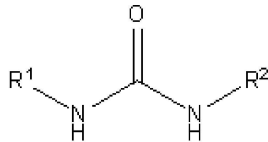
	X	R <sup>1,3</sup>	R <sup>2</sup>
6.01	0	시아노	메톡시페닐
6.02	0	1H-이미다졸릴-	메톡시페닐
6.03	0	메톡시카보닐	메톡시페닐
6.04	0	5-옥소-2,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일	메톡시페닐
6.05	0	메톡시카보닐	피리디닐
6.06	0	메톡시카보닐	이소옥사졸-3-일
6.07	0	메틸	피리디닐
6.08	-SO-	니트로	메톡시페닐
6.09	0	포밀	메톡시페닐
6.10	0	플루오로	플루오로페닐
6.11	0	피리디닐	플루오로페닐
6.12	0	에틸닐	플루오로페닐

6.13	0	옥사졸-2-일	플루오로페닐
6.14	0	티아졸-2-일	플루오로페닐
6.15	0	트리플루오로메틸	플루오로페닐
6.16	0	시아노	플루오로페닐
6.17	0	피라진-2-일	플루오로페닐
6.18	0	에톡시카보닐	플루오로페닐

## <실시예 7>

### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화합물을 얻었다.



### <화학식 1>

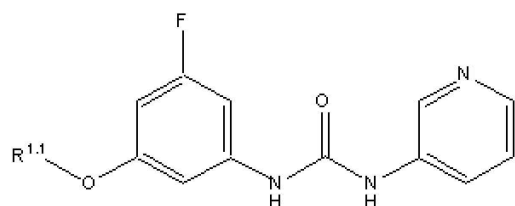
	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
7.01	피리디닐	3-니트로-5-(4-플루오로페닐)
7.02	피리디닐	3-니트로-5-펜옥시-페닐
7.03	3-플루오로-5-하이드록시페닐	2-메틸-3-클로로페닐
7.04	3,5-디클로로페닐	3-하이드록시페닐
7.05	나프틸-	3-아세틸아미노페닐-
7.06	3-하이드록시페닐	2,5-디플루오로페닐
7.07	2-메톡시-5-클로로페닐	3-하이드록시페닐
7.08	3-하이드록시페닐	2-클로로-6-메틸페닐
7.09	2-메틸-3-클로로페닐	3-하이드록시페닐
7.10	3-클로로페닐	3-하이드록시페닐
7.11	3-하이드록시페닐	2,3-디클로로페닐
7.12	3-하이드록시페닐	2-메틸-5-플루오로페닐
7.13	3-하이드록시페닐	2,3-디메틸페닐
7.14	3-하이드록시페닐	2-메틸-5-시아노페닐
7.15	3-하이드록시페닐	3-트리플루오로메틸페닐
7.16	3-하이드록시페닐	2-메틸-5-클로로페닐
7.17	3-하이드록시페닐	3-클로로-4-메틸페닐
7.18	3-하이드록시페닐	4-카바모일페닐
7.19	3-하이드록시-5-플루오로-페닐	2-메틸-3-클로로페닐
7.20	3-하이드록시페닐	2-트리플루오로메톡시페닐
7.21	3-하이드록시페닐	나프틸
7.22	3-하이드록시페닐	3,5-비스-트리플루오로메틸페닐
7.23	3-하이드록시페닐	2-플루오로-3-클로로페닐
7.24	3-하이드록시페닐	3-이소프로폭시페닐
7.25	3-하이드록시페닐	3-이소프로필페닐
7.26	3-하이드록시페닐	3-니트로페닐
7.27	3-하이드록시페닐	3-브로모페닐
7.28	3-하이드록시페닐	3-플루오로페닐
7.29	3-하이드록시페닐	2-메틸-3-브로모페닐
7.30	3-하이드록시페닐	3-플루오로페닐
7.31	3-하이드록시페닐	3-이오도페닐
7.32	3-하이드록시페닐	2-메틸-3-브로모페닐

7.33	나프틸	3-메틸설포닐아미노페닐
7.34	2-메틸-3-클로로	3-메틸설포닐아미노페닐
7.35	3-하이드록시페닐	2-시아노-3-클로로페닐
7.36	3-하이드록시페닐	2-시아노-3-메틸페닐
7.37	3-하이드록시페닐	2-시아노-3-플루오로페닐
7.38	3-하이드록시페닐	2-클로로-5-메톡시페닐
7.39	3-하이드록시페닐	3-니트로-나프티-1-일
7.40	3-하이드록시페닐	5,6,7,8-테트라히드로나프티-1-일
7.41	3-하이드록시페닐	이소퀴놀린-5-일
7.42	4-카바모일페닐	2-메틸-3-클로로페닐
7.43	3-하이드록시페닐	2-클로로-3-메틸페닐
7.44	6-메틸-피리딘-3-일	3-플루오로-5-(6-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐
7.45	6-메틸-피리딘-3-일	3-플루오로-5-(2-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐
7.46	6-메틸-피리딘-3-일	3-플루오로-5-[1-(모폴린-4-카보닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐
7.47	피리딘-3-일	3-플루오로-5-(6-옥소-피페리딘-3-일옥시)-페닐
7.48	메톡시페닐	3-(에틸닐)-5-(피리딘-3-일)옥시-페닐

# <실시예 8>

## 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 8에 해당하는 화합물을 얻었다.



# <화학식 8>

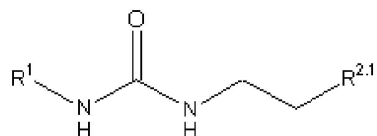
	R <sup>1.1</sup>		R <sup>1.1</sup>
8.1		8.11	
8.2		8.12	
8.3		8.13	
8.4		8.14	
8.5		8.15	
8.6		8.16	

8.7		8.17	
8.8		8.18	
8.9		8.19	
8.10		8.20	
		8.21	

### <실시예 9>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 9에 해당하는 화합물을 얻었다.



#### <화학식 9>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2.1</sup>
9.001	2-클로로페닐-	3-메톡시페닐-
9.002	2-클로로페닐-	3-하이드록시-4-설파모일-페닐-
9.003	6-메틸-피리딘-3-일-	2-에틸-페닐-
9.004	6-메틸-피리딘-3-일-	2,3-디메틸-페닐-
9.005	6-메틸-피리딘-3-일-	2-메틸-3-메톡시-페닐-
9.006	6-메틸-피리딘-3-일-	3-메틸-2-메톡시-페닐-
9.007	6-메틸-피리딘-3-일-	3-메틸-2-클로로-페닐-
9.008	6-메틸-피리딘-3-일-	2-클로로-6-메톡시-페닐-
9.009	3-하이드록시페닐-	페닐
9.010	3-하이드록시페닐-	2-클로로페닐-
9.011	3-하이드록시페닐-	2-플루오로페닐-
9.012	3-하이드록시페닐-	2-메톡시페닐-
9.013	3-하이드록시페닐-	3-플루오로페닐-
9.014	3-하이드록시페닐-	4-플루오로페닐-
9.015	3-하이드록시페닐-	4-메틸페닐-
9.016	피리디닐-	2-클로로페닐-
9.017	6-메틸-피리딘-3-일-	2-클로로페닐-
9.018	3-하이드록시-4-메틸-페닐-	2-클로로페닐-
9.019	페닐	2-클로로페닐-

9.020	3-플루오로페닐-	2-클로로페닐-
9.021	3-아미노설포닐페닐-	2-클로로페닐-
9.022	5-하이드록시-피리딘-3-일-	2-클로로페닐-
9.023	6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.024	3-아세톡시페닐-	3-클로로페닐-
9.025	3-아세톡시페닐-	3-메톡시페닐-
9.026	3-아세톡시페닐-	4-메톡시페닐-
9.027	3-하이드록시페닐-	3-메톡시페닐-
9.028	3-하이드록시페닐-	4-메톡시페닐-
9.029	3-아세톡시페닐-	2,6-디클로로페닐-
9.030	3-하이드록시페닐-	2,6-디클로로페닐-
9.031	3-아세톡시페닐-	4-클로로페닐-
9.032	3-하이드록시페닐-	4-클로로페닐-
9.033	3-아세톡시페닐-	2-메틸페닐-
9.034	3-하이드록시페닐-	2-메틸페닐-
9.035	3-아세톡시페닐-	2,3-디메톡시페닐-
9.036	3-하이드록시페닐-	2,3-디메톡시페닐-
9.037	피리딘-4-일	2-클로로페닐-
9.038	6-메틸-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.039	6-메틸-피리딘-3-일	2-메틸페닐-
9.040	6-메틸-피리딘-3-일	2,6-디클로로페닐-
9.041	6-메틸-피리딘-3-일	2,3-디메톡시페닐-
9.042	3-하이드록시-4-클로로페닐-	2-클로로페닐-
9.043	6-메톡시-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.044	6-카바모일-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.045	6-메톡시-피리딘-3-일	2-메톡시페닐-
9.046	3-아세톡시페닐-	피리딘-4-일
9.047	3-하이드록시페닐-	피리딘-4-일
9.048	4-시아노페닐-	2-클로로페닐-
9.049	4-카바모일페닐-	2-클로로페닐-
9.050	6-메틸-피리딘-3-일	2,4-디메틸페닐-
9.051	6-메틸-피리딘-3-일	2,5-디메틸페닐-
9.052	6-메틸-피리딘-3-일	2,6-디메틸페닐-
9.053	6-메틸-피리딘-3-일	2,3-디클로로페닐-
9.054	6-메틸-피리딘-3-일	2,4-디클로로페닐-
9.055	6-메틸-피리딘-3-일	2,5-디클로로페닐-
9.056	3-하이드록시페닐-	2,4-디메틸페닐-
9.057	3-아세톡시페닐-	2,5-디메틸페닐-
9.058	3-하이드록시페닐-	2,5-디메틸페닐-
9.059	3-아세톡시페닐-	2,6-디메틸페닐-
9.060	3-하이드록시페닐-	2,6-디메틸페닐-
9.061	3-아세톡시페닐-	2,3-디클로로페닐-
9.062	3-하이드록시페닐-	2,3-디클로로페닐-
9.063	3-아세톡시페닐-	2,4-디클로로페닐-
9.064	3-하이드록시페닐-	2,4-디클로로페닐-
9.065	3-아세톡시페닐-	2,5-디클로로페닐-
9.066	3-하이드록시페닐-	2,5-디클로로페닐-
9.067	3-하이드록시-4-클로로페닐-	2,6-디클로로페닐-
9.068	6-메틸-피리딘-3-일	2-클로로-6-플루오로-페닐-
9.069	6-메틸-피리딘-3-일	2,6-디플루오로페닐-
9.070	3-아세톡시페닐-	2-클로로-6-플루오로-페닐-
9.071	3-하이드록시페닐-	2-클로로-6-플루오로-페닐-
9.072	3-아세톡시페닐-	2,6-디플루오로페닐-
9.073	3-하이드록시페닐-	2,6-디플루오로페닐-
9.074	6-메틸-피리딘-3-일	2-에톡시페닐-
9.075	3-아세톡시페닐-	2-에톡시페닐-
9.076	3-하이드록시페닐-	2-에톡시페닐-

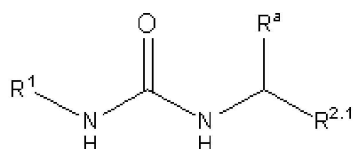


9.077	6-시아노-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.078	6-메톡시카보닐-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.079	3-하이드록시페닐-	2-이소프로폭시페닐-
9.080	6-메틸-피리딘-3-일	2-트리플루오로메틸페닐-
9.081	3-아세톡시페닐-	2-트리플루오로메틸페닐-
9.082	3-아세톡시페닐-	2-트리플루오로메톡시페닐-
9.083	3-하이드록시페닐-	2-트리플루오로메틸페닐-
9.084	3-하이드록시페닐-	2-트리플루오로메톡시페닐-
9.085	6-메틸-피리딘-3-일	2-메톡시페닐-
9.086	6-메틸-피리딘-3-일	2-트리플루오로메톡시페닐-
9.087	3-하이드록시메틸-4-플루오로페닐-	2-클로로페닐-
9.088	3-하이드록시-4-플루오로페닐-	2-클로로페닐-
9.089	6-아세틸-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.090	6-(1-하이드록시메틸)-피리딘-3-일	2-클로로페닐-
9.091	3-아세톡시페닐-	3,4-디클로로페닐-
9.092	3-하이드록시페닐-	3,4-디클로로페닐-
9.093	3-아세톡시페닐-	2,6-디메톡시페닐-
9.094	3-하이드록시페닐-	2,6-디메톡시페닐-
9.095	3-아세톡시페닐-	2,3-메틸렌디옥시페닐-
9.096	3-하이드록시페닐-	2,3-메틸렌디옥시페닐-
9.097	3-아세톡시페닐-	2-클로로-6-메톡시페닐-
9.098	3-하이드록시페닐-	2-클로로-6-메톡시페닐-
9.099	3-아세톡시페닐-	2-메틸-3-메톡시페닐-

# <실시예 10>

## 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 10에 해당하는 화합물을 얻었다.



## <화학식 10>

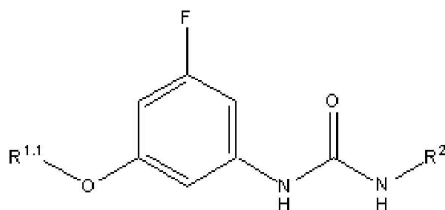
	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>2.1</sup>
10.00	2-플루오로페닐-	H	3-하이드록시페닐-
10.01	3-하이드록시페닐-	H	2-메톡시-페닐-
10.02	3-하이드록시페닐-	H	2-메틸페닐-
10.03	3-하이드록시페닐-	H	3-클로로-페닐-
10.04	3-하이드록시페닐-	H	3-메톡시-페닐-
10.05	3-하이드록시페닐-	H	3-메틸페닐-
10.06	3-하이드록시페닐-	H	4-하이드록시페닐-
10.07	3-하이드록시페닐-	H	4-플루오로페닐-
10.08	3-하이드록시페닐-	H	3-메톡시-페닐-
10.09	3-하이드록시페닐-	H	4-메틸페닐-
10.10	3-하이드록시페닐-	H	2-클로로페닐-
10.11	3-하이드록시페닐-	메틸	페닐
10.12	3-하이드록시페닐-	메틸	4-클로로페닐
10.13	3-하이드록시페닐-	메틸	4-플루오로페닐

10.14	3-하이드록시페닐-	메틸	4-메톡시페닐
10.15	3-하이드록시페닐-	H	페닐
10.16	3-하이드록시페닐-	H	4-클로로페닐
10.17	3-하이드록시페닐-	H	4-메톡시페닐
10.18	3-하이드록시페닐-	H	4-메틸페닐
10.19	3-하이드록시페닐-	메틸	3-메톡시페닐-
10.20	3-하이드록시페닐-	H	2-하이드록시페닐
10.21	3-하이드록시페닐-	H	3-하이드록시페닐
10.22	3-하이드록시페닐-	H	4-하이드록시페닐
10.23	3-아세톡시페닐-	메틸	2-클로로벤질-
10.24	3-하이드록시페닐	메틸	2-클로로벤질-
10.25	3-아세톡시페닐-	H	2-클로로벤질-
10.26	3-하이드록시페닐	H	2-클로로벤질-
10.27	6-메틸-피리딘-3-일	메틸	2-클로로벤질-
10.28	싸이클로헥실-	메틸	3-하이드록시페닐-
10.29	싸이클로헥실-	H	3-하이드록시페닐-
10.30	테트라히드로-피라닐-	H	3-하이드록시페닐-
10.31	피리딘-3-일	메틸	3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐
10.32	6-메틸-피리딘-3-일	메틸	3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐
10.33	6-메틸-피리딘-3-일	H	3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐
10.34	6-메틸-피리딘-3-일	H	3-플루오로-5-(1-포밀-피페리딘-3-일옥시)-페닐-
10.35	6-메틸-피리딘-3-일	H	3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐
10.36	6-메틸-피리딘-3-일	H	3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐
10.37	3-(피리딘-2-일)-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐	H	피리딘-3-일
10.38	3-플루오로-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐	H	이미다졸-1-일
10.39	3-(피리딘-2-일)-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐	H	4-메톡시페닐
10.40	3-플루오로-5-(피리딘-3-일옥시)-페닐	H	1-메틸-1H-피라졸-4-일

# <실시예 11>

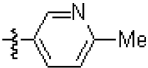
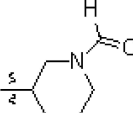
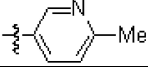
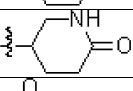
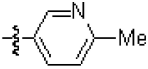
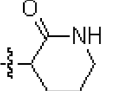
## **화학식 1의 다른 화합물**

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 11에 해당하는 화합물을 얻었다.



# <화학식 11>

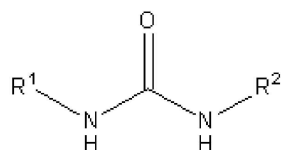
	R <sup>2</sup>	R <sup>1.1</sup>
11.1		
11.2		

11.3		
11.4		
11.5		

## <실시예 12>

### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화합물을 얻었다.



### <화학식 1>

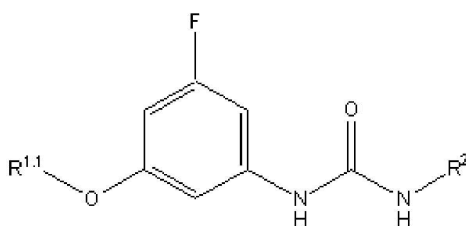
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
12.1	인단-1-일	3-하이드록시-페닐-
12.2	인단-1-일	3-아세틸아미노-페닐-
12.3	인단-2-일	3-아세틸아미노-페닐-
12.4	인단-1-일	3-메탄설포닐아미노-페닐-
12.5	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	3-하이드록시-페닐-
12.6	인단-1-일	3-카바모일페닐-
12.7	인단-1-일	2-메틸-3-하이드록시페닐-
12.8	인단-1-일	3-하이드록시-4-메틸페닐-
12.9	인단-1-일	피리디닐
12.10	인단-1-일	메톡시피리디닐-
12.11	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	피리디닐-
12.12	인단-1-일	3-하이드록시-5-플루오로페닐-
12.13	4-메틸-인단-1-일	3-하이드록시-페닐-
12.14	인단-1-일	3-메톡시-페닐-
12.15	인단-1-일	3-클로로-페닐-
12.16	인단-1-일	페닐
12.17	인단-1-일	3-플루오로-페닐-
12.18	인단-1-일	4-메톡시카보닐페닐-
12.19	인단-1-일	3-하이드록시-4-메틸페닐-
12.20	인단-1-일	메틸피리디닐-
12.21	인단-1-일	3-카복시페닐-
12.22	인단-1-일	3-메톡시-4-클로로페닐-
12.23	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	3-하이드록시-4-메틸페닐-
12.24	인단-1-일	3-아미노설포닐페닐-
12.25	인단-1-일	3-(메틸아미노설포닐)페닐-
12.26	인단-1-일	피리디닐-
12.27	인단-1-일	6-시아노-피리딘-3-일
12.28	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	3-하이드록시-4-메톡시페닐-
12.29	인단-1-일	2-클로로-4-하이드록시페닐-
12.30	1,2,3,4-테트라히드로-8-클로로-나프탈렌-2-일	3-하이드록시페닐-

12.31	1,2,3,4-테트라히드로-8-클로로-나프탈렌-2-일	6-메틸-피리딘-3-일
12.32	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	6-메틸-피리딘-3-일
12.33	인단-1-일	6-메톡시카보닐-피리딘-3-일
12.34	인단-1-일	6-카복시-피리딘-3-일
12.35	6-메톡시-인단-1-일	3-하이드록시페닐-
12.36	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일	3-하이드록시페닐-
12.37	4-클로로-인단-1-일	3-하이드록시페닐-
12.38	5-플루오로-인단-1-일	3-하이드록시페닐-
12.39	6-메틸-인단-1-일	3-하이드록시페닐-
12.40	인단-1-일	3-하이드록시-4-플루오로페닐-
12.41	인단-1-일	3-하이드록시-4-클로로페닐-
12.42	1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일	3-아세톡시-페닐
12.43	인단-1-일	6-카바모일-피리딘-3-일
12.44	인단-1-일	6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일
12.45	인단-1-일	퀴놀린-3-일
12.46	인단-1-일	1H-벤조이미다졸-2-일
12.47	5,6,7,8-테트라히드로-이소퀴놀린-5-일	3-하이드록시페닐-
12.48	5,6,7,8-테트라히드로-이소퀴놀린-5-일	6-메틸-피리딘-3-일
12.49	인단-1-일	6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일
12.50	6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조싸이클로헥텐-6-일	3-하이드록시페닐-
12.51	인단-1-일	5-메틸-옥사졸-2-일
12.52	인단-1-일	옥사졸-2-일
12.53	인단-1-일	이소옥사졸-3-일
12.54	인단-1-일	3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)-페닐-
12.55	인단-1-일	5-메틸-이소옥사졸-3-일
12.56	인단-1-일	3-메틸-이소옥사졸-5-일
12.57	인단-1-일	3-(2-아미노-옥사졸-4-일)-페닐
12.58	6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조싸이클로헥텐-6-일	6-메틸-피리딘-3-일

### <실시예 13>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 11에 해당하는 화합물을 얻었다.



### <화학식 11>

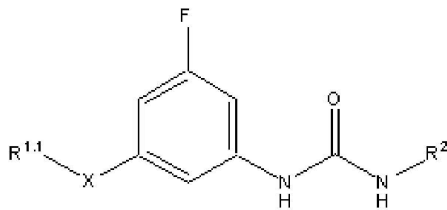
	R <sup>1.1</sup>	R <sup>2</sup>
13.1	아제판-1-술폰산 디메틸 아니드	피리딘-3-일
13.2	아제판-1-카복실릭 애시드 메틸 에스테르	피리딘-3-일
13.3	3-옥소-테트라히드로-피롤로-[1,2-c]-옥사졸-6-일	피리딘-3-일
13.4	3-옥소-테트라히드로-피롤로-[1,2-c]-옥사졸-6-일	6-메틸-피리딘-3-일
13.5	1-에탄설포닐-피롤리딘-3-일	6-메틸-피리딘-3-일
13.6	1-프로판-2-설포닐-피롤리딘-3-일	6-메틸-피리딘-3-일
13.7	1-프로판-2-설포닐-피롤리딘-3-일	6-메틸-피리딘-3-일

13.8	싸이클로프로판-설포닐-피롤리딘-3-일	6-메틸-피리딘-3-일
13.9	아제판-1-카복실릭 애시드 t-부틸 에스테르	6-메틸-피리딘-3-일
13.10	아제판-1-술폰산 디메틸 아마이드	6-메틸-피리딘-3-일
13.11	아제판-1-카복실릭 애시드 메틸 에스테르	6-메틸-피리딘-3-일
13.12	1-메탄설포닐-피페리딘-3-일	피리딘-3-일
13.13	아제판-1-술폰산 디메틸 아마이드	피리딘-3-일

#### <실시예 14>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 14에 해당하는 화합물을 얻었다.



#### <화학식 14>

	R <sup>1.1</sup>	X	R <sup>2</sup>
14.001	(S)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피페리딘-3-일
14.002	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	옥사졸-2-일
14.003	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	카바모일-피리딘-3-일
14.004	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-카복실릭 애시드 아마이드
14.005	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	2-메틸-피리딘-3-일
14.006	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.007	1-메틸-2-옥소-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.008	1-메틸-2-옥소-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.009	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일
14.010	1-아세틸-피페리딘-3-일	0	2-메틸-피리미딘-4-일
14.011	(R)-1-포밀-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.012	(R)-1-포밀-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.013	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	5-메틸-[1,3,4]-트리아디아졸-2-일
14.014	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.015	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.016	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-이소프로필-피리딘-3-일
14.017	(R)-1-포밀-피페리딘-3-일	0	6-이소프로필-피리딘-3-일
14.018	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	옥사졸-5-일
14.019	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.020	2-옥소-피페리딘-1-일	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -0	피리다진-4-일
14.021	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.022	2-옥소-피페리딘-1-일	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -0	6-메틸-피리딘-3-일
14.023	2-옥소-피페리딘-1-일	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -0	피리다진-4-일
14.024	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-포밀-피리딘-3-일
14.025	(R)-1-포밀-피페리딘-3-일	0	6-포밀-피리딘-3-일
14.026	(R)-1-메틸설포닐-피페리딘-3-일	0	6-포밀-피리딘-3-일
14.027	(R)-1-3차-부톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	피리다진-4-일

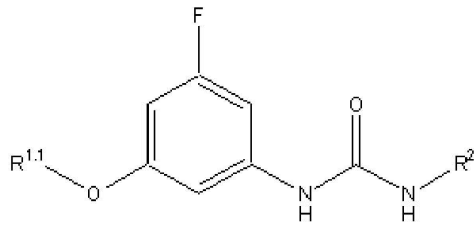
14.028	(R)-1-(모폴린-4-카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.029	(R)-1-피페리딘-1-카보닐-아미노 아세트 에틸 에스테르	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.030	(R)-6-옥소-1-(3차-부톡시카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.031	6-옥소-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.032	2-옥소-피페리딘-1-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	피리딘-3-일
14.033	2-옥소-피페리딘-1-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	6-메톡시-피리딘-3-일
14.034	3-옥소-피페리딘-1-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	6-메톡시-피리딘-3-일
14.035	3-옥소-피페리딘-4-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	피리딘-3-일
14.036	3-옥소-피페리딘-4-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	6-메톡시-피리딘-3-일
14.037	3-옥소-피페리딘-4-일	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$	6-메틸-피리딘-3-일
14.038	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-술폰산 아미드
14.039	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-N,N-디메틸 아세트아미드
14.040	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-메틸 아세트아미드
14.041	1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.042	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-아세트아미드
14.043	(R)-1-포말-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-메틸 아세트아미드
14.044	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-메틸 아세트아미드
14.045	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일-메틸 아세트아미드
14.046	피리딘-3-일	0	4-플루오로-페닐
14.047	피리딘-3-일	0	2-메틸-페닐
14.048	피리딘-3-일	0	3-메틸-페닐
14.049	피리딘-3-일	0	4-메틸-페닐
14.050	피리딘-3-일	0	2-플루오로-페닐
14.051	피리딘-3-일	0	3-플루오로-페닐
14.052	(R)-1-에틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.053	(R)-1-3차-부톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.054	(R)-1-포말-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.055	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-벤질옥시-피리딘-3-일
14.056	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.057	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.058	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.059	(R)-1-메틸설포닐-피페리딘-3-일	0	6-메톡시메틸-피리딘-3-일
14.060	피페리딘-3-일	0	페닐
14.061	(R)-1-포말-피페리딘-3-일	0	6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일
14.062	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일
14.063	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일
14.064	1-아세틸-피페리딘-3-일	0	2-하이드록시메틸-피리딘-3-일
14.065	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일-메틸-피리딘-3-일
14.066	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일메틸 아세트아미드
14.067	(R)-1-2H-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.068	(R)-1-피페리딘-1-카보닐-피페라진-카복실릭 에시드 에틸 에스테르	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.069	(R)-1-포말-피페리딘-3-일	0	6-시아노메틸-피리딘-3-일
14.070	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-시아노메틸-피리딘-3-일

14.071	(R)-1-(1,1-디옥소-1λ6-티오모폴린-4-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.072	(R)-1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	6-시아노메틸-피리딘-3-일
14.073	(R)-1-디메틸아미노-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-시아노메틸-피리딘-3-일
14.074	(R)-1-메틸설포닐-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.075	(R)-1-(4-피리딘-2-피페라진-1-카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-아미노메틸-피리딘-3-일
14.076	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-아미노메틸-피리딘-3-일
14.077	(R)-1-메틸설포닐-피롤리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.078	(S)-1-(싸이클로프로필설포닐)-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.079	(S)-1-(싸이클로프로필설포닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.080	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일메틸-N-메틸 포름아미드
14.081	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.082	(R)-1-3차-부톡시카보닐-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-카복사미딘
14.083	1-아세틸-아제티딘-3-일	CH <sub>2</sub> -0	피리딘-3-일
14.084	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.085	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.086	(R)-1-[(R)-테트라히드로-푸란-2-카보닐]-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.087	(R)-1-[(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-일)-카보닐]-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.088	(R)-1-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데칸-8-카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.089	(R)-4-하이드록시-피페리딘-1-카보닐-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.090	(R)-1-[(4-포말-피페리딘-1-일)-카보닐]-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.091	(R)-1-	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.092	(R)-1-아세틸-피페리딘-3-일	0	피리딘-2-일메틸-N-메틸 포름아미드
14.093	(R)-1-[(S)-테트라히드로-푸란-2-카보닐]-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.094	(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-카보닐)-피페리딘-3-일	0	피리딘-3-일
14.095	(R)-1-[(R)-테트라히드로-푸란-2-카보닐]-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.096	(R)-1-[(S)-테트라히드로-푸란-2-카보닐]-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.097	(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.098	(R)-1-[(S)-테트라히드로-푸란-2-카보닐]-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일
14.099	(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-카보닐)-피페리딘-3-일	0	6-메틸-피리딘-3-일

#### <실시예 15>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 11에 해당하는 화합물을 얻었다.



<화학식 11>

	R <sup>1.1</sup>	R <sup>2</sup>
15.1	피리디닐-	플루오로페닐
15.2	피리디닐-	메틸페닐
15.3	피리디닐-	페닐
15.4	피리디닐-	디메틸아세트아미도-페닐-
15.5	피리디닐-	에톡시카보닐-피리디닐-
15.6	피리디닐-	에틸렌디옥시-페닐-
15.7	피리디닐-	이미다졸릴-
15.8	피리디닐-	하이드록시페닐-
15.9	피리디닐-	피롤리딘-1-피리디닐-
15.10	피리디닐-	(2,6-디메틸-모폴린-4-일)-피리디닐-
15.11	피리디닐-	피리딘-2-일설파닐)-피리디닐-
15.12	피리디닐-	퀴놀리닐-
15.13	피리디닐-	3,4-디메틸-이소옥사졸릴-
15.14	피리디닐-	에톡시카보닐-이미다졸릴-
15.15	피리디닐-	4-아세틸아미노-피리디닐-
15.16	피리디닐-	트리플루오로메틸-피리디닐-
15.17	피리디닐-	카바모일-페닐
15.18	피리디닐-	(1-하이드록시-에틸)-페닐-
15.19	피리디닐-	(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-피리디닐-
15.20	피리디닐-	(2-하이드록시-에틸아미노)-피리디닐-
15.21	피리디닐-	(2-하이드록시-에톡시)-피리디닐-
15.22	피리디닐메틸-	메톡시페닐-
15.23	피리디닐-	하이드록시메틸-옥사졸릴-
15.24	피리디닐-	메톡시메틸-이소옥사졸릴-
15.25	플루오로피리디닐-	메톡시페닐-
15.26	피리디닐-	디메톡시페닐-
15.27	피리디닐-	디메톡시피리디닐-
15.28	피리디닐-	피리디닐
15.29	피리디닐-	이소옥사졸릴-
15.30	피리디닐-	1H-피라졸릴-
15.31	피리디닐-	플루오로-클로로-페닐-
15.32	피리디닐-	클로로-메톡시-페닐-
15.33	피리디닐-	메틸설파닐-페닐-
15.34	피리디닐-	메톡시페닐-
15.35	피리디닐-	메톡시피리디닐-
15.36	피리디닐-	아세틸페닐-
15.37	피리디닐-	메틸-메톡시페닐-
15.38	피리디닐-	메톡시페닐-
15.39	피리디닐-	메톡시피리디닐-
15.40	피리디닐-	[1,2,4]티아디아졸릴-
15.41	피리디닐-	[1,3,4]티아디아졸릴-
15.42	피리디닐-	메틸카바모일-페닐-

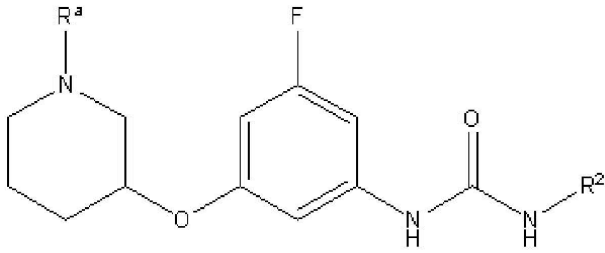


15.43	피리디닐-	티아졸릴-
15.44	피리디닐-	에틸설파닐-[1,3,4]티아디아졸릴-
15.45	피리디닐-	시아노페닐-
15.46	피리디닐-	카바모일-페닐-
15.47	피리디닐-	피라지닐-
15.48	피리디닐-	메톡시카보닐-페닐-
15.49	피리디닐-	하이드록시메틸-페닐-
15.50	2-피리디닐에틸-	메톡시-페닐-
15.51	피리디닐-	하이드록시에틸-페닐-
15.52	피리디닐-	시아노피리디닐-
15.53	피리디닐-	피리디닐-
15.54	피리디닐-	5-메틸-이소옥사졸릴-
15.55	피리디닐-	3-메틸-이소옥사졸릴-
15.56	피리디닐-	에톡시-피리디닐-
15.57	피리디닐-	카복시-페닐-
15.58	아세틸페닐-	피리디닐-
15.59	피리디닐-	메틸렌디옥시페닐-
15.60	3-피리디닐프로프-2-일-	피리디닐-
15.61	피리디닐메틸-	피리디닐-
15.62	피리디닐메틸-	피리디닐-
15.63	3-피리디닐프로프-2-일-	하이드록시페닐-
15.64	하이드록시메틸페닐-	하이드록시페닐-
15.65	1-피리디닐-에틸-	하이드록시페닐-
15.66	1-메톡시-프로프-2-일-	메톡시피리디닐-
15.67	1-메톡시-프로프-2-일-	피리디닐-
15.68	테트라히드로퓨라닐-	메톡시피리디닐-
15.69	피리디닐메틸-	히드로페닐-
15.70	테트라히드로퓨라닐-	피리디닐-
15.71	피리디닐-	히드로페닐-
15.72	피리디닐-	메틸카바모일-페닐-
15.73	피리디닐-	하이드록시프로필-페닐-
15.74	하이드록시메틸-페닐-	메톡시페닐-
15.75	피리디닐-	5-싸이클로프로필-[1,3,4]티아디아졸릴-
15.76	아세틸페닐-	메톡시페닐-
15.77	피리디닐-	카바모일피리디닐-
15.78	피리디닐-	피리미디닐-
15.79	피리디닐-	3-메틸-이소티아졸릴-
15.80	하이드록시메틸-페닐-	피리디닐-
15.81	1-하이드록시에틸-페닐-	피리디닐-
15.82	1-피리디닐에틸-	피리디닐-
15.83	피리디닐-	디클로로페닐-
15.84	피리디닐-	아세틸페닐-
15.85	피리디닐-	메톡시페닐-
15.86	피리디닐-	디메틸아미노-페닐
15.87	피리디닐-	모폴린-4-일-피리디닐

#### <실시예 16>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 16에 해당하는 화합물을 얻었다.



<화학식 16>

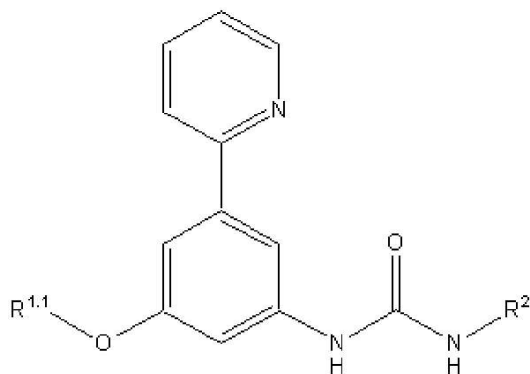
	R <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>
16.01	아세틸-	피리다지닐-
16.02	아세틸-	메틸피리다지닐-
16.03	아세틸-	메톡시피리다지닐-
16.04	아세틸-	메톡시피리다지닐-
16.05	아세틸-	메틸피리다지닐-
16.06	아세틸-	피리미디닐-
16.07	N'-시아노-N,N-디메틸-카바미미도일-	메틸피리미디닐-
16.08	N'-시아노-N,N-디메틸-카바미미도일-	피리디닐-
16.09	에틸카보닐-	메톡시페닐-
16.10	메톡시카보닐-	메톡시페닐-
16.11	에틸카바모일-	메틸피리디닐-
16.12	2-메티옥시아세틸-	메톡시페닐-
16.13	아세틸-	아세틸피리디닐-
16.14	디메틸카바모일-	피리디닐-
16.15	디메틸카바모일-	메톡시피리디닐-
16.16	아세틸-	피리디닐-
16.17	아세틸-	시아노피리디닐-
16.18	아세틸-	피리디닐-
16.19	아세틸-	1-하이드록시에틸-피리디닐-
16.20	메톡시카보닐-	시아노피리디닐-
16.21	아세틸-	메톡시피리디닐-
16.22	아세틸-	메틸설파닐피리디닐-
16.23	아세틸-	트리플루오로메틸-피리디닐-
16.24	메톡시카보닐-	피리디닐-
16.25	디메틸카바모일-	시아노피리디닐-
16.26	메톡시카보닐-	메톡시피리디닐-
16.27	메톡시메틸카보닐-	피리디닐-
16.28	메틸설포닐-	피리디닐-
16.29	디메틸카바모일-	메톡시피리디닐-
16.30	에틸카바모일-	피리디닐-
16.31	디메틸카바모일-	피리디닐-
16.32	프로피오닐-	메톡시피리디닐-
16.33	이소부티릴-	메톡시페닐-
16.34	프로피오닐-	메톡시페닐-
16.35	메틸설포닐-	메톡시페닐-
16.36	메틸설포닐-	메톡시피리디닐-
16.37	메톡시카보닐-	(아세틸아미노-메틸)피리디닐-
16.38	디메틸카바모일-	카바모일-
16.39	메틸설포닐-	시아노피리디닐-
16.40	메틸설포닐-	메톡시메틸피리디닐-
16.41	아세틸-	메틸카바모일메틸-피리디닐-
16.42	아세틸-	에틸피리디닐-

16.43	아세틸-	메틸피리디닐-
16.44	프로피오닐-	피리디닐-
16.45	디메틸카바모일-	메톡시메틸-피리디닐-
16.46	메톡시카보닐-	메톡시메틸-피리디닐-
16.47	아세틸-	(아세틸아미노-메틸)피리디닐-
16.48	디메틸카바모일-	(아세틸아미노-메틸)피리디닐-
16.49	아세틸-	메톡시메틸-피리디닐-
16.50	메틸설포닐-	카바모일피리디닐-
16.51	아세틸-	카바모일-피리디닐-
16.52	아세틸-	메틸피리디닐-
16.53	메틸설포닐-	피리디닐-
16.54	아세틸-	카바모일-
16.55	메톡시카보닐-	메틸피리디닐-
16.56	메틸설포닐-	메틸피리디닐-
16.57	메틸설포닐-	메톡시피리디닐-
16.58	메톡시카보닐-	카바모일피리디닐-
16.59	4-하이드록시-피페리딘-1-카보닐-	메틸피리디닐-
16.60	4-메톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐	메틸피리디닐-

### <실시예 17>

#### 화학식 1의 다른 화합물

실시예 1 내지 4 및 각각에 대한 반응식 1 내지 5에서 설명한 과정과 유사하게 하기 화학식 17에 해당하는 화합물을 얻었다.



### <화학식 17>

	R <sup>1.1</sup>	R <sup>2</sup>
17.01	피리디닐	메톡시페닐-
17.02	피리디닐	페닐
17.03	피리디닐	메톡시플루오로페닐-
17.04	피리디닐	디메톡시페닐-
17.05	피리디닐	플루오로페닐-
17.06	피리디닐	메틸설파닐페닐-
17.07	피리디닐	디메톡시피리디닐-
17.08	피리디닐	아세틸페닐-
17.09	피리디닐	메톡시피리디닐-
17.10	피리디닐	피리디닐
17.11	피리디닐	플루오로피리디닐
17.12	피리디닐	메톡시페닐-

17.13	피리디닐	플루오로클로로페닐-
17.14	피리디닐	디메틸아미노페닐-
17.15	피리디닐	클로로메톡시페닐-
17.16	피리디닐	이소옥사졸릴-
17.17	피리디닐	1H-피라졸릴-
17.18	피리디닐	클로로피리디닐-
17.19	피리디닐	피리미디닐
17.20	피리디닐	메틸페닐

## <실시예 18>

### 목적 화합물의 동일성 분석

**특성 분석:** 심장 미오신에 대한 화합물의 특성을 미오신 동형(isoform): 심근, 골격근 및 연근, 패널(panel)의 액틴-자극 ATP 분해효소(ATPase)에 대한 화합물의 영향을 50  $\mu$ M 단일 화합물 농도에서 비교함으로써 측정한다.

**근원섬유(myofibril) 분석:** 원 근절(native sarcomere)을 구성하는 최대-길이의 심장 미오신의 ATP 분해효소에 대한 화합물의 영향을 측정하기 위하여, 벗겨진(skinned) 근원섬유 분석을 수행한다. 랫트 심장 근원섬유는 랫트 심장 조직을 세척제(detergent) 존재하에서 균일하게 갈아 얻는다. 상기의 처리로 막과 수용성 세포질 단백질의 대부분은 제거되지만 심장 근절 악토-미오신은 그대로 남아있다. 근원섬유의 제조는  $Ca^{++}$ 에 의해 조절되는 방법으로 ATP를 가수분해하는 것을 유지시킨다. 화합물이 존재할 때 및 존재하지 않을 때 근원섬유 제조의 ATP 분해효소 활성은 최대 비율이 50% 및 100%가 되는  $Ca^{++}$  농도에서 분석된다.

## <실시예 19>

### 투여량 의존적 심장 미오신 ATP 분해효소 조절의 시험관 내 모델

투여량 의존성은 하기 시약을 포함하는 칼슘-완충용액, 피루브산(pyruvate) 키나제 및 락테이트 디하이드로제나제-연관 ATP 분해효소 분석을 이용하여 측정한다(표시된 농도는 최종 분석 농도이다): 칼륨 PIPES(12 mM),  $MgCl_2$ (2 mM), ATP(1 mM), DTT(1 mM), BSA(0.1 mg/ml), NADH(0.5 mM), PEP(1.5 mM), 피루브산 키나제(4 U/ml), 락테이트 디하이드로제나제(8 U/ml) 및 거품 방지제(90 ppm). pH는 수산화칼륨을 첨가하여 22°C에서 6.80으로 맞춘다. 칼슘의 양은 0.6 mM EGTA 및 다양한 농도의 칼슘을 포함하는 완충 시스템으로 자유 칼슘 농도가  $1 \times 10^{-4}$  M 내지  $1 \times 10^{-8}$  M이 되도록 조절하였다.

본 분석에 특이적인 단백질 성분은 소 심장 미오신 하위단편-1(전형적으로 0.5  $\mu$ M), 소 심장 액틴(14  $\mu$ M), 소 심장 트로포미오신(전형적으로 3  $\mu$ M) 및 소 심장 트로포닌(전형적으로 3 - 8  $\mu$ M)이다. 0.2 mM  $CaCl_2$  존재 시 측정된 ATP 분해효소 활성에 대한 1 mM EGTA 존재 시 측정된 ATP 분해효소 활성의 최대 차이를 알아보기 위한 적정을 통해 트로포미오신 및 트로포닌의 정확한 농도는 실험적으로 결정하였다. 분석상에서의 정확한 미오신의 농도 역시 원하는 ATP 가수분해율에 도달하도록 적정하여 실험적으로 결정한다. 상기 농도는 제조시 활성 분자의 분획에 따른 편차로 인해 단백질 제조시마다 다를 수 있다.

화합물 투여 반응은 전형적으로 최대 ATP 분해효소 활성의 50%(pCa<sub>50</sub>)에 해당하는 칼슘 농도에서 측정하므로, 자유 칼슘 농도  $1 \times 10^{-4}$  M 내지  $1 \times 10^{-8}$  M에 대한 ATP 분해효소 활성 반응을 테스트한다. 다음으로, 분석 혼합물을 pCa<sub>50</sub>(전형적으로  $3 \times 10^{-7}$  M)으로 맞춘다. 분석은 희석 배수에 따라 준비된 시험 화합물, 각각에 해당하는 칼륨 파이프(Pipe),  $MgCl_2$ , BSA, DTT, 피루브산 키나제, 락테이트 디하이드로제나제, 미오신 하위단편-1, 거품 방지제, EGTA,  $CaCl_2$  및 물을 포함하는 분석 혼합물로 수행된다. 분석은 칼륨 파이프,  $MgCl_2$ , BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, 액틴, 트로포미오신, 트로포닌, 거품 방지제 및 물을 포함하는 용액을 같은 양으로 첨가함으로써 시작한다. ATP 가수분해는 340nm에서의 흡광도로 관측한다. 투여량 반응 곡선은 4 변수 수학적  $y = \text{하부(bottom)} + ((\text{상부(top)} - \text{하부(bottom)}) / (1 + (EC_{50}/X)^{\text{언덕(hill)}}))$ 로 작성한다. AC1.4는 ATP 분해효소 활성이 투여량 곡선상 하부에 비해 1.4배 높을 때의 농도로 정의한다.

## <실시예 20>

## 심근세포(myocyte) 분석

### 20A. 성체 심장 심실 랫트 심근세포(adult cardiac ventricular rat myocyte)의 제조

성체 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley)계 랫트를 이소플루란 가스 및 산소의 혼합 가스로 마취한다. 심장을 재빨리 적출하고, 행구고 대동맥에 카놀라를 꽂는다. 관류 압력 60 cm H<sub>2</sub>O에서 심장에서 지속적 퇴행성 관류를 시작한다. 심장은 처음 하기의 조성을 갖는 소량의 Ca<sup>2+</sup> 부재 변형된 크렙스(Crebs) 용액으로 관류된다: 110 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 2.1 mM NaHCO<sub>3</sub>, 11 mM 포도당 및 4 mM 헵페스(Hepes)(모두 시그마(Sigma)에서 구입). 상기 배지는 재사용하지 않고 계속적으로 O<sub>2</sub>를 공급한다. 약 3분 경과 후, 심장은 3.3% 콜라제나제(169 U/mg 활성, 2 형, Worthington Biochemical Corp.) 및 25 μM 최종 칼슘 농도가 보충된 변형된 크렙스 완충용액으로 심장이 충분히 희어지고 부드러워질 때까지 관류한다. 카놀라를 심장에서 빼내고, 심방 및 혈관을 제거하고 심실을 작은 조각으로 자른다. 50cc 튜브의 200 μm 나일론 메쉬를 천천히 통과시킨 크렙스 용액을 포함하는 신선한 콜라제나제에서 심실 조직을 천천히 교반하여 심근세포를 현탁시킨다. 생성된 심근세포를 25 μM 칼슘을 포함하는 변형된 크렙스 용액에 재현탁시킨다. 심근세포에 칼슘 농도가 100 μM이 될 때까지 10분 간격으로 칼슘 용액(100 mM 저장용액)을 첨가하여 칼슘 저항성을 갖게 한다. 30분 후 상층액을 제거하고 30 ~ 50 ml의 티로드(Tyrode) 완충용액(137 mM NaCl, 3.7 mM KCl, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 11 mM 포도당, 4 mM 헵페스 및 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4)을 세포에 첨가한다. 실험에 앞서 세포를 37 °C에서 60분 동안 방치하고 분리 5시간 이내에 사용한다. 준비된 세포 중 표준(기본의 >150%) 및 이소프로테레놀(ISO; 기본의 >250%)에 반응시켜 QC 기준을 우선적으로 통과한 세포만을 사용한다. 또한, 기본 수축성이 3 내지 8%인 세포를 하기 실험에 사용한다.

### 20B. 성체 심실 심근세포 수축성 실험

심근세포를 포함하는 티로드 완충용액을 가열대가 완비된 관류 챔버(시리즈 20 RC-27NE; 워머 인스트루먼트)에 놓는다. 심근세포가 부착되게 하고 챔버를 37°C로 가열하고, 세포를 37°C 티로드 완충용액으로 관류한다. 심근세포를 백금 전극(역치의 20% 이상)으로 1 Hz에서 자극한다. 깔끔한 줄모양을 갖고, 페이스(pacing) 전에 활성이 없는 세포만이 수축성 실험에 사용된다. 기본 수축성을 결정하기 위해, 심근세포를 40×대물렌즈를 통해, 다양한 프레임율(frame rate, 60 ~ 240 Hz) 전하결합소자(charge-coupled device) 카메라를 이용하여 이미지화하고, 이미지는 디지털화시켜 240 Hz의 샘플링 속도로 컴퓨터 화면에 나타나게 한다[세포 수축성 측정을 위한 프레임 그래버, 미오페이서(myopacer), 포착(acquisition), 분석 소프트웨어는 이온옵티스(IonOptix)에서 구입한다]. 최소 5분의 기본 수축 기간이 경과한 후, 시험 화합물(0.01 ~ 15 μM)을 5분 동안 심근세포에 관류한다. 이 후, 유실되는 화합물을 측정하기 위해 신선한 티로드 완충용액을 관류한다. 에지 검출 장치(edge detection strategy)를 이용하여, 심근세포의 수축성과 수축 및 이완 속도를 계속적으로 기록한다.

### 20C. 수축성 분석

둘 또는 그 이상의 심근세포 제조로 얻은 심근세포를 이용하여, 화합물 당 삼 또는 그 이상 개체의 심근세포로 실험하였다. 각 세포에 대해 기본 상태 및 화합물 첨가 후에 나타나는 20 또는 그 이상의 신축성 수치를 평균내어 비교한다. 심실 확장기의 길이 변화를 측정하기 위해 이온위자드 분석 프로그램(IonOptix), 분절 감소(심실 확장기 길이의 % 감소)를 이용하여 각 평균 수치를 분석하고, 최대 수축 및 이완 속도(μm/sec)를 결정하였다. 각각 세포에 대한 분석을 합친다. 기본 상태에 대한 분절 감소의 증가는 심근세포 수축성의 잠재력을 나타낸다.

### 20D. 칼슘 일시성 분석

**푸라 로딩(Fura loading):** 세포 투과성 푸라-2(Molecular Probes)를 실온에서 10분 동안 동량의 플루로닉(Pluronic) 및 FBS에 용해시킨다. 500 mM 프로베네시드(probenecid)를 포함하는 티로드 완충용액으로 1 μM 푸라 저장용액을 만든다. 세포를 로딩하기 위해, 상기 용액을 실온에서 심근세포에 첨가한다. 10분 후, 완충용액을 제거하고, 세포를 프로베네시드를 포함하는 티로드 용액으로 세척하고 10분 동안 실온에서 배양한다. 세척 및 배양을 반복한다. 동시에 일어나는 수축성 및 칼슘 측정을 로딩하고 40분 이내에 측정한다.

**영상화:** 시험 화합물을 세포에 관류한다. 동시에 일어나는 수축성 및 칼슘 일시성 비율(transient ratio)을 기본 상태 및 화합물 측정 후에 측정한다. 세포를 디지털 영상화하고 형광 칼슘 측정하는 데 있어 간섭을 피하기 위하여 빛의 경로에 빨

간 필터를 사용하여 앞에서 언급한 바와 같이 수축성을 측정한다. 칼슘 일시성 분석을 위한 포착, 분석 소프트웨어 및 하드웨어는 이온옵틱스에서 제공받았다. 형광 측정을 위한 장비는 제논 아크 램프(xenon arc lamp) 및 갈보-추진 거울(galvo-driven mirror)를 이용하여 100 Hz에서 340 내지 380 파장을 선택할 수 있는 하이퍼스위치 2중 여기 광원(hyperswitch dual excitation light source)을 포함한다. 광유도(light guide)를 채우고 있는 액체는 이중 여기 빛을 현미경으로 이동시키고 방출되는 형광은 PMT(photomultiplier tube)를 이용하여 측정한다. 형광 시스템의 경계면은 PMT 신호를 내보내고 그 비율은 이온위자드 포착(IonWizard acquisition) 프로그램을 이용하여 기록된다.

**분석:** 각 세포에 대해, 기본 상태 및 화합물 첨가 후에 10 또는 그 이상의 수축성 및 칼슘 비율의 일시적 수치를 평균내고 비교한다. 심실 확장기 길이 및 분절 감소(심실 확장기에서의 % 감소)를 측정하기 위하여 이온위자드 분석 프로그램을 이용하여 수축성 평균 일시성을 분석하였다. 평균 칼슘 비율의 일시적 수치는 심실 확장을 및 심장 수축율, 기본 상태의 75%가 되는 시간( $T_{75}$ )을 측정하기 위하여 이온위자드 분석 프로그램을 이용하여 분석하였다.

## **20F: 내구성(durability)**

반응의 내구성을 측정하기 위하여 심근세포를 25분 동안 시험 화합물에 처리하고 다음으로 2분 동안 씻어내었다. 수축성 반응은 하기 화합물 혼합물에 5 및 25 분 처리 후 수치와 비교하였다.

## **20F: 역치 전위(threshold potential)**

심근세포를 역치의 약 20% 초과 전압에서 자극한다. 본 실험들에서 역치 전압(세포에 처리하는 최소 전압)은 실험적으로 결정하고, 세포를 역치 전압으로 처리하고 시험 화합물을 부어 넣는다. 화합물 활성이 안정 상태에 이른 후 전압을 약 20 초 동안 감소시키고 다시 시작한다. 이온 채널의 변화로 역치 활동 전위가 증가하거나 감소한다.

## **20G. Hz 주파수**

심근세포의 수축성은 하기와 같이 3 Hz에서 결정한다: 1분 기본 시간 시점 후 5분 동안 시험 화합물의 관류, 다음으로 2분 세척. 세포 수축성이 기본 상태로 완전히 되돌아간 후 Hz 주파수는 1로 감소한다. 초기 순응 기간 후, 세포를 같은 화합물에 처리한다. 랫트는 1 Hz에서 부력 주파수(negative force frequency)를 나타내므로 3 Hz에서 FS는 감소할 것이다. 그러나, 세포는 화합물 존재 하에서 분절 감소가 증가되는 반응을 여전히 나타낼 것이다.

## **20H: 이소프로테레놀의 첨가**

화합물이 아드레날린 자극 이소프로테레놀과 다른 기작을 통해 작용한다는 것을 설명하기 위해, 세포에 푸라-2를 처리하고 수축성 및 칼슘 비율을 동시에 측정한다. 심근세포에 시험 화합물 5  $\mu$ M, 완충용액, 2 nM 이소프로테레놀, 완충용액, 시험 화합물의 혼합물 및 이소프로테레놀을 순차적으로 처리하였다.

## **<실시예 21>**

### **투여량 의존 심장 미오신 ATP 분해효소 조절의 시험관 내 모델**

소 및 랫트의 심장 미오신을 각각의 심장 조직으로부터 정제한다. 특별한 연구에 사용되는 골격 및 연 조직의 미오신은 토끼 골격 근육 및 닭 모래주머니로부터 각각 정제된다. 분석에 사용되는 모든 미오신은 키모트립신으로 제한적인 단백질 분해되어 단일-방향 수용성 형태(S1)로 변환된다. 다른 근절 성분: 트로포닌 복합체, 트로포미오신 및 액틴은 소 심장(심장 근절) 또는 닭 흉근 조직(골격 근절)으로부터 정제된다.

미오신의 활성은 ATP의 가수분해를 측정으로 관측한다. 미오신 ATP 분해효소는 매우 특이적으로 액틴 필라멘트에 의해 활성화된다. ATP 전환율은 피루브산 키나제(PK) 및 락테이트 디하이드로제나제(LDH)를 이용하는 연관된 효소 분석으로 측정된다. 본 분석에서 ATP 가수분해의 결과 생성된 ADP는 LDH에 의한 NADH의 산화와 동시에 PK에 의해 ATP로 재생된다. NADH 산화는 340 nm에서의 흡광도 감소로 손쉽게 관측할 수 있다.

투여 반응은 하기 시약을 포함하는 칼슘으로 완충 피루브산 키나제 및 락테이트 디히드로제나제-연관 ATP 분해효소 분석을 이용하여 측정한다: 칼륨 PIPES(12 mM),  $MgCl_2$ (2 mM), ATP(1 mM), DTT(1 mM), BBA(0.1 mg/ml) 및 거품 방지제(90 ppm). pH는 수산화칼륨을 첨가함으로써 22 °C에서 6.80으로 맞춘다. 칼슘양은 자유 칼슘 농도가  $1 \times 10^{-4}$  M 내지  $1 \times 10^{-8}$  M이 되도록 0.6 mM EGTA 및 다양한 농도의 칼슘을 포함하는 완충 시스템으로 조절한다.

본 분석에 특이적인 단백질 성분은 소 심장 미오신 하위단편-1(전형적으로 0.5  $\mu$ M), 소 심장 액틴(14  $\mu$ M), 소 심장 트로포미오신(전형적으로 3  $\mu$ M) 및 소 심장 트로포닌(전형적으로 3 - 8  $\mu$ M)이다. 0.2 mM  $CaCl_2$  존재 시 측정된 ATP 분해효소 활성에 대한 1 mM EGTA 존재 시 측정했을 때의 ATP 분해효소 활성의 최대 차이를 알아보기 위한 적정을 통해 트로포미오신 및 트로포닌의 정확한 농도는 실험적으로 결정한다. 분석상에서의 정확한 미오신의 농도 역시 원하는 ATP 가수분해율에 도달하도록 적정하여 실험적으로 결정한다. 상기 농도는 제조시 활성 분자의 분획에 따른 편차로 인해 단백질 제조시마다 다를 수 있다.

화합물 투여 반응은 전형적으로 최대 ATP 분해효소 활성의 50%(pCa50)에 해당하는 칼슘 농도에서 측정하므로, 자유 칼슘 농도  $1 \times 10^{-4}$  M 내지  $1 \times 10^{-8}$  M에 대한 ATP 분해효소 활성 반응을 테스트한다. 다음으로, 분석 혼합물을 pCa<sub>50</sub>(전형적으로  $3 \times 10^{-7}$  M)으로 맞춘다. 분석은 희석 배수에 따라 준비된 시험 화합물, 각각에 해당하는 칼륨 파이프(Pipe),  $MgCl_2$ , BSA, DTT, 피루브산 키나제, 락테이트 디히드로제나제, 미오신 하위단편-1, 거품 방지제, EGTA,  $CaCl_2$  및 물을 포함하는 분석 혼합물로 수행된다. 분석은 칼륨 파이프,  $MgCl_2$ , BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, 액틴, 트로포미오신, 트로포닌, 거품 방지제 및 물을 포함하는 용액을 같은 양으로 첨가함으로써 시작한다. ATP 가수분해는 340 nm에서의 흡광도로 관측한다. 투여량 반응 곡선은 4 변수 수학적  $y = \text{하부(bottom)} + ((\text{상부(top)} - \text{하부(bottom)}) / (1 + (EC50/X)^{\text{언덕(Hill)}}))$ 로 작성한다. AC1.4는 ATP 분해효소 활성이 투여량 곡선상 최하에 비해 1.4배 높을 때의 농도로 정의한다.

화합물이 심장 미오신을 활성화시키는 능력은 액틴에 의해 자극되는 S1 하위단편의 ATP 분해효소에 대한 화합물의 효과로부터 측정한다. 분석의 액틴 필라멘트는 트로포닌 및 트로포미오신으로 덮여있고(decorated)  $Ca^{2+}$  농도는 최대 활성의 50%의 결과가 나오도록 조정한다. S1 ATP 분해효소는 희석 배수별 화합물의 존재하에서 측정된다. 대조군(DMSO와 동량)의 존재 하에 측정된 ATP 분해효소율의 40% 이상의 활성을 나타내는데 필요한 화합물의 농도가 AC<sub>40</sub>이다.

## <실시예 22>

### 생체 내 분절 감소 분석

#### 22A. 동물

찰스 리버 실험실로부터 수컷 SD계 랫트(275 ~ 350 g)를 거환 효능(bolus efficacy) 및 정맥 주입 연구에 사용한다. 심부전 동물은 하기에 설명한다. 우리 당 2 마리씩 사육하고 사료와 물은 자유롭게 먹도록 한다. 실험에 앞서 최소한 3일의 순응 기간을 갖도록 한다.

#### 22B. 심초음파(Echocardiography)

동물들을 이소플루란으로 마취시키고 실험 중엔 수술대에서 실시한다. 중심 몸체의 온도는 가열 패드를 이용하여 37°C로 유지시킨다. 일단 마취되면, 동물을 털을 깎고 털 제거기로 가슴 부위로부터 모든 털을 제거한다. 가슴 부위를 70% EtOH로 닦아 수술을 준비하고 초음파 젤을 바른다. GE 시스템 빙메드 초음파 시스템(General Electric Medical System)을 이용하여 10 MHz 프로브를 가슴에 놓고 젖꼭지 근육 부위에서 짧은 축 관찰로 영상을 얻는다. 화합물 거환 투입 또는 정맥 주입을 실시하기 전, 후에 좌심실의 2-D M-모드 영상을 촬영한다. 생체 내 분절 감소((심실확장말단지름 - 심실수축말단지름)/심실확장말단지름  $\times$  100)는 GE 에코팩(EchoPak) 소프트웨어 프로그램을 이용한 M-모드 영상 분석을 통하여 측정한다.

#### 22C. 거환 투입 및 정맥 주입 효능

거환 투입 및 정맥 주입 실험을 위하여, 분절 감소를 상기와 같이 심초음파를 이용하여 측정한다. 거환 투입 및 정맥 주입 실험을 위하여, 5개의 투여 전 M-모드 영상을 화합물의 거환 투입 및 정맥 주입 전에 30 초의 간격으로 얻는다. 거환 투입 후, 1 분에 M-모드 영상을 얻고 30 분 이후에는 5 분 간격으로 얻는다. 정맥 주입의 경우, 동물에 1 분 동안 부하 용량 (loading dose)이 투여하고 곧바로 29 분 동안 꼬리 혈관 도뇨관을 통하여 정맥 주입 투여한다. 부하 용량은 목적 농도 × 정체 상태에서의 분포 부피로 계산한다. 유지 투여 농도는 목적 농도 × 순 농도(clearance)로 결정한다. 화합물은 거환 투입 및 정맥 주입 실험을 위하여 25% 카비트론(cavitron) 담체에 제형화 된다. 혈액 시료는 화합물의 혈장 내 농도를 측정하기 위해 채취한다.

## <실시예 23>

### 정상 및 심부전 동물에서의 혈류역동학(Hemodynamics)

동물들을 이소플루란으로 마취하고, 수술대에 놓고, 털을 제거하여 도자술(catheterization)을 준비한다. 목 부위를 절개하고 우내경동맥(right carotid artery)을 잘라내 분리한다. 2 프렌치 밀러 마이크로-팁 프레스 카테터(Miller Instruments)와 우내경동맥 내를 카놀라로 연결하고 대동맥을 지나 좌심실 내로 꼬맨다. 화합물 또는 담체가 주입되는 동안 심실확장 말기압 기록,  $\max +/ - dp/dt$ , 심실수축 기압 및 심장동율을 계속적으로 측정한다. 측정은 파워랩(PowerLab) 및 차트 4 소프트웨어 프로그램(ADInstrument)을 이용하여 기록하고 분석하였다. 혈류역동학 측정은 선택된 주입 농도에서 수행한다. 혈액 시료는 혈장 내 화합물의 농도를 측정하기 위하여 채취한다.

## <실시예 24>

### 울형성 심부전증의 좌관상동맥 폐색 모델

#### 24A. 동물

수컷 SD 계 CD(220 ~ 225 g; 찰스 리버) 랫트를 본 실험에 사용하였다. 표준적인 실험실 조건에서 물과 상업적으로 판매하는 설치류 먹이를 자유롭게 먹도록 하였다. 실온은 20 ~ 23 °C로 유지하고 조명은 12/12-시간 밝음/어두움 조건으로 하였다. 동물은 연구하기 전 실험실 조건에서 5 내지 7일의 순응시킨다. 수술 전 하루를 단식시킨다.

#### 24B. 폐색 방법

동물을 케타민/자일라진(95 mg/ml 및 5 mg/ml)로 마취시키고 14 ~ 16 구경의 변형된 내관 카테터를 삽입한다. 마취 정도는 발가락 핀치(pinch)로 체크한다. 중심 몸체의 온도는 가열 담요를 이용하여 37°C로 유지시킨다. 수술 부위는 자르고 세척한다. 동물을 우측 횡와위 (right lateral recumbency)로 눕히고 10 ~ 15 cm H<sub>2</sub>O를 최대흡기압(peak inspiratory pressure)로하고 호흡율을 60 ~ 110 숨/분으로 하는 호흡기에 놓는다. 100% O<sub>2</sub>가 호흡기에 의해 동물로 이동된다. 수술 장소는 수술 세제 및 알콜로 세척한다. 흉곽 넘어 4 번째 ~ 5번째 늑간강(intercostal space)을 절개한다. 외측흉혈관을 피해, 늑간 근육을 노출시키도록 조심스럽게 하위 근육을 잘라낸다. 흉강이 4 번째 ~ 5번째 늑간강을 통해 들어가게 하고, 심장이 드러나도록 절개 부위를 확장시킨다. 심장이 노출되도록 심막을 연다. 테이퍼 니들(taper needle)로 왼쪽 귀바퀴 기관(auricular appendage)에서 약 1 mm 들어간 곳에 위치한 폐 원추(pulmonary cone)의 왼쪽 가장자리와 맞닿아 있는 시작 부위(origine) 근처의 좌관상동맥 주변을 6-0 실크 봉합사로 꼬맨다. 좌관상동맥은 동맥을 봉합사로 묶음으로써 폐색된다(LOC). 모의 동물(sham animal)들은 봉합사로 묶는 것을 제외하고 상기와 같이 처리한다. 절개는 3 층에 가깝도록 한다. 랫트는 스스로 호흡할 수 있을 때까지 호흡기를 이용하게 한다. 랫트에서 관을 빼내고 가열 패드에서 회복하게 한다. 동물이 수술 후 통증을 느끼지 못하도록 부프레노핀(0.01 ~ 0.05 mg/kg)을 투여한다. 일단 깨어나면, 우리로 돌려보낸다. 동물이 감염 또는 고통의 징후를 보이는지 매일 관찰한다. 일주일에 한번 동물의 무게를 측정한다.

#### 24C. 효능 분석

심근경색(infarction) 수술이 끝난 후 약 8주에 심초음파를 이용하여 심근경색의 징후를 살펴본다. 모의 랫트에 비하여 분절 감소가 줄어든 수술한 랫트만을 이하 효능 실험에 사용한다. 모든 실험에서, 4개의 그룹, 모의 + 담체, 모의 + 화합물, LCL + 담체 및 LCL + 화합물로 나눈다. 10 ~ 12 주 후 LCL에서, 랫트에 선택된 정맥 주입 농도로 주입한다. 앞서와 같이, 5개의 투여 전 M-모드 영상을 10 분이 될 때까지는 30 초 간격으로 얻고 그 이후로는 매 분 또는 매 5분 간격으로 얻는다. 분절 감소는 M-모드 영상으로부터 측정한다. 투여 전 분절 감소와 화합물 처리한 후의 분절 감소의 비교는



ANOVA 및 포스트-훅 스튜던트-뉴만-컬스(post-hoc Student-Newman-Keuls)를 이용하여 수행한다. 동물은 회복하도록 하고, 심부전 동물에 있어 화합물의 혈류동역학적 변화에 미치는 영향을 측정하기 위해 7 ~ 10일 내에 혈류동역학적 실험을 이용하여 화합물을 다시 정맥 주입한다. 정맥 주입 말기에, 랫트는 죽이고 심장 무게를 측정한다.

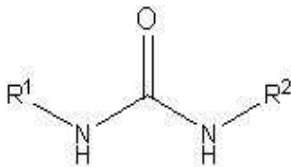
실시에 18 ~ 24에 기술한 바와 같이 실험하면 화학식 I의 화합물이 원하는 활성을 갖고 있음을 알 수 있다.

본 발명을 특정 실시예를 들어 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자라면 본 발명의 진정한 기술적 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명을 다양하게 변형 및 대체할 수 있음은 물론이다. 또한, 본 발명의 목적, 의도 및 범위에 따라 특정한 상황, 재료, 물질의 성분, 방법, 방법의 단계 또는 단계들에 많은 수정 및 변형을 가할 수 있다. 상기 모든 변형은 본 명세서에 첨부된 청구항 범위 내에 있다. 상기에서 인용된 모든 특허 및 출판물은 참고문헌으로 본 문서에 통합된다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 1:



<화학식 1>

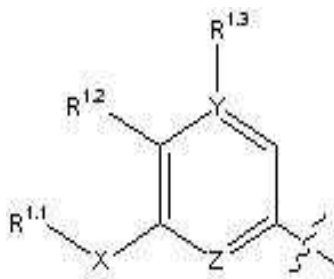
여기서,

R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

R<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물로 표시되는 화합물.

### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 R<sup>1</sup>은 하기 화학식 2:



<화학식 2>

여기서,

X는 -O-, -O-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-O-, -S-, -S-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-, -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-S-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-(선택적으로 치환된 저급 알킬렌), 또는 -(선택적으로 치환된 저급 알킬렌)-SO<sub>2</sub>-;

Y 및 Z는 독립적으로 -C= 또는 -N=으로, 단, Y 또는 Z 중 하나만이 -N=;

R<sup>1.1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로싸이클릴;

R<sup>1.2</sup>는 수소, 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 및

R<sup>1.3</sup>는 수소, 할로, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 니트로로 표시되는 화합물.

### 청구항 3.

제 2항에 있어서, 상기 화합물은:

X는 -O-;

Y 및 Z는 -C=;

R<sup>1.1</sup>은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐;

R<sup>1.2</sup>는 수소 또는 플루오로; 및

R<sup>1.3</sup>는 피리디닐 또는 플루오로 중 하나 또는 그 이상을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 4.

제 3항에 있어서,

Y 및 Z는 -C=;

R<sup>1.1</sup>은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 치환된-피롤리디닐, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 치환된-피페리디닐, 피리디닐 또는 하이드록시-저급 알킬-페닐;

R<sup>1.2</sup>는 수소; 및

R<sup>1.3</sup>는 플루오로인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 5.

제 4항에 있어서, X는 -O-인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 6.

제 2항에 있어서, 상기  $R^{1,1}$ 은 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 7.

제 3항에 있어서, 상기  $R^{1,1}$ 은 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 8.

제 4항에 있어서, 상기  $R^{1,1}$ 은 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 9.

제 5항에 있어서, 상기  $R^{1,1}$ 은 부가적인 저급 알콕시 또는 저급 알콕시알킬 고리 치환체를 선택적으로 갖는, 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-아미디노-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 1-아실-피페리딘-3-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일, 1-아미디노-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 10.

제 5항에 있어서, 상기  $R^{1,1}$ 은 1-아세틸-피페리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피페리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-에톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설포닐-피페리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-(프로판-2-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설포닐)-피페리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-피페리딘-3-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피페리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피페리딘-3-일, 1-아세틸-피롤리딘-3-일, 1-메톡시아세틸-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-피롤리딘-3-일, 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-메탄설포닐-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-4-메톡시-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-(프로판-2-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-(아제티딘-1-일-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-( $N^1$ -아제티딘-1-일- $N^2$ -시아노-아미디노)-피롤리딘-3-일, 1-( $N^2$ -시아노- $N^1$ , $N^1$ -디메틸아미디노)-피롤리딘-3-일 또는 3-옥소-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 11.

제 10항에 있어서, 상기  $R^{1.1}$ 은 1-아실-피롤리딘-3-일, 1-설포닐-피롤리딘-3-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로 [1,2-c]옥사졸-6-일, 1-알콕시카보닐-피페리딘-3-일 또는 1-설포닐-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 12.

제 11항에 있어서, 상기  $R^{1.1}$ 은 1-메톡시카보닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 1-(에탄-2-설포닐)-피롤리딘-3-일, 1-(에탄-2-설포닐)-5-메톡시메틸-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-피롤리딘-3-일, 1-디메틸아미노설포닐-2-메톡시메틸-피롤리딘-4-일, 3-옥소-테트라하이드로-피롤로 [1,2-c]옥사졸-6-일, 1-메톡시카보닐-피페리딘-3-일, 1-메탄설포닐-피페리딘-3-일 또는 1-(에탄-2-설포닐)-피페리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 13.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 14.

제 13항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 피라지닐, 선택적으로 치환된 피리미디닐 또는 선택적으로 치환된 피리다지닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 15.

제 13항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시카보닐, 하이드록시 저급 알킬, 알콕시 저급 알킬, 카복시, 할로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 선택적 치환체를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 16.

제 15항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 이소옥사졸-3-일, 5-메틸-이소옥사졸-3-일, 이소옥사졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라지닐, 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기  $R^2$ 는:

저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 하이드록시 및 하이드록시 저급 알킬로부터

선택되는 하나 또는 두 개의 치환체를 갖는 페닐; 또는

아세틸, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시카보닐, 카

복시 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 치환체를 선택적으로 갖는 피

리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 18.

제 17항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 선택적으로-p-치환된 피리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 19.

제 18항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 아세틸, 메틸, 에틸, 메톡시, 메톡시메틸, 하이드록시, 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나로 선택적으로 p-치환된 피리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 20.

제 19항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 피리딘-3-일 또는 6-메틸-피리딘-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 21.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 22.

제 21항에 있어서, 상기  $R^2$ 는 화학식 -W- $R^{2.1}$ 로 표시되고,

여기서;

W는  $C_1 \sim C_3$  직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌; 및

$R^{2.1}$ 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 피리디닐 또는 선택적으로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 23.

제 22항에 있어서, 상기

W는 메틸렌; 및

$R^{2.1}$ 은 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, N-아실-피롤리딘-2-일, N-아실-모폴린-3-일, N-아실-피페리딘-3-일, N-아실-피페리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 선택적으로 치환된 피페리디닐 p-메톡시-페닐 또는 p-플루오로-페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 24.

제 21항에 있어서, R<sup>2</sup>는 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, N-아실-피롤리딘-2-일, N-아실-모폴린-3-일, N-아실-피페리딘-3-일, N-아실-피페리딘-4-일 또는 싸이클로헥실인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 25.

- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아;
- 1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(1-메탄설포닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- 1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설포닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-(1-아세틸-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 디메틸아마이드;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설포닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르;
- (R)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-술포산 디메틸아마이드;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-술포산 디메틸아마이드;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설포닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설포닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (R)-1-[3-(1-에탄설포닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;
- (R)-1-[3-(1-에탄설포닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;
- (S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-술포산 디메틸아마이드;

(S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

(S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 메틸에스테르;

(S)-1-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르;

(S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르; 및

(S)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아, 또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택된 혼합물.

## 청구항 26.

(S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(R)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(S)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;

(R)-3-[3-플루오로-5-(2-메틸-피리딘-5-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;

(S)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(S)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-2-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;

(R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(R)-3-[3-플루오로-5-(피리딘-2-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-N,N-디메틸-N-시아노-카복사미딘;

(S)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(S)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(R)-3-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(R)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[1-(메탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(R)-1-{3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(R)-1-{3-플루오로-5-[1-(프로판-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(R)-4-메톡시]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

(R)-1-{3-(1-에탄설폰닐-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐}-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아; 및

1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아,

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 27.

(S)-1-[3-(1-에탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-5-플루오로-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-1-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(S)-1-[3-플루오로-5-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아;

(R)-3-[3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-페녹시]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;

(R)-1-[3-플루오로-5-[1-(에탄-2-설폰닐)-피롤리딘-3-일옥시]-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

(S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-술폰산 디메틸아마이드;



(S)-4-{3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-페녹시}-[(S)-2-메톡시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르;

(R)-1-{3-(1-에탄설폰닐)-[(S)-5-메톡시메틸]-피롤리딘-3-일옥시}-5-플루오로-페닐}-3-피리딘-3-일-우레아;

1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-피리딘-3-일-우레아; 및

1-[3-플루오로-5-(R)-(3-옥소-(S)-테트라하이드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일옥시)-페닐]-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레아;

또는 그 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 28.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

## 청구항 29.

제 13항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

## 청구항 30.

제 14항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

## 청구항 31.

제 15항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

## 청구항 32.

제 16항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

## 청구항 33.

제 17항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 34.

제 18항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 35.

제 19항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 36.

제 20항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 37.

제 21항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 38.

제 22항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 39.

제 23항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 40.

제 24항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 41.

제 25 내지 제 27항 중 어느 한 항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 심부전 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심부전 치료방법.

#### 청구항 42.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 43.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 13항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 44.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 14항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 45.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 15항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 46.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 16항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 47.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 17항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 48.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 18항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 49.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 19항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 50.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 20항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 51.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 21항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 52.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 22항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 53.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 23항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 54.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 24항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.

#### 청구항 55.

약학적으로 허용되는 부형제 및 제 25항 내지 27항 중 어느 한 항의 화합물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물의 치료학상 유효량을 포함하는 약학적 제형.