



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월08일

(11) 등록번호 10-2120513

(24) 등록일자 2020년06월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7023171
(22) 출원일자(국제) 2014년01월31일
심사청구일자 2018년10월10일
(85) 번역문제출일자 2015년08월26일
(65) 공개번호 10-2015-0123812
(43) 공개일자 2015년11월04일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2014/050062
(87) 국제공개번호 WO 2014/117274
국제공개일자 2014년08월07일
(30) 우선권주장
61/759,123 2013년01월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120113709 A*
W02011062550 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
네오메드 인스티튜트
캐나다 몬트리올 (퀘벡) 에이치4에스 1제트9 뒤
프레드릭-밴팅 7171
- (72) 발명자
부은, 크리스토프
캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 몬트리올 프레드
릭-밴팅 7171
강탱, 루이-다비드
캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 몬트리올 프레드
릭-밴팅 7171
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 강신진

(54) 발명의 명칭 **이미다조피리딘 화합물 및 이의 용도****(57) 요약**

본 발명은 일반적으로 치환된 이미다조피리딘 화합물, 특히 치환된 4-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물 및 이의 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트, 이러한 화합물의 용도(예를 들어, 치료방법 및 의약 제제를 포함), 이러한 화합물의 제조 방법 및 이러한 방법에서 사용되는 중간체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

C07D 413/06 (2013.01)

(72) 발명자

후, 윤-진

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 몬트리올 프레드릭-밴팅 7171

루오, 수에홍

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 몬트리올 프레드릭-밴팅 7171

토마스체브스키, 미로슬라브 예지

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡 몬트리올 프레드릭-밴팅 7171

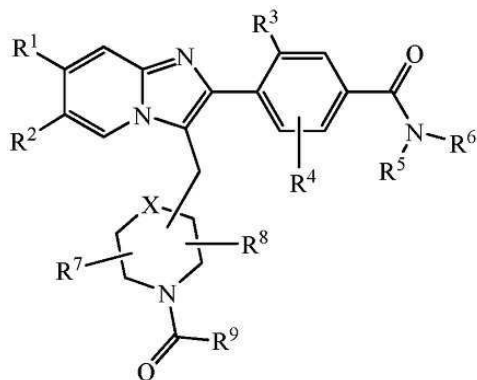
명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조에 대응하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 I]



식 중,

R^1 은 사이아노, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3 은 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^5 및 R^6 에 대해:

R^5 및 R^6 은 수소, C_1 - C_6 -알킬 및 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;
또는

R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되;

상기 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 하이드록실 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R^7 및 R^8 은 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^9 는 C_1 - C_6 -알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_1 - C_6 -알킬- C_3 - C_6 -사이클로알킬, 할로- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, 할로- C_1 - C_6 -알콕시 및 C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 결합, CH_2 및 O로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 메틸인, 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 는 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 은 플루오로인, 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^4 는 플루오로인, 화합물 또는 염.

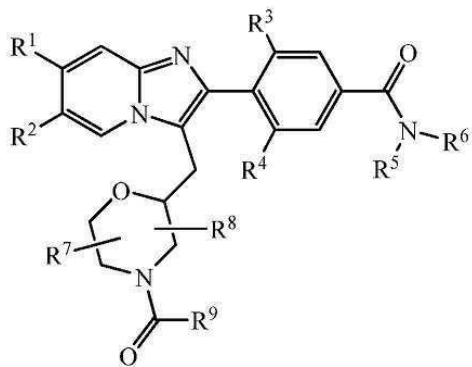
청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화합물은 하기 구조:



에 대응하고; 그리고

R^4 는 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R^5 는 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R^6 는 C_1 - C_6 -알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^6 는 메틸인, 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, R^7 은 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, R^8 은 수소인, 화합물 또는 염.

청구항 13

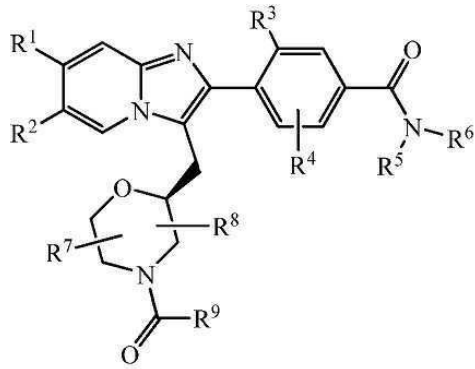
제1항 또는 제2항에 있어서, R^9 는 C_1 - C_6 -알콕시인, 화합물 또는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R⁹는 메톡시인, 화합물 또는 염.

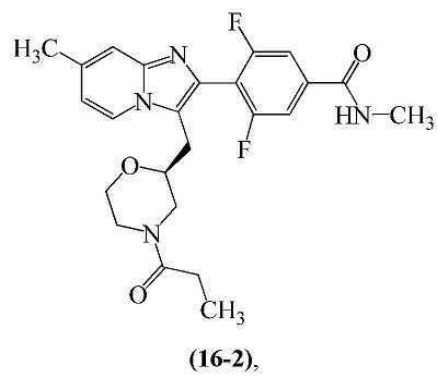
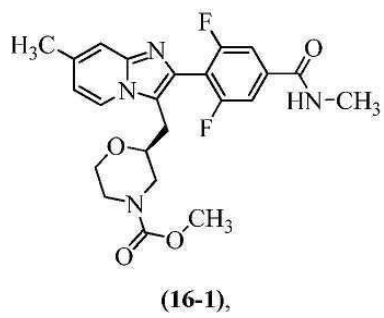
청구항 15

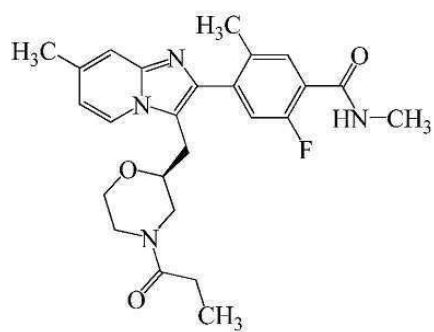
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조에 대응하는, 화합물 또는 염:



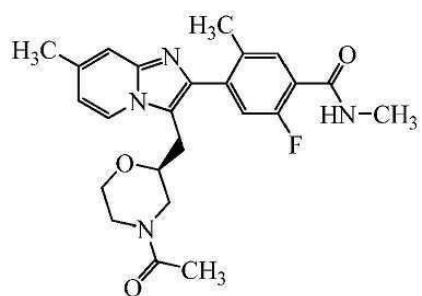
청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조에 대응하는, 화합물 또는 염:

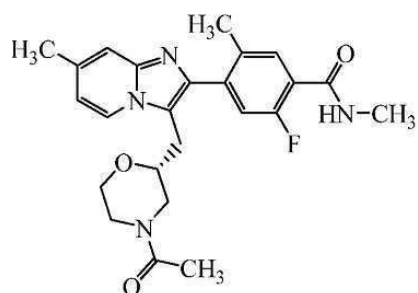




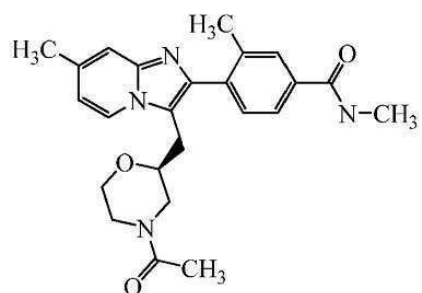
(16-3),



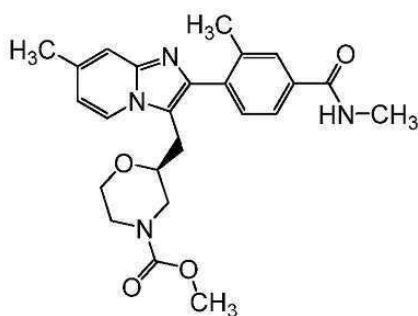
(16-4),



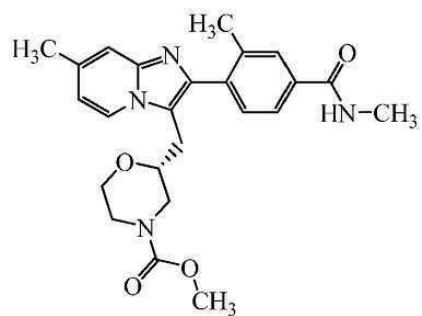
(16-5),



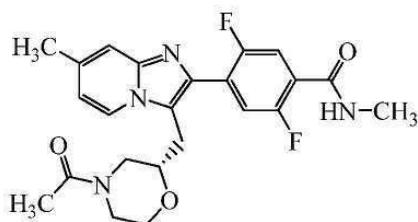
(16-6),



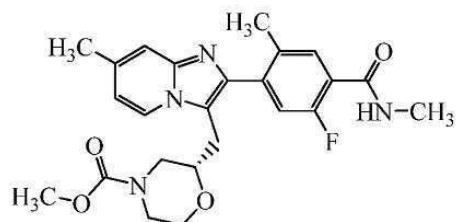
(16-7),



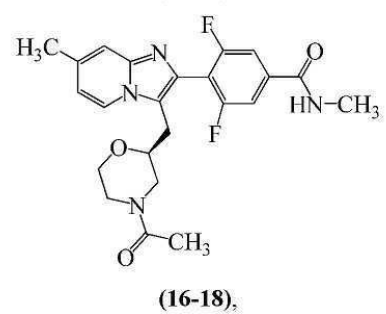
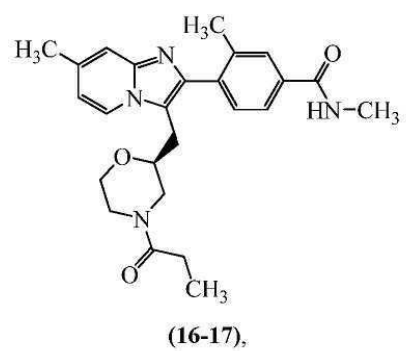
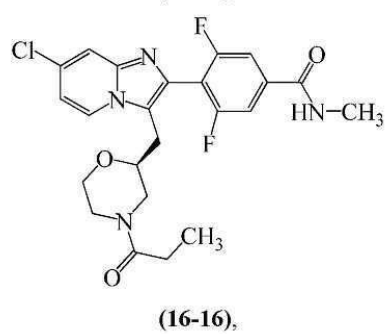
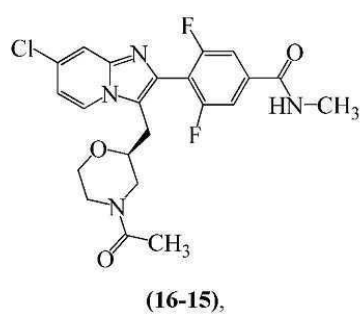
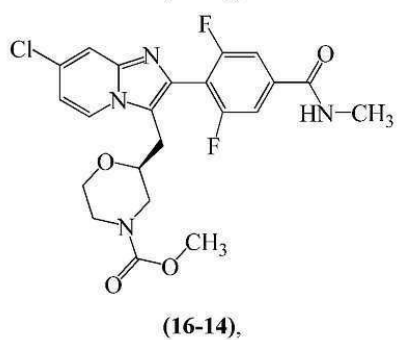
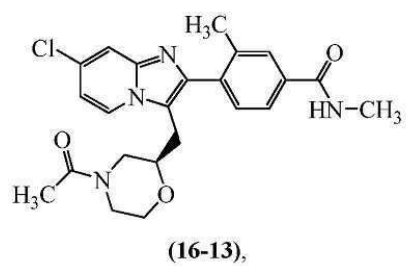
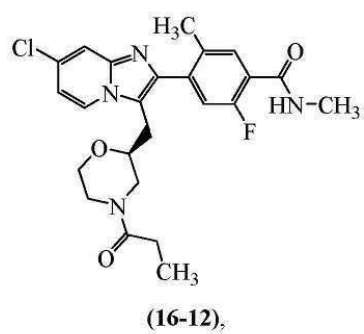
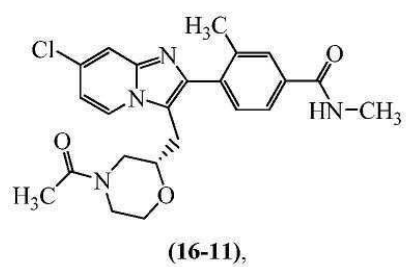
(16-8),

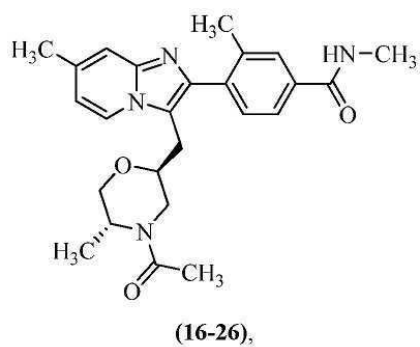
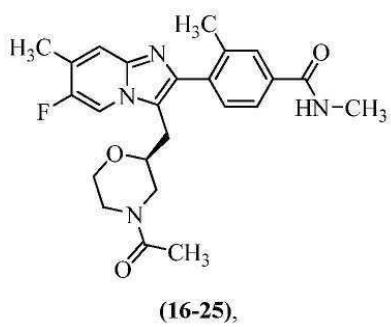
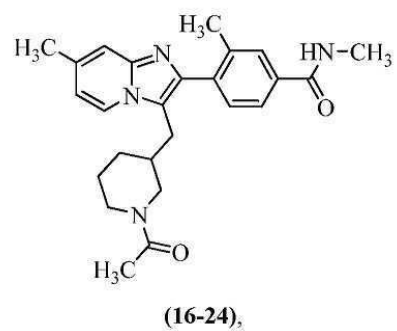
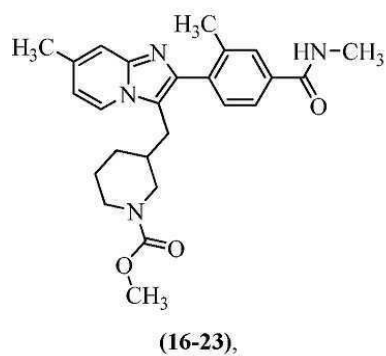
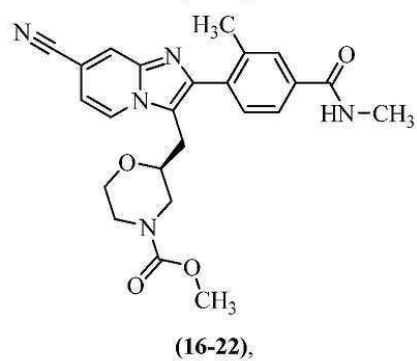
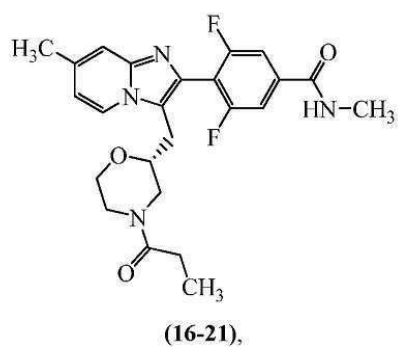
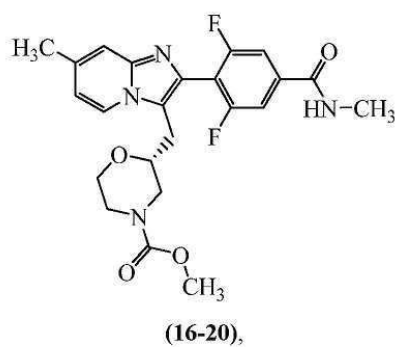
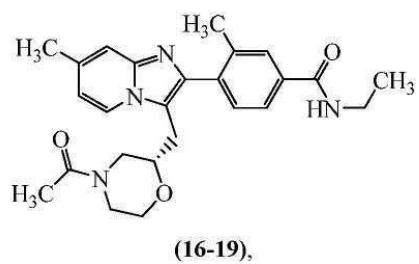


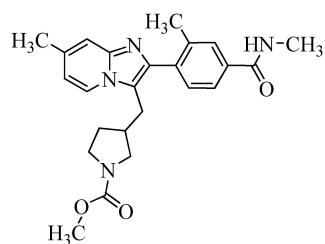
(16-9),



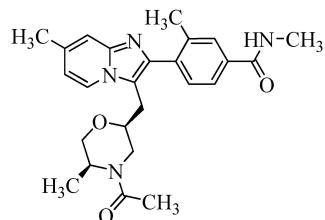
(16-10),



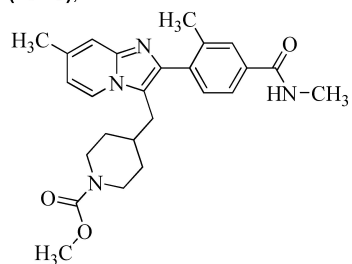




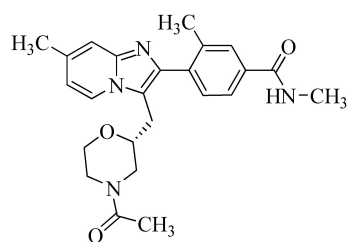
(16-27),



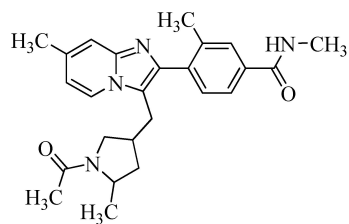
(16-29),



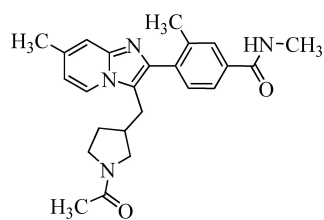
(16-31),



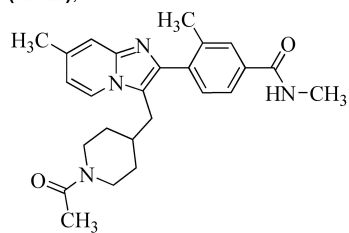
(16-33).



(16-28),



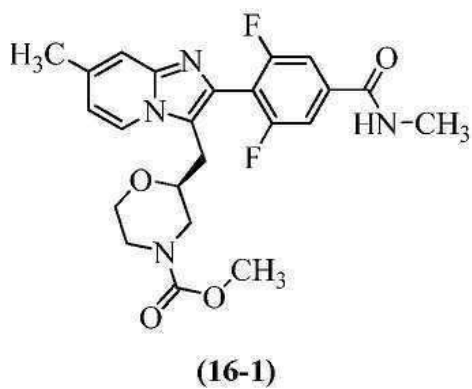
(16-30),



(16-32), 또는

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조에 대응하는, 화합물 또는 염:



(16-1)

청구항 18

삭제

청구항 19

치료적 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 염을 포함하는, 동물에서 통증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

치료적 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 염을 포함하는, 동물에서 요로 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 요로 장애는 과민성 방광을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동물은 포유류인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 포유류는 인간인, 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 일반적으로 치환된 이미다조피리딘 화합물, 특히 치환된 4-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물 및 이의 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제학적 조성물 및 이러한 화합물을 포함하는 키트, 이

[0001]

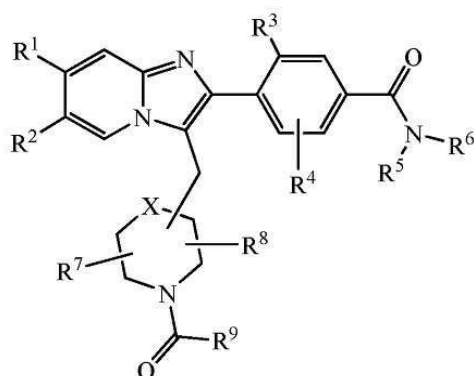
러한 화합물의 용도(예를 들어, 치료 방법 및 의약 제제), 이러한 화합물의 제조방법 및 이러한 방법에서 사용되는 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] P2X 퓨리노수용체는 세포밖 아데노신 3인산(ATP)에 의해 활성화되는 이온 통로의 패밀리아다. 퓨리노수용체는 다양한 생물학적 기능, 특히 통증 민감도와 관련된 것에 연루되었다. P2X3 수용체 서브유닛은 이 패밀리의 구성원이다. 이는 본래 래트 배근 신경절로부터 클로닝되었다. 문헌[Chen et al., *Nature*, vol. 377, pp. 428-431 (1995)]. 래트와 인간 P2X3 둘 다의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 현재 공지되어 있다. 문헌[Lewis, et al., *Nature*, vol. 377, pp. 432-435 (1995); 및 Garcia-Guzman, et al., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, vol. 47, pp. 59-66 (1997)].
- [0003] P2X3은 알려진 바에 의하면 방광 용적 반응을 제어하는 구심성 경로에 연루된다. 결과적으로, P2X3의 저해는 과민성 방광과 같은 소변 저장 및 배뇨의 장애를 치료하기 위한 치료적 가능성을 가질 수 있다. 문헌[Cockayne, et al., *Nature*, vol. 407, pp. 1011-1015 (2000)].
- [0004] P2X3은 또한 통각 수용성의, 소 직경 감각뉴런(즉, 통증 또는 손상에 의해 자극되는 뉴런) 상에서 선택적으로 발현되는데, 이는 통증 민감도와 일치된다. 그리고 P2X3 수용체의 차단은 만성 염증성 및 신경병증 통증의 동물 모델에서 무통이 되는 것으로 보고되었다. 문헌[Jarvis, et al., *PNAS*, 99, 17179-17184 (2002)]. 따라서, P2X3 수준 또는 활성을 감소시키기 위한 방법은 통증으로 고통받는 대상체에서 통증 감각을 조절하는데 유용한 것으로 믿어진다.
- [0005] 또한 다양한 다른 장애가 P2X3 활성을 갖는 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 것으로 논의되었다. 예를 들어, W02008/136756호 참조.
- [0006] P2X3은 또한 P2X 퓨린 리간드-개폐 이온 통로 패밀리의 다른 구성원인 P2X2와 함께 P2X2/3 이형이합체를 형성할 수 있다. P2X2/3은 감각 뉴런의 말단(중추 및 말초) 상에서 고도로 발현된다. 문헌[Chen, et al., *Nature*, vol. 377, pp. 428-431 (1995)]. 최근의 연구로부터의 결과는 또한 P2X2/3이 방광 감각 뉴런에서 (P2X3 이상으로) 우세하게 발현된다는 것을 시사하며, 방광 충만 및 통각수용의 감지에서 어떤 역할을 할 가능성이 있다. 문헌[Zhong, et al., *Neuroscience*, vol. 120, pp. 667-675 (2003)].
- [0007] 앞의 언급을 고려하여, P2X3 및/또는 P2X2/3과 관련된 다양한 장애를 치료하는데 유용하고 안전할 수 있는 새로운 P2X3 및/또는 P2X2/3 수용체 리간드, 특히 길항제에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 특히, 이미다조피리딘 화합물; 이미다조피리딘 화합물(예를 들어, 다양한 장애를 치료하기 위한 그리고 약학적 도구로서 이미다조피리딘의 용도); 의약을 제조하기 위한 이미다조피리딘 화합물의 용도; 이미다조피리딘 화합물을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물); 이미다조피리딘 화합물의 제조방법; 및 이러한 제조방법에서 사용되는 중간체를 포함한다.
- [0009] 간략하게, 본 발명은, 부분적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다. 화학식 I은 하기 식에 대응한다:
- [0010] [화학식 I]



[0011]

- [0012] 식 중:
- [0013] R^1 은 사이아노, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0014] R^2 는 수소, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0015] R^3 은 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0016] R^4 는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0017] R^5 및 R^6 은 수소, C_1 - C_6 -알킬 및 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
대안적으로, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 하이드록실 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0018] R^7 및 R^8 은 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0019] R^9 는 C_1 - C_6 -알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_1 - C_6 -알킬- C_3 - C_6 -사이클로알킬, 할로- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, 할로- C_1 - C_6 -알콕시 및 C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0020] X는 결합, CH_2 및 O로부터 선택된다.
- [0021] 본 발명은 또한 부분적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일반적으로, 조성물은 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 비활성 성분을 포함한다. 이러한 비활성 성분은 때때로 본 특허에서 "담체, 희석제 또는 부형제"로서 총괄적으로 동정된다. 조성물은 하나 이상의 추가적인 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 화학식 I의 하나 이상의 추가적인 화합물 및/또는 이의 염을 포함할 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어, 대안적으로 또는 추가적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 이외의 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명은 또한 부분적으로, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0023] 본 발명은 또한, 부분적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명은 또한, 부분적으로, 약제학적 조성물(또는 "의약")을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 일반적으로, 조성물은 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 이러한 조성물은 하나 이상의 추가적인 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 화학식 I의 하나 이상의 추가적인 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어, 대안적으로 또는 추가적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 이외의 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 의약은 동물(예를 들어, 인간)에서 P2X3 활성(특히 과량의 활성)과 관련된 병태를 치료하는데 유용하다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 의약은 동물(예를 들어, 인간)에서 P2X2/3 활성(특히 과량의 활성)과 관련된 병태를 치료하는데 유용하다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 의약은 동물(예를 들어, 인간)에서 통증을 치료하는데 유용하다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 의약은 동물(예를 들어, 인간)에서 요로 장애를 치료하는데 유용하다.
- [0029] 본 발명은 또한 부분적으로, 이러한 치료가 필요한 동물(예를 들어, 인간)에서 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 이들 방법은 동물에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 단독 투여를 포함한다. 그들은 또한 다른 성분도 마찬가지로 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제

학적으로 허용가능한 염은 전형적으로 또한 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 부분으로서 투여될 것이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 하나 이상의 추가적인 활성 성분과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 하나 이상의 추가적인 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 이외의 하나 이상의 활성 성분이 투여될 수 있다.

[0030] 일부 실시형태에서, 장애는 P2X3 활성(특히 과량의 활성)과 관련된 장애를 포함한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 장애는 P2X2/3 활성(특히 과량의 활성)과 관련된 장애를 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 장애는 통증을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 장애는 요로 장애를 포함한다.

[0034] 일반적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 표적화된 장애를 치료하기 위한 유일한 활성 성분으로서 투여될 때, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량은 동물에서 표적화된 장애를 치료하는데 치료적으로 유효하다. 반대로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 투여될 때, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 양 및 다른 활성 성분(들)의 양은 함께 동물에서 표적화된 장애를 치료하는데 치료적으로 유효하다.

[0035] 출원인의 발명의 추가 이점은 본 명세서를 읽는 당업자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1: p.o. 투약 후 30분에 염증 통증의 래트 FCA 96-hr 모델에서 실시예 15의 효능: 열 통각과민증(Heat hyperalgesia: HH). Log 유리 C_p = 혈장 중의 유리 약물 몰농도의 로그.

도 2: p.o. 투약 후 30분에 염증 통증의 래트 FCA 96-hr 모델에서 실시예 15의 효능: 기계적 통각과민증(mechanical hyperalgesia: MH). Log 유리 C_p = 혈장 중의 유리 약물 몰농도의 로그.

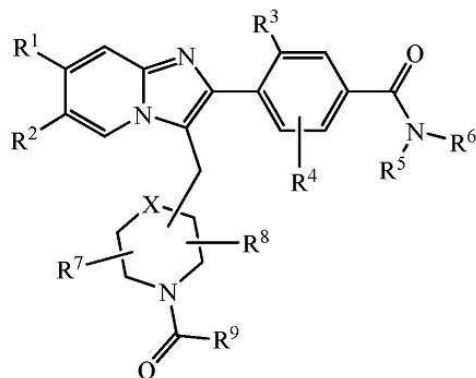
도면에서, 점선의 곡선은 최적 곡선의 95% 신뢰구간을 나타낸다. 점선 수직선은 FLIPR에서 평가된 래트 P2X3에서 시험관내 IC50을 나타낸다. 점선 수평선은 50% 반응을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 예시적 실시형태의 이 설명은 출원인의 발명, 그의 원칙 및 그의 원칙적 적용 분야의 다른 당업자에게 단지 숙지되는 것으로 의도되며, 따라서 다른 당업자는 그들이 특정 용도의 필요에 가장 적합할 수 있다면, 본 발명을 그의 수많은 형태에서 적합화하고 적용할 수 있다. 이 설명 및 그의 구체적 실시예는 본 발명의 실시형태를 나타내는 한편, 단지 예시의 목적을 위해 의도된다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 예시적 실시형태로 제한되지 않으며, 다양하게 변형될 수 있다.

[0038] 상기 논의한 바와 같이, 본 발명은, 부분적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다. 화학식 I은 하기식에 대응한다:

[0039] [화학식 I]



[0040]

[0041] 식 중:

[0042] R^1 은 사이아노, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 일부 실시형태에서, R^1 은 클로로이다.

[0044] 일부 실시형태에서, R^1 은 요오도이다.

[0045] 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다.

[0046] 일부 실시형태에서, R^1 은 브로모이다.

[0047] 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸이다.

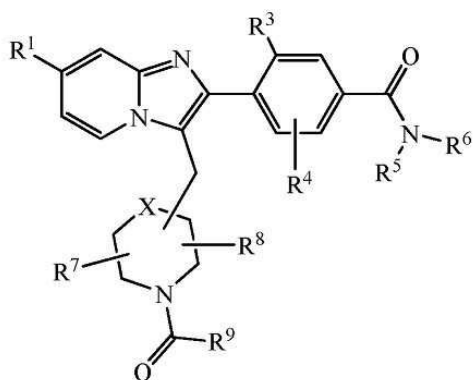
[0048] 일부 실시형태에서, R^1 은 에틸이다.

[0049] 일부 실시형태에서, R^1 은 사이아노이다.

[0050] R^2 는 수소, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0051] 일부 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IA에 대한 구조에 대응한다:

[0052] [화학식 IA]



[0053] .

[0054] 일부 실시형태에서, R^1 은 클로로이고, R^2 는 수소이다.

[0055] 일부 실시형태에서, R^1 은 요오도이고, R^2 는 수소이다.

[0056] 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이고, R^2 는 수소이다.

[0057] 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이다.

[0058] 일부 실시형태에서, R^1 은 사이아노이고, R^2 는 수소이다.

[0059] R^3 은 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0060] 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로이다.

[0061] 일부 실시형태에서, R^3 은 클로로이다.

[0062] 일부 실시형태에서, R^3 은 요오도이다.

[0063] 일부 실시형태에서, R^3 은 브로모이다.

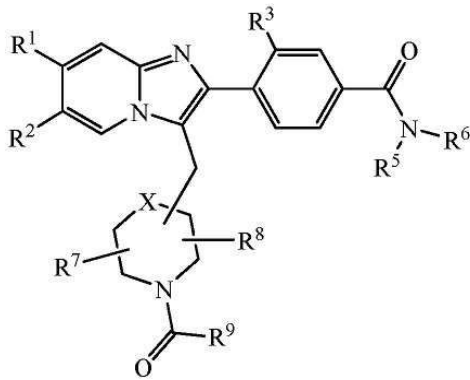
[0064] 일부 실시형태에서, R^3 은 메틸이다.

[0065] 일부 실시형태에서, R^3 은 에틸이다.

[0066] R^4 는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067] 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IB에 대한 구조에 대응한다:

[0068] [화학식 IB]



[0069] .

[0070] 일부 실시형태에서, R^4 는 플루오로이다.

[0071] 일부 실시형태에서, R^4 는 클로로이다.

[0072] 일부 실시형태에서, R^4 는 요오도이다.

[0073] 일부 실시형태에서, R^4 는 브로모이다.

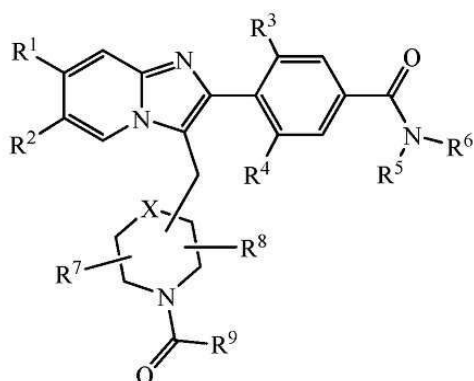
[0074] 일부 실시형태에서, R^4 는 메틸이다.

[0075] 일부 실시형태에서, R^4 는 에틸이다.

[0076] 일부 실시형태에서, R^4 는 메톡시이다.

[0077] 일부 실시형태에서, R^4 는 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IC에 대한 구조에 대응한다:

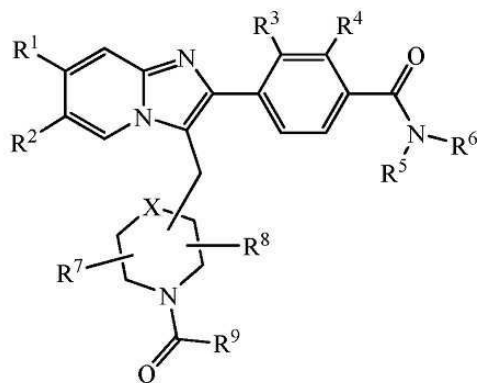
[0078] [화학식 IC]



[0079] .

[0080] 다른 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 ID에 대한 구조에 대응한다:

[0081] [화학식 ID]



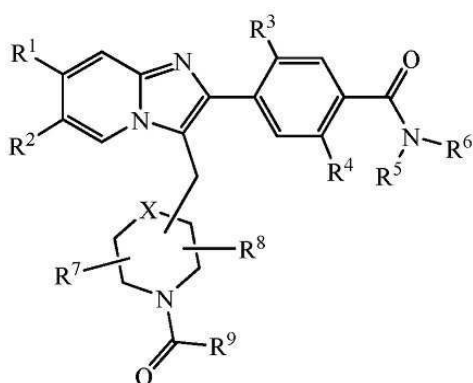
[0082]

[0083]

그리고, 또 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 IE에 대한 구조에 대응한다:

[0084]

[화학식 IE]



[0085]

[0086]

일부 실시형태에서, R³은 플루오로이고, R⁴는 수소이다.

[0087]

일부 실시형태에서, R³은 클로로이고, R⁴는 수소이다.

[0088]

일부 실시형태에서, R³은 메틸이고, R⁴는 수소이다.

[0089]

일부 실시형태에서, R³은 플루오로이고, R⁴는 플루오로이다.

[0090]

일부 실시형태에서, R³은 메틸이고, R⁴는 플루오로이다.

[0091]

일부 실시형태에서, R³은 클로로이고, R⁴는 클로로이다.

[0092]

일부 실시형태에서, R³은 메틸이고, R⁴는 클로로이다.

[0093]

일부 실시형태에서, R³은 플루오로이고, R⁴는 메틸이다.

[0094]

일부 실시형태에서, R³은 클로로이고, R⁴는 메틸이다.

[0095]

일부 실시형태에서, R³은 메틸이고, R⁴는 메틸이다.

[0096]

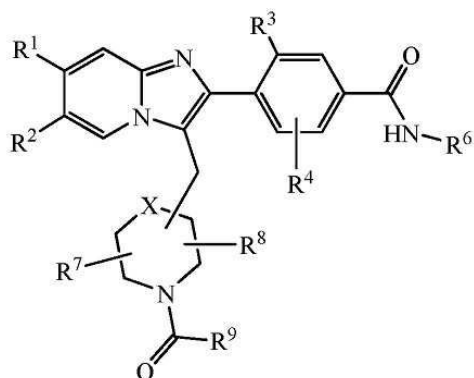
일부 실시형태에서, R⁵ 및 R⁶은 수소, C₁-C₆-알킬 및 하이드록시-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0097]

일부 실시형태에서, R⁵는 수소이므로, 화합물이 화학식 IF에 대한 구조에 대응한다:

[0098]

[화학식 IF]



[0099]

[0100] 일부 실시형태에서, R⁵는 C₁-C₆-알킬이다.

[0101] 일부 실시형태에서, R⁵는 메틸이다.

[0102] 일부 실시형태에서, R⁵는 에틸이다.

[0103] 일부 실시형태에서, R⁵는 하이드록시-C₁-C₆-알킬이다.

[0104] 일부 실시형태에서, R⁵는 2-하이드록시에틸이다. 이러한 치환체는 하기 구조에 대응한다:

[0105]



[0106] 일부 실시형태에서, R⁶은 수소이다.

[0107] 일부 실시형태에서, R⁶은 C₁-C₆-알킬이다.

[0108] 일부 실시형태에서, R⁶은 메틸이다.

[0109] 일부 실시형태에서, R⁶은 에틸이다.

[0110] 일부 실시형태에서, R⁶은 하이드록시-C₁-C₆-알킬이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 각각의 R⁵ 및 R⁶은 수소이다.

[0112] 일부 실시형태에서, 각각의 R⁵ 및 R⁶은 메틸이다.

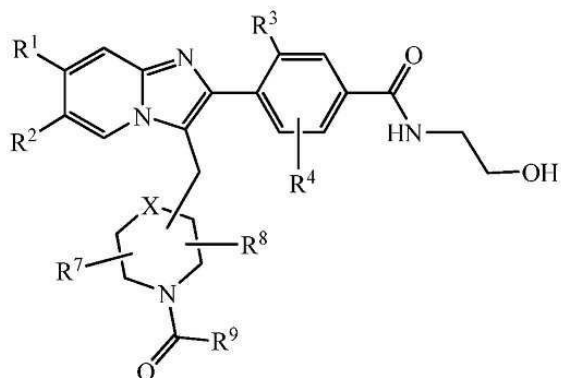
[0113] 일부 실시형태에서, 각각의 R⁵ 및 R⁶은 에틸이다.

[0114] 일부 실시형태에서, R⁵는 수소이고, R⁶은 메틸이다.

[0115] 일부 실시형태에서, R⁵는 수소이고, R⁶은 에틸이다.

[0116] 일부 실시형태에서, R⁵는 수소이고, R⁶은 2-하이드록시에틸이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IG에 대한 구조에 대응한다:

[0117] [화학식 IG]



[0118]

[0119]

일부 실시형태에서, R^5 는 메틸이고, R^6 는 에틸이다.

[0120]

다른 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 헤테로사이클로알킬은 할로겐, 하이드록실 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 이 헤테로사이클로알킬은 적어도 3개 탄소 원자; R^5 와 R^6 이 둘 다 부착되는 질소; 및, 선택적으로, 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6개 고리 원자를 지니는 포화, 단일-고리 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴리닐 및 티오몰폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0121]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 비치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0122]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 비치환된 피롤리딘일을 형성한다.

[0123]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 비치환된 피페리딘일을 형성한다.

[0124]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 비치환된 몰폴리닐을 형성한다.

[0125]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 하이드록시로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0126]

일부 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 그들이 둘 다 부착된 질소와 함께 하이드록실피롤리딘일을 형성한다.

[0127]

R^7 및 R^8 은 수소 및 C_1 - C_4 -알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0128]

일부 실시형태에서, R^7 은 수소이다.

[0129]

일부 실시형태에서, R^7 은 C_1 - C_4 -알킬이다.

[0130]

일부 실시형태에서, R^7 은 메틸이다.

[0131]

일부 실시형태에서, R^8 은 수소이다.

[0132]

일부 실시형태에서, R^8 은 C_1 - C_4 -알킬이다.

[0133]

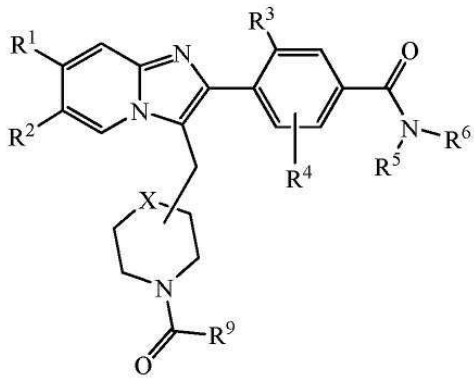
일부 실시형태에서, R^8 은 메틸이다.

[0134]

일부 실시형태에서, 각각의 R^7 및 R^8 은 수소이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IH에 대한 구조에 대응한다:

[0135]

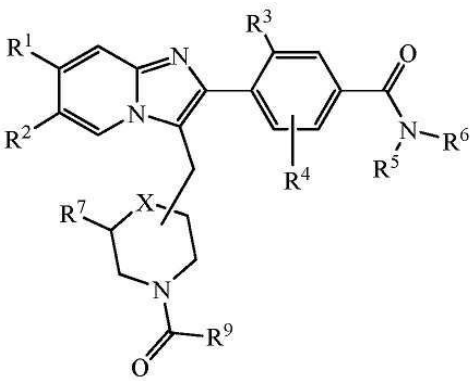
[화학식 IH]



[0136]

[0137] 일부 실시형태에서, R^7 은 C_1 - C_4 -알킬이고, R^8 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 II에 대한 구조에 대응한다:

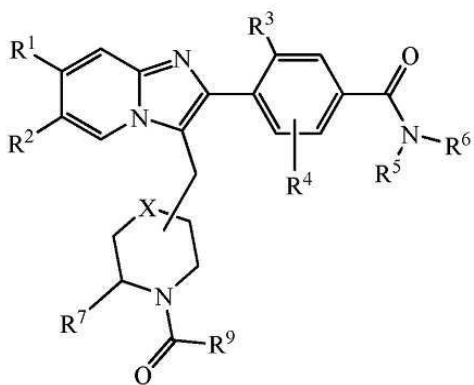
[0138] [화학식 II]



[0139]

[0140] 다른 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IJ에 대한 구조에 대응한다:

[0141] [화학식 IJ]

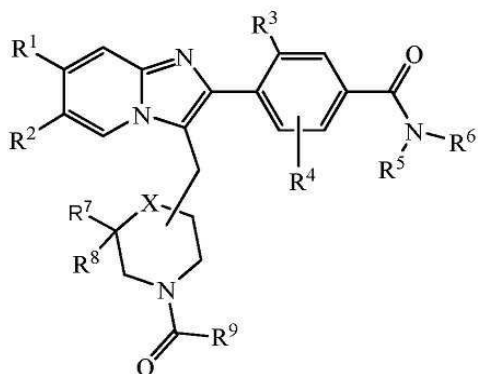


[0142]

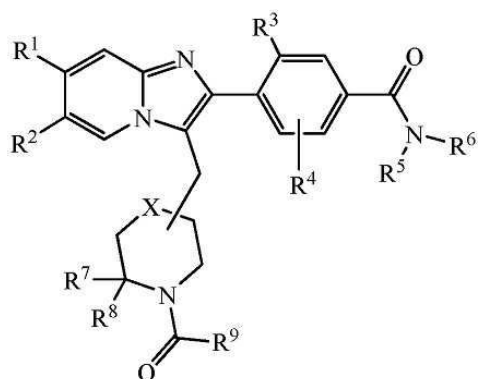
[0143] 일부 실시형태에서, R^7 은 메틸이고, R^8 는 수소이다.

[0144] 일부 실시형태에서, 각각의 R^7 및 R^8 은 C_1 - C_4 -알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^7 및 R^8 은 동일한 탄소에 결합된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 IK에 대한 구조에 대응한다:

[0145] [화학식 IK]



- [0146]
- [0147] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 IL에 대한 구조에 대응한다:
- [0148] [화학식 IL]



- [0149]
- [0150] 일부 실시형태에서, 각각의 R^7 및 R^8 은 메틸이다.
- [0151] R^9 는 C_1 - C_6 -알킬, C_3 - C_6 -사이클로알킬, C_1 - C_6 -알킬- C_3 - C_6 -사이클로알킬, 할로- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, 할로- C_1 - C_6 -알콕시 및 C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0152] 일부 실시형태에서, R^9 는 C_1 - C_6 -알킬이다.
- [0153] 일부 실시형태에서, R^9 는 메틸이다.
- [0154] 일부 실시형태에서, R^9 는 에틸이다.
- [0155] 일부 실시형태에서, R^9 는 아이소프로필이다.
- [0156] 일부 실시형태에서, R^9 는 할로- C_1 - C_6 -알킬이다.
- [0157] 일부 실시형태에서, R^9 는 모노플루오로아이소프로필이다.
- [0158] 일부 실시형태에서, R^9 는 C_1 - C_6 -알콕시이다.
- [0159] 일부 실시형태에서, R^9 는 메톡시이다.
- [0160] 일부 실시형태에서, R^9 는 *t*-부톡시이다.
- [0161] 일부 실시형태에서, R^9 는 C_3 - C_6 -사이클로알킬이다.
- [0162] 일부 실시형태에서, R^9 는 사이클로프로필이다.

[0163] 일부 실시형태에서, R^9 는 사이클로뷰틸이다.

[0164] 일부 실시형태에서, R^9 는 사이클로뷰틸이다.

[0165] 일부 실시형태에서, R^9 는 C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬이다.

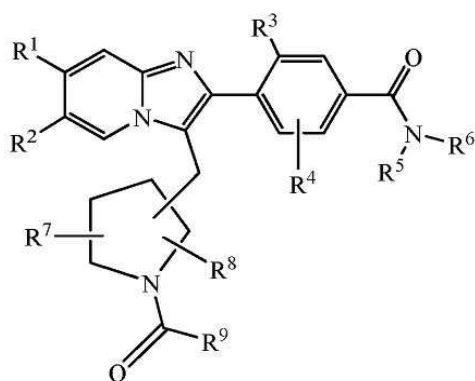
[0166] 일부 실시형태에서, R^9 는 메톡시메틸이다.

[0167] 일부 실시형태에서, R^9 는 C_1 - C_6 -알킬- C_3 - C_6 -사이클로알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, 예를 들어, R^9 는 메틸 사이클로프로필이다.

[0168] X는 결합, CH_2 및 O로부터 선택된다.

[0169] 일부 실시형태에서, X는 결합이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 **IM**에 대응한다:

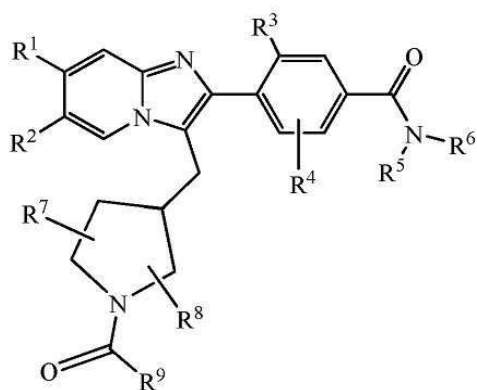
[0170] [화학식 **IM**]



[0171]

[0172] 일부 이러한 실시형태에서, 예를 들어, 화합물은 화학식 **IN**에 대응한다:

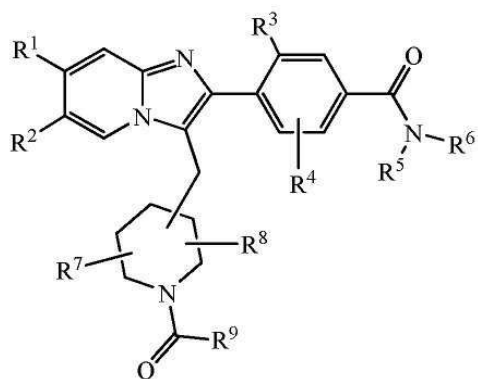
[0173] [화학식 **IN**]



[0174]

[0175] 일부 실시형태에서, X는 CH_2 이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 **IO**에 대응한다:

[0176] [화학식 **IO**]



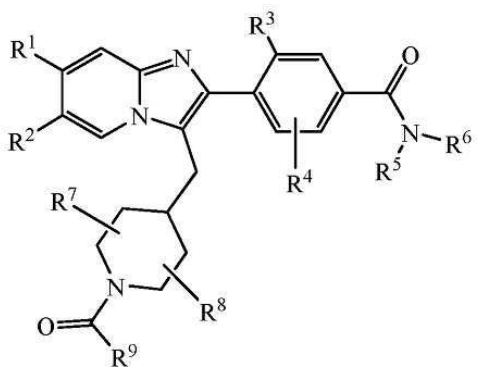
[0177]

[0178]

일부 이러한 실시형태에서, 예를 들어, 화합물은 화학식 IP에 대응한다:

[0179]

[화학식 IP]



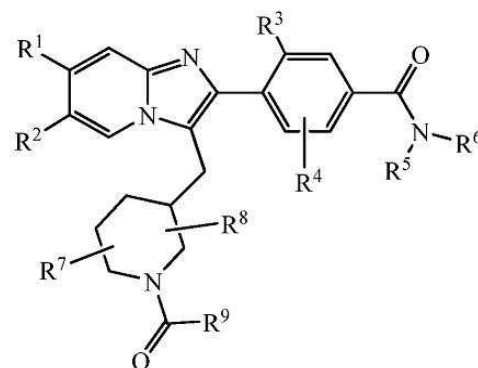
[0180]

[0181]

다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 IQ에 대응한다:

[0182]

[화학식 IQ]



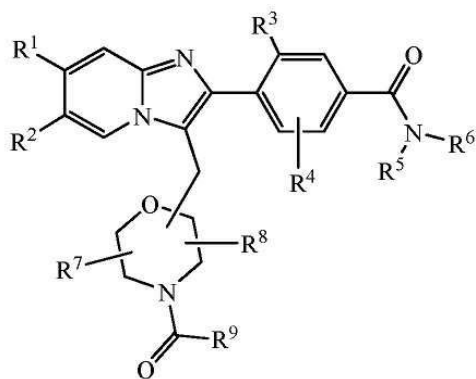
[0183]

[0184]

일부 실시형태에서, X는 0이다. 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IR에 대응한다:

[0185]

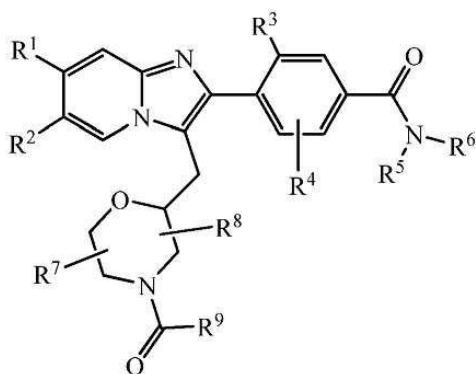
[화학식 IR]



[0186]

[0187] 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IS에 대응한다:

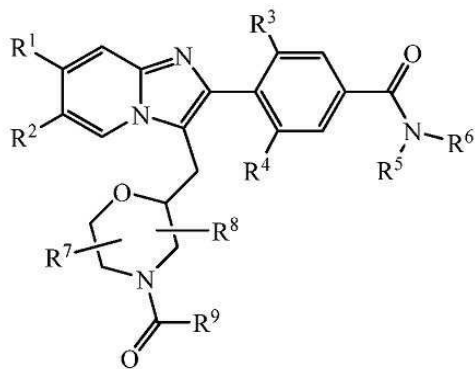
[0188] [화학식 IS]



[0189]

[0190] 화학식 IS의 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 IT에 대응한다:

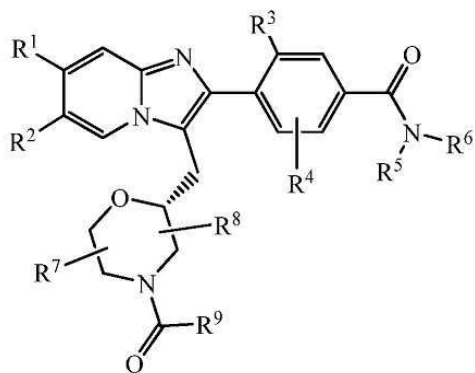
[0191] [화학식 IT]



[0192]

[0193] 화학식 IS의 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 IU에 대응한다:

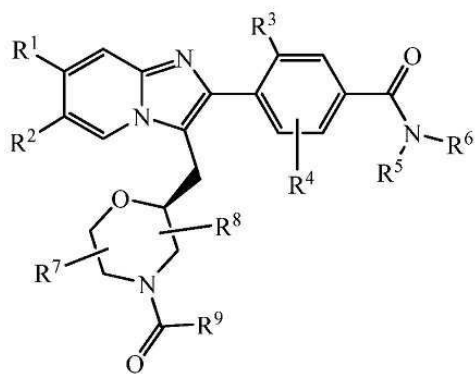
[0194] [화학식 IU]



[0195]

[0196] 화학식 IS의 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 IV에 대응한다:

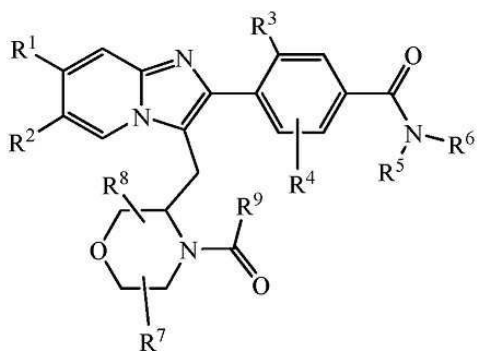
[0197] [화학식 IV]



[0198]

[0199] 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 IW에 대한 구조에 대응한다:

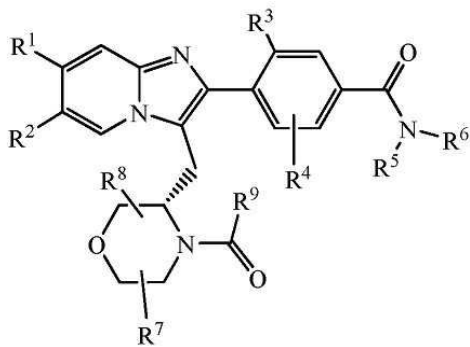
[0200] [화학식 IW]



[0201]

[0202] 화학식 IW에 대한 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 화학식 IX에 대한 구조에 대응한다:

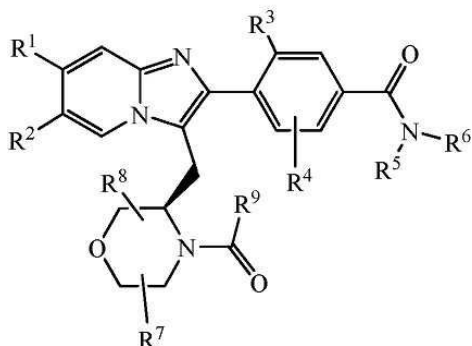
[0203] [화학식 IX]



[0204]

[0205] 화학식 **IY**에 대한 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 **IY**에 대한 구조에 대응한다:

[0206] [화학식 **IY**]



[0207]

[0208] 본 발명의 다수의 화합물은 적어도 하나의 카이랄 탄소, 즉, 이미다조피리딘에 대해 메틸렌기를 통해 연결된 폴리닐의 탄소를 포함한다. 본 특허의 구조가 키랄성을 나타내지 않는 정도로, 구조는 해당 구조에 대응하는 임의의 단일 카이랄 이성질체뿐만 아니라 카이랄 이성질체의 임의의 혼합물(예를 들어, 라세미체)을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어, 키랄성을 나타내지 않는 화학식 **I**은 구조에 대응하는 임의의 단일 이성질체뿐만 아니라 카이랄 이성질체의 임의의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에서, 단일 카이랄 이성질체는, 예를 들어 카이랄 크로마토그래피 분리를 이용하여 이성질체(예를 들어, 라세미체)의 혼합물로부터 그것을 분리함으로써 얻어진다. 다른 실시형태에서, 단일 카이랄 이성질체는, 예를 들어 카이랄 출발물질로부터 직접 합성을 통해 얻어진다.

[0209] 구조가 탄소의 키랄성을 나타낼 때, 그것은 진한 웨지 또는 해시드 웨지를 지니는 카이랄 탄소의 치환체 중 하나의 방향을 도시한다. 달리 표시되지 않는 한, 반대 방향으로 표시되는 탄소 치환체는 수소이다. 이 표기법은 전통적인 유기 화학 명명 규칙과 일치된다.

[0210] 본 발명의 화합물의 상정된 염은 산 부가 염과 염기 부가 염을 둘 다 포함한다. 염은 상이한 온도 및 습도에서의 안정성 또는 수 중에서 또는 기타 용매 중에서의 바람직한 용해도와 같은 그의 화학적 또는 물리적 특성 중 하나 이상에 기인하여 유리할 수 있다. 일부 예에서, 염은 화합물의 분리 또는 정제를 보조하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서(특히 염이 동물에 대한 투여를 위해 의도되거나 또는 화합물의 제조에서 사용하기 위한 시약 또는 동물에 대한 투여용으로 의도되는 염인 경우), 염은 약제학적으로 허용가능하다.

[0211] 일반적으로, 산 부가 염은 다양한 무기 또는 유기산을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 염은 전형적으로, 예를 들어 화합물을 당업계에 공지된 방법을 이용하여 산(예를 들어, 화학량론적 양의 산)과 혼합함으로써 형성될 수 있다. 이 혼합은 물, 유기 용매(예를 들어, 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올 또는 아세토나이트릴) 또는 수성/유기 혼합물 중에서 일어날 수 있다. 산 부가 염을 형성하기 위해 전형적으로 사용될 수 있는 무기산의 예는 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 포함한다. 유기산의 예는, 예를 들어 지방족, 사이클로 지방족, 방향족, 아르지지방족, 복소환식, 카복실산 및 설폰산 부류의 유기산을 포함한다. 유기산염의 구체적 예는 콜산염, 솔브산염, 라우르산염, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 폼산염, 프로피온산염, 숙신산염, 글라이콜산염, 글루콘산염, 다이글루콘산염, 락트산염, 말산염, 타르타르산염(및 이들의 유도체, 예를 들어, 다이벤조일타르타르산염), 시트르산염, 아스코브산염, 글루쿠론산염, 말레산염, 푸마르산염, 피루브산염, 아스파르트산염, 글루탐산염, 벤조산염, 안트라닐산, 메실산염, 스테아르산염, 살리실산염, p-하이드록시벤조산염, 페닐아세트산염, 만델산염(및 이들의 유도체), 엠본산염(파모산염), 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 판토텐산염, 2-하이드록시에탄설폰산염, 설파닐산염, 사이클로헥실아미노설폰산염, 알렌산염, β-하이드록시뷰티르산염, 갈락타르산염, 갈락투론산염, 아디프산염, 알긴산염, 뷰티르산염, 캄포산염, 캄페르산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 도데실황산염, 글라이코헵탄산염, 글라이세로인산염, 헵탄산염, 헥산산염, 니코틴산염, 2-나프탈렌설폰산염, 옥살산염, 팔모산염, 펙틴산염, 3-페닐프로피온산염, 피크르산염, 피발산염, 티오사이안산염, 토실산염 및 운데칸산염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염은 염산염, 브로민화수소산염, 인산염, 아세트산염, 푸마르산염, 말레산염, 타르타르산염, 시트르산염, 에탄설폰산염 또는 p-톨루엔설폰산염을 포함한다.

[0212] 염기 부가염에 대해, 적합하게는 산성 양성자를 갖는 본 발명의 화합물을 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물 또는 알콕사이드(예를 들어 에톡사이드 또는 메톡사이드)로 또는 적합하게는 염기성 유기 아민(예를 들어,

콜린 또는 메글루민)으로 수성 매질 중에서 처리함으로써 알칼리 금속(예컨대, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리토금속(예컨대, 칼슘)염을 제조할 수 있다.

- [0213] 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 형성될 수 있는 임의의 호변체를 포함하는 것으로 의도된다. "호변체"는 수소 원자, 예를 들어, 아미드-이미드산 호변체화의 이동으로부터 초래되는 평형상태에서 존재하는 임의의 다른 구조적 이성질체이다.
- [0214] 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 아민은 N-옥사이드를 형성할 수 있는 것으로 상정된다. 이러한 N-옥사이드는 화학식 I의 화합물 및 이의 염에 의해 포함되는 것으로 의도된다. N-옥사이드는 일반적으로 아민을 과산화수소 또는 과-산(예를 들어, 과산화카복실산)과 같은 산화제로 처리함으로써 형성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience] 참조. N-옥사이드는 또한, 예를 들어 다이클로로메탄과 같은 비활성 용매 중에서 아민을 m-클로로퍼옥시벤조산(MCPBA)과 반응시킴으로써 만들어질 수 있다. 문헌[L. W. Deady, *Syn. Comm.*, 7, pp. 509-514 (1977)].
- [0215] 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 특정 온도에서 특정 용매 중에서 분리할 수 있는 아트로피이성질체(atropisomer)를 형성할 수 있다는 것이 상정된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 임의의 이러한 아트로피이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 아트로피이성질체는 일반적으로, 예를 들어 카이랄 LC를 이용하여 분리될 수 있다.
- [0216] 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 임의의 동위원소-표지된(또는 "방사성-표지된") 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 유도체는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 유도체이되, 하나 이상의 원자는 자연에서 전형적으로 발견되는 원자량 또는 원자번호와 상이한 원자량 또는 원자번호를 갖는 원자에 의해 대체된다. 혼입될 수 있는 방사성핵종의 예는 ²H(또한 중수소에 대해 "D"로서 기재됨), ³H(또한 삼중수소에 대해 "T"로서 기재됨), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I를 포함한다. 사용되는 방사성핵종은 방사성표지된 유도체의 구체적 적용에 의존할 것이다. 예를 들어, 시험관내 수용체 표지 및 경쟁 분석에 대해, ³H 또는 ¹⁴C는 종종 유용하다. 방사성-영상화 적용에 대해, ¹¹C 또는 ¹⁸F가 종종 유용하다. 일부 실시형태에서, 방사성핵종은 ³H이다. 일부 실시형태에서, 방사성핵종은 ¹⁴C이다. 일부 실시형태에서, 방사성핵종은 ¹¹C이다. 일부 실시형태에서, 방사성핵종은 ¹⁸F이다.
- [0217] 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 모든 고체 상태 형태를 다루는 것으로 의도된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 또한 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 모든 용매화된(예를 들어, 수화된) 및 비수화된 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0218] 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 또한 결합 상대를 포함하는 것으로 의도되며, 이때 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이, 예를 들어 화합물 또는 염에 화학적으로 결합되거나 또는 그와 물리적으로 결합됨으로써 결합 상대에 연결된다. 결합 상대의 예는 표지 또는 리포터 분자, 지지 기질, 담체 또는 수송 분자, 효과기, 약물, 항체 또는 저해제를 포함한다. 결합 상대는 하이드록실, 카복실 또는 아미노기와 같은 화합물 상의 적절한 작용기를 통해 화학식 I의 화합물 또는 이의 염에 공유적으로 연결될 수 있다. 다른 유도체는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 리포솜과 함께 제형화하는 단계를 포함한다.
- [0219] 본 발명은, 부분적으로, 동물, 특히 포유류에서 다양한 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 포유류는, 예를 들어, 인간을 포함한다. 포유류는 또한, 예를 들어, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 및 말), 가축 동물(예를 들어, 소 및 돼지); 실험실 동물(예를 들어, 마우스 및 래트); 및 야생, 동물원 및 서커스 동물(예를 들어, 곰, 사자, 호랑이, 유인원 및 원숭이)을 포함한다.
- [0220] 이하의 실시예 48에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 조절하는 것, 특히 P2X3에 대해 길항제로서 작용하는 것이 관찰되었다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 염은 P2X3 및/또는 P2X2/3에 의해 매개된(또는 달리 관련된) 다양한 병태를 치료하기 위해 P2X3 및/또는 P2X2/3을 조절하는데 사용될 수 있는 것으로 믿어진다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 염은 다음의 특징 중 하나 이상을 나타낸다: 바람직한 효력, 바람직한 효능, 보관 시 바람직한 안정성, 환자의 범위에 대해 바람직한 내약성 및 바람직한 안전성.
- [0221] 본 발명의 화합물 또는 염은, 예를 들어 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 이러한 통증은, 예를 들어, 만성 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 요통, 암 통증, 류마티스 관절염에 의해 야기되는

통증, 편두통 및 내장통일 수 있다.

- [0222] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 요로 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 이러한 장애는, 예를 들어, 과민성 방광(또한 요실금으로서 공지됨), 골반 과민감성 및 요도염을 포함한다.
- [0223] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 위장관 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 이러한 장애는, 예를 들어, 변비 및 기능성 위장관 장애(예를 들어, 과민성 대장 증후군 또는 기능성 소화불량)를 포함한다.
- [0224] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0225] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 심혈관 장애를 치료하기 위해 또는 심근경색증 후 심장보호를 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0226] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 면역조절제로서, 특히 자가면역질환(예를 들어, 관절염)에 대해; 피부 이식편, 기관 이식 또는 유사한 수술적 필요에 대해; 콜라겐 질환에 대해; 알레르기에 대해; 또는 항-종양 또는 항바이러스제로서 유용할 수 있다는 것이 상정된다.
- [0227] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 다발성 경화증, 파킨슨병 및 헌팅턴 무도병을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0228] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 우울증, 불안, 스트레스-관련 장애(예를 들어, 외상 후 스트레스 장애, 패닉 장애, 사회공포증 또는 강박장애), 조루증, 정신질환, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 알츠하이머병, 척수 손상, 약물 중독(예를 들어, 알코올의 치료, 니코틴, 오피오이드, 또는 다른 약물남용), 또는 교감신경계의 장애(예를 들어, 고혈압)를 치료하는데 유용할 수 있다는 것이 상정된다.
- [0229] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 설사를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0230] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은, 예를 들어, 천식, 기침 또는 폐부종과 같은 폐 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0231] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구로, 협측으로, 질로, 직장으로, 흡입을 통해, 흡입제를 통해, 비강내로, 설하로, 국소로 또는 비경구로(예를 들어, 근육내, 피하, 복강내, 흉내, 정맥내, 경막외, 지주막하, 뇌실로 또는 관절내로 주사에 의해) 투여될 수 있다는 것이 상정된다.
- [0232] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 경구로 투여된다.
- [0233] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 정맥내로 투여된다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 근육내로 투여된다.
- [0235] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 의약(즉, 약제학적 조성물)을 제조하기 위해 사용된다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 화합물 또는 염을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 크게 다를 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 염은 그 자체로(즉, 임의의 다른 활성 또는 불활성 성분 없이) 투여될 수 있다는 것이 상정되지만, 약제학적 조성물은 정상적으로는 대신에 하나 이상의 추가적인 활성 성분 및/또는 비활성 성분을 포함할 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물 중에 존재하는 비활성 성분은 때때로 총괄적으로 "담체, 희석제 및 부형제"로서 지칭된다. 약제학적 조성물의 제조방법 및 담체, 희석제 및 부형제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15th Edition, 1975] 참조.
- [0236] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은 크게 다를 수 있다. 예를 들어, 조성물은 경구, 직장, 비강, 국소, 협측, 설하, 질, 흡입, 흡입제 또는 비경구 투여를 포함하는 다양한 적합한 경로 및 투여 수단에 대해 제형화될 수 있다는 것이 상정된다. 이러한 조성물은, 예를 들어, 고체, 수용액 또는 유성 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 미스트, 젤, 비강 스프레이, 좌약, 미세하게 분할된 분말 및 에어로졸 또는 흡입용 네블라이저의 형태일 수 있다는 것이 상정된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 경구로 투여될 수 있는 고체 또는 액체 제형을 포함한다.
- [0237] 고체 형태 조성물은, 예를 들어, 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 사체 및 좌약을 포함할 수 있다. 고체 담체는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 일반적으로 비활성이다. 담체는 또한, 예를 들어, 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 보존제, 안정제, 현탁제, 결합제 또는 붕해제로서 작용할 수 있다. 또한, 예를 들어

캡슐화 물질로서 작용할 수 있다. 종종 적합한 담체의 예는 약제학적 등급 만니톨, 락토스, 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 톨크, 락토스, 당(예를 들어, 글루코스 및 수크로스), 펙틴, 텍스트린, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 메틸 셀룰로스 및 카복시메틸 셀룰로스 나트륨), 사카린 나트륨, 저융점 왁스 및 코코아버터를 포함한다.

[0238] 분말에서, 담체는 전형적으로 미세하게 분할된 활성 성분과 혼합된 미세하게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 전형적으로 적합한 비율로 바람직한 결합 특성을 갖는 담체와 혼합되고 목적으로 하는 형상 및 크기로 압축된다.

[0239] 좌약 조성물을 제조하기 위해, 저융점 왁스(예를 들어, 지방산 글라이세라이드와 코코아버터의 혼합물)는 전형적으로 처음에 용융된 후에, 예를 들어 교반에 의해 그 안의 활성 성분이 분산된다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물은 편리한 크기의 주형에 부어지고, 냉각시켜서 고형화된다. 좌약 조성물에 존재할 수 있는 비자극 부형제의 예는, 예를 들어, 코코아버터, 글라이세린화된 젤라틴, 수소화된 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글라이콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글라이콜의 지방산 에스터를 포함한다.

[0240] 액체 조성물은, 예를 들어 본 발명의 화합물 또는 염을 담체, 예컨대 물, 물/프로필렌 글라이콜 용액, 식염수 수성 텍스트로스, 글라이세롤 또는 에탄올 중에서 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경구 투여를 위한 수용액은 가용화제(예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜)와 함께 수 중에서 본 발명의 화합물 또는 염을 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 착색제, 향미제, 안정제 및 증점제가 또한 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경구용 수성 현탁액은, 예를 들어 하나 이상의 천연 합성검, 수지, 메틸셀룰로스, 카복시메틸나트륨 셀룰로스 또는 다른 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 수 중에서 미세하게 분할된 형태로 본 발명의 화합물 또는 염을 분산시킴으로써 만들어질 수 있다. 원한다면, 액체 조성물은 또한 다른 비독성 보조 비활성 성분, 예를 들어 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 아세트산나트륨, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 다른 성분, 예컨대 하나 이상의 약제학적 애주버트를 함유할 수 있다.

[0241] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 염의 약 0.05% 내지 약 99%(중량으로)를 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 염의 약 0.10% 내지 약 50% (중량으로)를 포함한다.

[0242] 본 발명의 화합물 또는 염이 장애를 치료하기 위한 유일한 요법으로서 투여될 때, "치료적 유효량"은 증상 또는 장애의 다른 해로운 효과를 감소시키거나 또는 완전히 완화시키거나; 장애를 치유하거나; 장애의 진행을 반전, 완전히 중단 또는 늦추거나; 장애가 악화될 위험을 감소시키거나; 또는 장애의 개시 위험을 지연 또는 감소시키는데 충분한 양이다.

[0243] 최적의 투약량 및 투여빈도는 치료될 특정 병태 및 그의 중증도; 환자의 중; 특정 환자의 연령, 크기 및 체중, 식이요법 및 일반적 신체상태; 뇌/체중비; 환자가 섭취할 수 있는 다른 의약; 투여 경로; 제형; 및 의사(인간 환자에 대한), 수의사(비인간 환자에 대한) 및 다른 당업자에게 공지된 다양한 다른 인자에 의존할 것이다.

[0244] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염의 최적의 양은 적어도 약 10 pg/kg 체중/일인 것이 상정된다. 일부 실시형태에서, 최적의 양은 약 100mg/kg 체중/일 이하이다. 일부 실시형태에서, 최적의 양은 약 10pg/kg 내지 약 100mg/kg 체중/일이다. 일부 실시형태에서, 최적의 양은 약 0.01 내지 약 10mg/kg 체중/일이다. 일부 실시형태에서, 최적의 양은 약 2 내지 약 20mg/kg 체중/일이다. 일부 실시형태에서, 최적의 양은 약 2.5 내지 약 8mg/kg 체중/일이다. 또 다른 실시형태에서, 최적의 양은 약 0.8 내지 약 2.5mg/kg 체중/일이다.

[0245] 약제학적 조성물은 하나 이상의 단위 제형일 수 있다는 것이 상정된다. 따라서, 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 분할될 수 있다. 단위 제형은, 예를 들어 캡슐, 사체 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 적절한 수의 이들 중 임의의 패키징된 형태일 수 있다. 단위 제형은 대안적으로 패키지는 조성물의 별개의 양, 예컨대 패키징된 정제, 캡슐 또는 바이알 또는 앰플 내 분말을 함유하는 패키징된 제제일 수 있다. 단위 제형은, 예를 들어 약학 분야에 잘 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0246] 투약량은 1일 1회 또는 분할된 용량으로, 예컨대 1일 당 2 내지 4회로 주어질 수 있다는 것이 상정된다. 일부 실시형태에서, 용량은 전통적으로, 예를 들어, 허용되는 약제학적 실행을 사용하여 하나 이상의 비활성 또는 활성 성분을 지니도록, 투약량 단위 당 약 5 내지 약 250mg으로 조제됨으로써 경구 투약량으로 제형화된다.

[0247] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 동시에, 일제히, 순차적으로 또는 별개로 투여된다. 일부 이러한 실시형태에서, 다른 약제학적으로 활성인 화합물(들)은 다

음으로부터 선택된다:

- [0248] (i) 예를 들어, 아고멜라틴, 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 엘자소난, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 게피론, 이미프라민, 이프사피론, 마프로틸린, 미르타제프린, 노르트립틸린, 네파조돈, 파록세틴, 페넨진, 프로트립틸린, 라멜테온, 레복세틴, 로발조탄, 셀레길린, 세르트랄린, 시부트라민, 티오니속세틴, 트라닐사이프로마인, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정되는, 항우울제.
- [0249] (ii) 쿠에타핀 및 이의 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들); 및 아미설프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 다이벤자핀, 다이발프로엑스, 드로페리돌, 듀록세틴, 에스조피클론, 플루페나진, 할로페리돌, 이로페리돈, 라모트리진, 리티움, 록사핀, 메소리다진, 몰린돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 페라라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐뷰틸피페리딘, 피모자이드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 세르트인돌, 설피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 티오티센, 트라이플루오페라진, 트라이메토진, 발프로에이트, 발프로산, 조피클론, 조데핀, 지프라시돈 및 이들의 동등물 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정되는, 항정신병약.
- [0250] (iii) 알네스피론, 아자피론, 벤조다이아제핀, 바르비투레이트, 예컨대 아디나졸람, 알프라졸람, 발레제팜, 벤타제팜, 브로마제팜, 브로티졸람, 부스피론, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르다이아제폭사이드, 사이프라제팜, 다이아제팜, 다이펜하이드라민, 에스타졸람, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 포사제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 메프로바메이트, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 레클라제팜, 수리클론, 트라카줄레이트, 트레피팜, 테마제팜, 트라이아졸람, 울다제팜, 졸라제팜 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 불안 완화제.
- [0251] (iv) 예를 들어, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 발프로에이트, 라모트로진, 가바펜틴, 토피라메이트, 페니토인, 에톡숙시마이드 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 고려되는, 항경련제.
- [0252] (v) 예를 들어, 도네페질, 갈란타민, 메만틴, 리바스티그민, 타크린 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들)을 포함하는 것으로 상정된, 알츠하이머 치료제.
- [0253] (vi) 예를 들어, 레보도파, 카르비도파, 아만타딘, 프라미펙솔, 로피니롤, 페르글라이드, 카베르골린, 아포몰핀, 브로모크립틴, MAOB 저해제(예를 들어, 셀레진 및 라사길린), COMT 저해제(예를 들어, 엔타카폰 및 톨카폰), 알파-2 저해제, 항콜린제(예를 들어, 벤즈트로핀, 바이페리텐, 오르페나드린, 프로사이클리딘 및 트라이헥시페니딜), 도파민 재흡수 저해제, NMDA 길항제, 니코틴 효현제, 도파민 효현제, 및 신경 산화질소 신타제의 저해제 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 파킨슨병 치료제 및 작용제.
- [0254] (vii) 예를 들어, 압식시맙, 액티바제, 디수펜톤 나트륨, 시티콜린, 크로베네티, 데스모테플라세, 레피노탄, 트락소프로딜 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 뇌졸중 치료제.
- [0255] (viii) 예를 들어, 다라페나신, 다이사이클로민, 팔복세이트, 이미프라민, 데시프라민, 옥시뷰티닌, 프로피베린, 프로판테딘, 로발조탄, 솔리페나신, 알파조신, 독사조신, 테라조신, 톨테로딘 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 요실금 치료제.
- [0256] (ix) 예를 들어, 알로바르비탈, 알로니미드, 아모바르비탈, 벤족타민, 부타바르비탈, 캡퓨리드, 클로랄, 클로페리돈, 클로레테이트, 텍스클라몰, 에스타졸람, 에스조피클린, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 플루라제팜, 글루테티마이드, 할라제팜, 하이드록시진, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메타쿠아론, 미다플루르미다졸람, 니소바메이트, 파고클론, 펜토바르비탈, 페라라핀, 페노바르비탈, 프로포폴, 쿠아제팜, 라멜테온, 로레타마이드, 수프로클론, 테마제팜, 트라이아졸람, 트라이클로포스, 세코바르비탈, 잘레플론, 졸피렘, 조피클론 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 불면증 치료제.
- [0257] (x) 예를 들어, 카바마제핀, 다이발프로엑스, 가바펜틴, 라모트라이진, 리티움, 올란자핀, 쿠에티아핀, 발프로에이트, 발프로산, 베라파밀 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나

이상을 포함하는 것으로 상정된, 기분 안정제.

- [0258] (xi) 예를 들어, 오를리스타트, 시부트라민, 리모나반트 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들)과 같은 비만을 치료하기 위한 의학.
- [0259] (xii) 예를 들어, 암페타민, 메탐페타민, 텍스트로암페타민, 아토목세틴, 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트, 모다피닐 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, ADHD를 치료하기 위한 작용제.
- [0260] (xiii) 예를 들어, 니코틴 대체 치료제(예를 들어, 껌, 패치 및 비강 스프레이); 니코틴 수용체 효현제, 부분적 효현제 및 길항제(예를 들어, 바레니클린); 아콤포프로세이트; 부프로피온; 클로니딘; 다이설파람; 메타돈; 날록손; 날트렉손; 및 이들의 동등물 및 약제학적으로 활성인 이성질체(들) 및 대사산물(들) 중 하나 이상을 포함하는 것으로 상정된, 약물남용 장애, 의존증 및 금단을 치료하기 위해 사용되는 작용제.
- [0261] 일부 실시형태에서, 다른 약제학적으로 활성인 성분(들)은 비전형적 항정신병제를 포함한다. 비전형적 항정신병제는, 예를 들어, 올란자핀(자이프렉사(Zyprexa)로서 시판됨), 아리피프라졸(아빌리파이(Abilify)로서 시판됨), 리스페리돈(리스페달(Risperdal)로서 시판됨), 쿠에티아핀(세로쿠엘(Seroquel)로서 시판됨), 클로자핀(클로자릴(Clozaril)로서 시판됨), 지프라시돈(게오돈(Geodon)으로서 시판됨) 및 올란자핀/플루옥세틴(심브리악스(Symbyax)로서 시판됨)을 포함한다.
- [0262] 일부 실시형태에서, 다른 약제학적으로 활성인 성분(들)은 선택적 세로토닌 저해제(또는 "세로토닌-특이적 재흡수 저해제" 또는 SSRI")를 포함한다. 이러한 작용제는, 예를 들어, 플루옥세틴(예를 들어, 프로작(Prozac)으로서 시판됨), 파록세틴(예를 들어, 파실(Paxil)로서 시판됨), 시탈로프람(예를 들어, 셀렉사(Celexa)로서 시판됨), 다록세틴, 메세브린, 엑시탈로프람(예를 들어, 렉사프로(Lexapro)로서 시판됨), 플루복사민(예를 들어, 루복스(Luvox)로서 시판됨), 지멜리딘(예를 들어, 젤미드(Zelmid)로서 시판됨) 및 세르트랄린(예를 들어, 졸로프트(Zoloft)로서 시판됨)을 포함한다.
- [0263] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 방사선요법과의 병용요법의 부분으로서 투여된다.
- [0264] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염은 화학요법과의 병용요법으로서 투여된다. 이러한 화학요법은 다음 범주의 항종양제 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0265] (i) 예를 들어, 알킬화제, 예컨대 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 사이클로포스파마이드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라마이드, 및 니트로소유레아; 항대사물질, 예컨대 겐시타빈 및 항엽산(예를 들어, 플루오로피리미딘(5-플루오로유라실 및 테가푸르와 유사), 알티트렉세드, 메토트렉세이트, 사이토신 아라비노사이드 및 하이드록시유레아); 항종양 항생제, 예컨대 안트라사이클린(예를 들어, 아드리마마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미노마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제, 예컨대 빈카알칼로이드(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 빈오렐빈), 탁소이드(예를 들어, 탁솔 및 탁소텔) 및 폴로키나제 저해제; 및 토포아이스오머라제 저해제, 예컨대 에피도도필로톡신(예를 들어, 에토포사이드 및 테니포사이드), 암사크린, 토포테칸 및 캄토테신을 포함하는 것으로 상정된 항증식성/항종양성 약물.
- [0266] (ii) 예를 들어, 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 팔록시펜, 드록소시펜 및 요오도옥시펜; 항안드로겐, 예컨대 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드 및 사이프로테론 아세테이트; LHRH 길항제; LHRH 효현제, 예컨대 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린; 프로게스토겐, 예컨대 메게스트롤 아세테이트; 아로마타제 저해제, 예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄; 및 5 α -환원효소 저해제, 예컨대 피나스테라이드를 포함하는 것으로 상정된, 세포분열저지제.
- [0267] (iii) 예를 들어, c-Src 키나제 패밀리에 대한 저해제, 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530, 국제 특허 출원 공개 W001/94341호), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복시아마이드(다사티닙, BMS-354825, 문헌[J. Med. Chem., vol. 47, pp. 6658-6661 (2004)]), 및 보수티닙(SKI-606); 메탈로프로테이나제 저해제, 예컨대 마리마스타트; 유로키나신 플라스미노겐 활성제 수용체 기능의 저해제; 및 헤파라나제에 대한 항체를 포함하는 것으로 상정된 항-침습제.
- [0268] (iv) 예를 들어, 성장 인자 항체; 성장 인자 수용체 항체, 예컨대, 항-erbB2 항체 트라스투주맙(헤르셉틴(Herceptin)(상표명)), 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항-erbB1 항체 세록시맙(에르비투스(Erbix), C225), 및 문

헌[Stern *et al.*, *Critical reviews in oncology/haematology*, vol. 54, pp. 11-29 (2005)]에 의해 개시되는 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체; 타이로신 키나제 저해제, 예컨대 상피 성장 인자 패밀리의 저해제(예를 들어, EGFR 패밀리의 타이로신 키나제 저해제, 예컨대 *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-몰폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(게피티닙, ZD1839), *N*-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에를로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도아크릴아미도-*N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-몰폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033)) 및 erbB2 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리의 저해제; 인슐린 성장 인자 패밀리의 저해제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 저해제, 예컨대 이미티닙 및 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나제의 저해제, 예컨대 Ras/Raf 신호전달 저해제(예를 들어, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제, 예를 들어, 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파르닙(R115777) 및 로나파르닙(SCH66336)); MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달의 저해제; c-키트 저해제; ab1 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제; P1t3 키나제 저해제; CSF-1R 키나제 저해제; IGF 수용체(인슐린-유사 성장 인자) 키나제 저해제; 오로라 키나제 저해제, 예컨대 AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459; 및 사이클린 의존성 키나제 저해제, 예컨대 CDK2 및 CDK4 저해제를 포함하는 것으로 상정되는 성장인자 기능의 저해제.

[0269] (v) 예를 들어, 혈관내피세포 성장 인자의 효과를 저해하는 것, 예컨대 항-혈관 내피세포 성장인자 항체 베바시주맵(아바스틴(Avastin)(상표명)) 및 VEGF 수용체 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 반데타닙(ZD6474), 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171, 국제특허출원 WO 00/47212호의 실시예 240); 국제특허출원 공개 WO97/22596호, WO 97/30035호, WO 97/32856호 및 WO 98/13354호에 개시된 화합물; 및 다른 메커니즘에 의해 작용하는 화합물, 예컨대 리노마이드, 인테그린 avb3 기능의 저해제 및 엔지오스타틴을 포함하는 것으로 상정된 혈관형성억제제.

[0270] (vi) 예를 들어, 콤프레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 공개 WO 99/02166호, WO 00/40529호, WO 00/41669호, WO 01/92224호, WO 02/04434호, 및 WO 02/08213호에 개시된 화합물을 포함하는 것으로 상정된 혈관손상제.

[0271] (vii) 예를 들어, 지보텐탄(ZD4054) 및 아트라센탄을 포함하는 것으로 상정된 엔도셀린 수용체 길항제.

[0272] (viii) 예를 들어, 상기 열거한 표적과 관련된 것, 예컨대 ISIS 2503(항-ras 안티센스)를 포함하는 것으로 상정된 안티센스 치료제.

[0273] (ix) 예를 들어, 비정상 유전자를 대체하기 위한 접근, 예컨대 비정상 p53, BRCA1 또는 BRCA2; GDEPT(유전자-관련 효소 프로드러그 요법) 접근, 예컨대 사이토신 탈아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 나이트로환원효소를 이용하는 것; 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내약성을 증가시키기 위한 접근, 예컨대 다제내성 유전자 요법을 포함하는 것으로 상정되는 유전자 요법 접근.

[0274] (x) 예를 들어, 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체밖 및 생체내 접근, 예컨대 사이토카인에 의한 형질감염(예를 들어, 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 집락 자극인자); T-세포 아네르기(anergy)를 감소시키기 위한 접근; 형질감염된 면역세포, 예컨대 사이토카인-형질감염 수지상 세포를 이용하는 접근; 사이토카인-형질감염 세포주를 이용하는 접근; 및 항-유전자형 항체를 이용하는 접근을 포함하는 것으로 상정된 면역요법 접근.

[0275] 또한 본 발명의 화합물 또는 염은 일반적 마취 또는 모니터링된 마취 치료 동안 사용을 위한 진통제로서 유용할 수 있다는 것이 상정된다. 상이한 특성을 지니는 작용제의 병용은 종종 마취 상태를 유지하는데 필요한 효과(예를 들어, 기억상실, 통각상실증, 근육이완 및 진정제)의 균형을 달성하기 위해 사용된다. 이러한 병용은, 예를 들어, 하나 이상의 흡입 마취제, 수면제, 불안 완화제, 신경근육차단제 및/또는 오피오이드를 포함할 수 있다.

[0276] 병용 요법이 사용되는 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 염의 양 및 다른 약제학적 활성제(들)의 양은 병용될 때 동물 환자에서 표적화된 장애를 치료하기 위한 치료적 유효량이다. 이와 관련하여, 병용되는 양은 그들이 병용될 때 장애의 증상 또는 다른 유해한 효과를 감소시키거나 또는 완전히 완화하거나; 장애를 치유하거나; 장애의 진행을 반전시키거나, 완전히 중단시키거나 또는 늦추거나; 장애가 악화된 위험을 감소시키거나; 또는 장애 개시의 위험을 지연 또는 감소시키는데 충분한 "치료적 유효량"이다. 전형적으로 이러한 양은, 예를 들어 본 발명의 화합물 또는 염에 대해 본 특허에 기재된 투약량 범위 및 다른 약제학적 활성 화합물(들)의 승인 또는 달리 공개된 투약량 범위(들)로 출발함으로써 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0277] 병용 요법에서 사용될 때, 본 발명의 화합물 또는 염 및 다른 활성 성분은 단일 조성물, 완전히 별개의 조성물 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다. 또한 활성 성분은 동시에, 일제히, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수

있다는 것이 고려된다. 병용 요법의 특정 조성물(들) 및 투약 빈도(들)는, 예를 들어 투여 경로, 치료될 병태, 환자의 중, 단일 조성물로 병용될 때 활성 성분 간의 임의의 잠재적 상호작용, 활성 성분이 동물 환자에게 투여될 때 활성 성분간의 임의의 상호작용 및 의사(인간 환자에 대해), 수의사(비-인간 환자에 대해) 및 당업자에게 공지된 다양한 다른 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0278] 본 발명은 또한, 부분적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 키트는 추가로 하나 이상의 추가적인 성분, 예를 들어: (a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 투여하기 위한 장치; (b) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 투여하기 위한 설명서; (c) 담체, 희석제 또는 부형제(예를 들어, 재현탁제); 및 (d) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염으로서 동일 및/또는 상이한 투약 형태일 수 있는 추가적인 활성 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서 (특히, 키트가 동물 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 투여하는데 사용하는 것으로 의도될 때), 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0279] 실시예

[0280] 다음의 실시예는 단지 본 발명의 실시형태의 예시이며, 임의의 방법으로 본 개시내용의 나머지를 제한하지 않는다.

[0281] 다음의 실시예에서의 일부 예에서, 화합물 구조는 화합물 명칭과 관련된다. 일반적으로, 이러한 명칭은 ISIS/드로우(Draw), 켐드로우(ChemDraw) 9.0.7, ISIS/드로우 2.5SP4, 또는 켐드로우 11.0.2 내에서 오토놈(AutoNom) 2000을 이용하여 구조로부터 만들었다. 오토놈(자동 명명) 및 켐드로우는 버튼을 누를 때 그려진 구조에 대한 합성 IUPAC(국제순수응용화학연합) 화학명을 지정하는 프로그램을 수용한다. 그러나, 일부 예에서, 화학명은 IUPAC 명명 관례에 대한 준수를 보장하기 위해 수동으로 수정하였다. 화합물에 대한 구조와 명칭 간의 임의의 차이가 있다면, 달리 문맥에서 표시되지 않는 한 화합물은 구조에 의해 동정되어야 한다.

[0282] **화합물 제조**

[0283] 이하의 실시예 1 내지 47은 다양한 상이한 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조를 위한 중간체의 제조를 예시한다. 이들 실시예를 단독으로 또는 당업계의 일반적 지식과 조합하여 읽은 후에 유기 합성의 당업자는 본 발명에 의해 포함된 임의의 화합물의 제조방법을 적합하게 하고 적용할 수 있는 것을 예상한다. 당업계의 일반적 지식은, 예를 들어 하기를 포함한다:

[0284] A) 예를 들어, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999)]에 기재되어 있는 보호기 및 적합한 보호기의 예를 사용하는 것에 대한 통상적인 절차.

[0285] B) 다양한 유기 합성 반응을 논의하는 문헌은, 예를 들어, 문헌[*Advanced Organic Chemistry, March 4th ed*, McGraw Hill (1992); 및 *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994)]과 같은 유기 화학 교재를 포함한다. 그들은 또한, 예를 들어, 문헌[R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York (1999); F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., Plenum Press: New York (1984); L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L. A. Paquette, Ed., *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley: New York (1994); A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel, Eds., *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B.M. Trost; I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A.R. Katritzky, CW. Rees Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A.R. Katritzky; CW. Rees, E.F.V. Scriven, Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds., *Comprehensive Medicinal Chemistry*: Pergamon Press: Oxford, UK (1990)]을 포함한다. 추가로, 합성 방법 및 관련된 주제의 반복적 검토는 문헌[*Organic Reactions*, John Wiley: New York; *Organic Syntheses*; John Wiley: New York; *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley: New York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley: New York; *Annual Reports in Organic Synthesis*, Academic Press: San Diego CA; 및 *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme: Stuttgart, Germany]을 포함한다.

[0286] C) 복소환식 화학을 논의하는 참고문헌은, 예를 들어, 문헌[*Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 3rd ed., Chapman and Hall, p. 189-225 (1995); 및 *Heterocyclic Chemistry*, T.L. Gilchrist,

2nd ed. Longman Scientific and Technical, p. 248-282 (1992)]을 포함한다.

[0287] D) CAS 온라인 또는 사이파인더(SciFinder)를 이용하여 검색할 수 있는 화학 요약(Chemical Abstracts); 및 스팟파이어(SpotFire)를 이용하여 검색할 수 있는 문헌[Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein)]을 포함하는 합성 전환의 데이터베이스.

[0288] 다음의 화합물 제조예에서 모든 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에 기재되어 있다. 공기 및 수분 민감성 액체 및 용액은 주사기 또는 캐놀라를 통해 전달하고, 고무 설템을 통해 반응 용기 내로 도입한다. 상업적 등급 시약 및 용매를 추가 정제없이 사용하였다. 용어 "감압 하의 농도" 및 "감압 하에 증발된" 또는 "진공 하에 농축된"은 대략 15mmHg에서 부치(Buchi) 회전 증발기의 사용을 지칭한다.

[0289] 마이크로파 가열을 권장되는 마이크로파관 내 표시 온도에서 CEM 디스커버 랩메이트(CEM Discover LabMate) 상에서 또는 바이오티지 이니시에이터 시스템(Biotage Initiator System) 상에서 수행하였다.

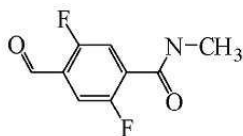
[0290] 32 내지 63 마이크론, 60Å, 실리카겔 사전충전 카트리지(바이오티지(Biotage) 또는 ISCO 시스템 상에서), 또는 유리 칼럼 및 공기압을 이용하여 칼럼 크로마토그래피(플래쉬 크로마토그래피)를 수행하였다. 예를 들어, 워터스 엑스-브릿지 분취(Waters X-bridge Prep) C₁₈ OBD(칼럼 크기: 30 X 50mm; 입자 크기: 5mm; 이동상 A: 물 10 mM NH₄HCO₃(pH 10) 또는 0.1% TFA를 지니는 물; 및 이동상 B: MeCN)를 이용하여 분취 HPLC 또는 LCMS(고 pH 또는 저 pH)를 수행하였다. 초임계 유체 크로마토그래피(Supercritical-fluid 크로마토그래피: SFC)를 정상상 카이랄셀(ChiralCel) OD-H 또는 OJ-H 칼럼 또는 카이랄팩(ChiralPak) AS-H 또는 AD-H 또는 IC 칼럼(칼럼 크기: 10 x 250mm; 입자 크기: 5mm; 유속: 10ml/분) 또는 카이랄팩 IA 또는 룩스 셀룰로스(Lux Cellulose)-2 또는 룩스 아틸로스-2(칼럼 크기: 4.6 x 250mm; 입자 크기: 5mm; 유속: 3.5ml/분); 용리액: MeOH 또는 *i*-PrOH 또는 EtOH와 함께 CO₂ + 0.1% 다이메틸에틸아민(DMEA) 또는 1:1 아이소프로판올:아세트나이트릴 + 개질제로서 0.1% DMEA; 온도: 35℃; 역압: 100 Bar; 및 파장 215 내지 254nm에서 UV 검출을 이용하는 메틀러 톨레도사(Mettler Toledo)제의 미니그램 SFC(MiniGram SFC)을 이용하여 수행하였다.

[0291] 양이온 또는 음이온 방식으로 작동되는 전기분무 이온 공급원(ES)을 구비한 단일-쿼드(Single-Quad) 질량 분석계 또는 양이온 및 음이온 방식에서 작동하는 대기압 화학물질 이온화(APCI) 이온 공급원으로 구성된 트리플-쿼드(Triple-Quad) 질량 분석계를 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. 0.3초의 스캔시간과 함께 *m/z* 100 내지 1000으로 질량 스펙트럼을 스캔하였다.

[0292] 300MHz, 400MHz에서 배리언(Varian) NMR 분광기 상에서 또는 대안적으로 500MHz에서 브루커 어반스(Bruker Avance) 500 NMR 분광기 상에서 ¹H NMR 스펙트럼을 기록하였다.

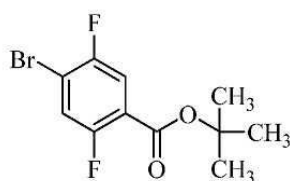
[0293] 달리 구체화되지 않는 한, 조박스(Zorbax) C-18 칼럼(칼럼 크기: 30 x 4.6mm; 입자 크기: 1.8μm, 구매: 4.5분에 5 내지 95% B; 유속: 3.5ml/분; 온도: 70℃, 용리액 A: H₂O 중의 0.05% TFA; 및 용리액 B: CH₃CN 중의 0.05% TFA)를 이용하는 애질런트(Agilent) MSD-TOF 질량 분석계 및 애질런트 1100 다이오드 어레이 검출기를 지니는 애질런트 1100 HPLC 상에서 HRMS 분석을 수행하였다.

[0294] 실시예 1. 2,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드의 제조.



[0295]

[0296] 부분 A. *tert*-부틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트.



[0297]

[0298] *n*-부틸마그네슘 클로라이드 용액(THF 중의 2M)(19.9ml, 39.7mmol)을 -10℃에서 무수 톨루엔(40ml) 중의 *n*-부틸리

탐의 용액(헥산 중의 2.5M)(31.8ml, 79.4mmol)에 첨가하였다. -5℃ 미만의 내부 온도를 유지하기 위해 첨가 속도를 조절하였다. 얻어진 혼합물을 -10℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 건조 톨루엔(80ml) 중의 1,4-다이브로모-2,5-다이플루오로벤젠(25.4g, 93.4mmol)의 용액을 -5℃ 미만의 내부 온도를 유지하기 위한 속도로 첨가하였다. 이후에, 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 다음에, 톨루엔(40ml) 중의 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트의 용액(25.9g, 0.12mol)을 -5℃ 미만의 내부 온도를 유지하기 위한 속도로 첨가하였다. 이어서 혼합물을 2.5시간의 기간에 걸쳐 -10℃ 내지 10℃로 점진적으로 가온시켰다. 이어서, 시트르산(175ml)의 10% 수용액을 첨가하고 나서, 상을 분리시켰다. 유기층을 시트르산의 10% 수용액(175ml)으로 세척하고 나서, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트를 제공하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

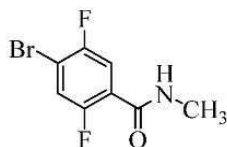
[0299] **부분 B. 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산.**



[0300]

[0301] 트라이플루오로메탄설폰산(125ml)을 0℃에서 다이클로로메탄(125ml) 중의 *tert*-부틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트(27.4g, 93.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 반-포화된 염수(100ml)를 잔사에 첨가하고 나서, 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다(2 x 90ml). 유기층을 합하고 나서, 생성물을 수산화나트륨의 1N 수용액으로 추출하였다(1 x 90ml 및 1 x 50ml). 이어서, 합한 수층을 3 N 염산 수용액(80ml)을 이용하여 산성화하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다(3 x 100ml). 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 고체로서 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(13.1g, 59%)을 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78 (dd, *J* = 8.63, 6.23 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 9.72, 5.58 Hz, 1 H), 13.72 (br s, 1 H).

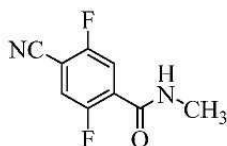
[0302] **부분 C. 4-브로모-2,5-다이플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드.**



[0303]

[0304] 메틸아민 하이드로클로라이드(3.7g, 54.9mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(5.99g, 44.3mmol)을 *N,N*-다이메틸폼아마이드(70ml) 중의 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(10g, 42.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 0℃에서 트라이에틸아민(8.8ml, 63.3mmol) 및 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*-에틸카바다이미드 하이드로클로라이드(10.5g, 54.9mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 이어서, 물(140ml)을 첨가하고 나서, 생성물을 EtOAc로 추출하였다(3 x 100ml). 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 10 내지 60% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서 4-브로모-2,5-다이플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드(9.97g, 95%)를 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.03 (d, *J* = 4.73 Hz, 3 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 10.37, 5.23 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 8.65, 6.69 Hz, 1H).

[0305] **부분 D. 4-사이아노-2,5-다이플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드.**

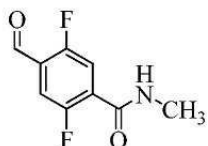


[0306]

[0307] 사이안화아연(2.81g, 23.9mmol), 아연가루(0.26g, 3.99mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(0.73g, 0.80mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센(0.88g, 1.60mmol) 및 아세트산나트륨(0.13g, 1.60mmol)을 *N,N*-다이메틸폼아마이드(150ml) 중의 4-브로모-2,5-다이플루오로-*N*-메틸벤즈아마이드(9.97g, 39.9mmol) 용액에 첨가하

였다. N₂를 얻어진 혼합물 내로 5분 동안 버블링시키고, 이어서, 100℃에서 2시간의 기간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, EtOAc(150ml)로 희석시켰다. 혼합물을 규조토 패드 상에서 여과시키고, 이를 후속적으로 EtOAc로 린스하였다(2 x 25ml). 여과액을 물(300ml)로 세척하고 나서, 수층을 EtOAc로 역추출하고(2 x 50ml) 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 헥산 중의 10 내지 50% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서 4-사이아노-2,5-다이플루오로-N-메틸벤즈아마이드(6.95g, 미량의 N,N-다이메틸폼아마이드를 함유)를 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.05 (d, J = 4.81 Hz, 3 H), 6.78 (br s, 1 H), 7.43 (dd, J = 10.00, 4.78 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.79, 5.85 Hz, 1 H).

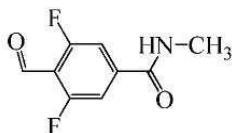
[0308] **부분 E. 2,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드의 제조.**



[0309]

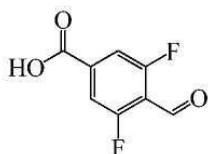
[0310] 레이니니켈(수 중에서 50%)(6.38g)을 폼산(94ml) 및 물(32ml) 중의 4-사이아노-2,5-다이플루오로-N-메틸벤즈아마이드의 용액(6.95g, 35.4mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 교반시키고, 이어서, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 메탄올(140ml)로 희석시켰다. 실리카겔을 첨가하고 나서, 슬러리를 0.25시간 동안 격렬하게 교반시키고, 이어서, 규조토 패드 상에서 여과시켰다. 패드를 메탄올로 린스하고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 10 내지 60% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 연한 황색 고체로서 2,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드(5.25g, 74%)를 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (d, J = 4.84 Hz, 3 H), 6.83 (br s, 1 H), 7.62 (dd, J = 10.84, 5.20 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 10.27, 5.62 Hz, 1 H), 10.34 (d, J = 2.98 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 200.09 [M+H]⁺.

[0311] **실시예 2. 3,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드의 제조.**



[0312]

[0313] **부분 A. 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조산의 제조.**



[0314]

[0315] 2-메틸테트라하이드로퓨란(4.35 l) 중의 3,5-다이플루오로벤조산(291g, 1.84mol)의 용액에 실온에서 TMEDA(604ml, 4.03mol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이후에, n-BuLi(헥산 중의 2.5M)(1.77 l, 4.43mol)을 혼합물의 온도가 -65℃ 미만에서 남아있는 동안 적가하였다. 이어서 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 무수 MeOCHO(239ml, 3.88mol)를 온도가 -65℃ 미만에서 유지되는 속도로 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 가온시키고, 이어서, 실온을 유지하는 한편 18시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고 나서, 과량의 6M 수성 HCl(2.2 l, 13.2mol)로 킁칭시켰다. 이어서, 상을 분리시키고, 수층을 2-메틸테트라하이드로퓨란으로 3회 추출하였다(3 x 500ml). 합한 유기상을 포화 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(350ml) 중에서 환류 하에 용해시키고 나서, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 헥산(480ml)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 -15℃로 추가로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 헥산으로 린스하고, 기계적 진공 하에 건조시켜 고체로서 표제 화합물(122g, 35%)을 형성하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.70 (m, 2 H), 10.23 (s, 1 H); MS

m/z (ESI) 187.17 $[M+H]^+$.

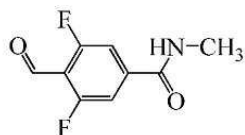
[0316] **부분 B. 메틸 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조에이트의 제조.**



[0317]

[0318] K_2CO_3 (14g, 0.10mol) 및 CH_3I (4.6ml, 74.5mmol)를 DMF (135ml) 중의 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조산의 용액 (12.6g, 67.7mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서, 물 (200ml)을 첨가하고 나서, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 150ml). 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (핵산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 오일로서 메틸 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조에이트 (6g, 44%)를 형성하고, 그대로 두어서 고형화시켰다. 고체를 핵산 중에서 분쇄하고, 여과 후, 진공에서 건조시켜 고체로서 순수한 메틸 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조에이트 (4.5g, 33%)를 형성하였다. 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.97 (s, 3 H), 7.62-7.68 (m, 2 H), 10.39 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 201.30 $[M+H]^+$.

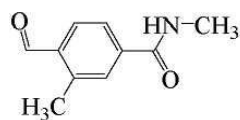
[0319] **부분 C. 3,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드의 제조.**



[0320]

[0321] 다이클로로메탄 (1.5 l) 및 N,N-다이메틸폼아마이드 (2.0g, 27mmol) 중의 3,5-다이플루오로-4-폼일벤조산 (120g, 645mmol)의 빙냉 용액에 혼합물의 내부온도가 10℃를 초과하지 않는 속도로 염화옥살릴 (90g, 709mmol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반시키고 나서, 실온으로 가온시키고, 추가 1.5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 용액을 0℃로 냉각시키고, 수성 메틸아민 (40%, 168ml, 1.94mol)을 혼합물의 내부 온도가 7℃를 초과하지 않는 속도로 적가하였다. 이후에, 혼합물을 수성 HCl (2M, 335ml, 670mmol)로 퀀칭시키고 나서, 실온으로 가온시킨다. 유기층을 분리시키고 나서, 염수 (500ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔여 고체를 MTBE (500ml) 중에서 취하고 나서, 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 환류로 가열하고, 실온으로 냉각시키고 나서, 18시간 동안 교반시켰다. 이후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여과 후, 펜탄으로 린스하고, 진공 하에 건조시켜 고체로서 표제 화합물 (103g, 80%)을 형성하였다. 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.03 (d, J = 4.86 Hz, 3 H), 6.37 (br s, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 10.36 (s, 1 H); MS m/z 200.06 $[M+H]^+$ (ESI).

[0322] **실시예 3. 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.**

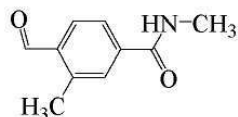


[0323]

[0324] 4-브로모-3-메틸벤조산 (10g, 46.5mmol)을 건조 THF (400ml) 중에서 현탁시키고 나서, N_2 로 퍼지하고, 0℃로 냉각시켰다. NaH (오일 중의 60%) (1.95g, 48.8mmol)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 이후에, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, *tert*-뷰틸리튬 (펜탄 중의 1.7M, 64ml, 97.7mmol)을 내부 온도가 -74℃ 미만에서 유지되는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 건조 DMF (7.2ml, 93mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 실온으로 가온시켰다. 1.5시간 후에, 혼합물이 산성 pH를 가질 때까지 과량의 염기를 1M HCl 수용액을 사용하여 퀀칭시켰다. 이어서 혼합물을 EtOAc로 추출하고 (3 x 200ml), 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 4-폼일-3-메틸 벤조산을 얻었다. 산을 DMF (30ml) 중에서 용해시키고 나서, $MeNH_2 \cdot HCl$ (4.08g, 60.5mmol) 및 HOBt (6.91g, 51.2mmol)를

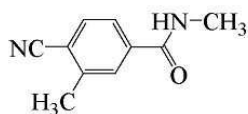
첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서, Et₃N(26ml, 0.19mol)을 첨가한 후에, EDC-HCl(11.6g, 60.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서, 실리카겔 패드 상에서 여과시키고 나서, 이를 후속적으로 EtOAc로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc 1:1 내지 1:2)에 의해 정제하여 고체로서 표제 화합물(4.5g, 55%)을 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 6.12 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

[0325] 실시예 4. 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 대안의 제조.



[0326]

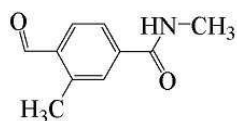
[0327] 부분 A. 4-사이아노-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



[0328]

[0329] 4-브로모-N-에틸-3-메틸벤즈아마이드(3.76g, 16.5mmol, 다음의 참고문헌[Oxford, A. W.; et al EP 533266 (1993)]에 따라 합성할 수 있음), K₄[Fe(CN)₆]-3H₂O (2.09g, 4.94mmol), Na₂CO₃(1.05g, 9.89mmol), Pd(OAc)₂(75mg, 0.33mmol), 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(74mg, 0.66mmol) 및 DMA(20ml)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 126 내지 130℃에서 7.5시간 동안 유지하였다. 이후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, EtOAc로 희석시키고, 20분 동안 교반시키고 나서, 규조토를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사(5.52g)를 Et₂O(5ml) 및 헥산(10ml)의 혼합물에 교반시켰다. 이후에, 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, Et₂O로 세척하여 표제 화합물(2.53g)을 형성하였다. 모액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 Et₂O(2ml) 및 헥산(4ml)의 혼합물 중에서 교반시켜 고체로서 추가적인 양의 화합물(0.265g)을 형성하였다. 배치를 둘 다 합하였다(2.80g, 97%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.59 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 6.17 (br s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

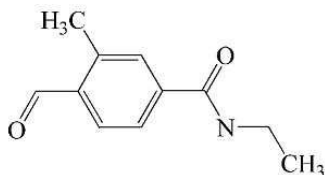
[0330] 부분 B. 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



[0331]

[0332] 75% 폼산(40ml) 중의 레이니 니켈 2800(등록상표)(습식, 2.02g)의 혼합물에 4-사이아노-N,3-다이메틸벤즈아마이드(1.94g, 11.1mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 유지한 다음, 냉각시키고, 규조토를 통해 여과시키고 나서, EtOAc 및 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(EtOAc 100%)에 의해 정제하여 고체로서 표제 화합물(1.94g, 69%)을 얻었다.

[0333] 실시예 5. N-에틸-4-폼일-3-메틸벤즈아마이드의 제조

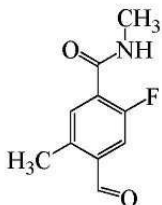


[0334]

[0335] 에탄아민(0.041g, 0.91mmol)을 N₂ 하에 THF(10ml) 중의 4-폼일-3-메틸벤조산(0.15g, 0.91mmol)에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 30분 동안 교반시키고, 이어서 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰폴린-4-이염

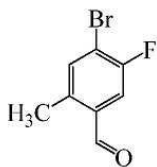
(0.243g, 1.01mmol)을 첨가하고 나서, 현탁액을 추가 18시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 EtOAc(20ml) 중에 용해시키고, 물과 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂ 중의 MeOH의 0 내지 10% 구배로 용리하는 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 10 내지 20%의 불순물을 함유하는 *N*-에틸-4-폼일-3-메틸벤즈아마이드 (0.206g)를 수득하였다. 추가 정제 없이 재료를 사용하였다. C₁₁H₁₄NO₂ [M+H]⁺에 대한 LCMS(ES+) *m/z* 계산치 192.23, 실측치 192.27

[0336] 실시예 6. 2-플루오로-4-폼일-N,5-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



[0337]

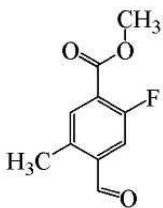
[0338] 부분 B. 부분 A. 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤즈알데하이드의 제조.



[0339]

[0340] Et₂O(15ml) 중의 5-브로모-4-플루오로-2-요오도톨루엔(5g, 15.9mmol)의 용액을, 혼합물의 온도가 -95℃ 미만에서 유지되는 동안 Et₂O(10ml) 중의 n-BuLi(헥산 중의 2.5M)(7.3ml, 15.9mmol)의 용액에 -100℃에서 적가하였다. 15분 후에, 무수 DMF(1.35ml, 17.5mmol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -100℃ 내지 실온으로 2.5 시간에 걸쳐 교반시키면서 가온시켰다. 이후에, 1 N HCl(50ml) 수용액을 첨가하여 pH를 1로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(2 x 50ml). 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제하여 고체로서 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤즈알데하이드(2.9g, 84%)를 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 2.63 (s, 3 H), 7.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 10.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H).

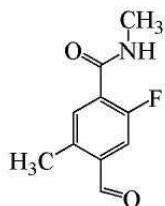
[0341] 부분 B. 메틸 2-플루오로-4-폼일-5-메틸 벤조에이트의 제조.



[0342]

[0343] Et₃N(3.5ml, 25mmol)을 DMF(20ml) 및 MeOH(20ml) 중의 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-벤즈알데하이드(1.08g, 5.00mmol)의 용액에 첨가하였다. CO를 얻어진 용액을 통해 10분 동안 버블링 시키고, 이어서 PdCl₂(Ph₃P)₂(0.35g, 0.50mmol)를 첨가하였다. 이후에, CO를 용액을 통해 추가 10분 동안 버블링시키고, 이어서, 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 CO 분위기 하에 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(100ml)로 희석시키고 나서, NaHCO₃(30ml)의 포화 수용액으로 세척하고, 염수(30ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헥산 중의 10 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 고체로서 표제 화합물(0.403g, 41%)을 형성하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.67 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.57 (d, *J* = 10.4Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 10.29 (d, *J* = 1.6Hz, 1H).

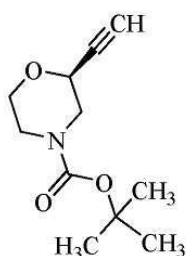
[0344] 부분 C. 2-플루오로-4-폼일-N,5-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



[0345]

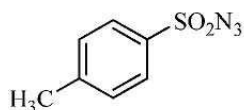
[0346] DMF(5ml) 중의 메틸 2-플루오로-4-폼일-5-메틸벤조에이트(0.35g, 1.65mmol) 및 물(4.96ml, 57.64mmol) 중의 메탄아민 40중량%의 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 에틸 아세테이트(40 내지 100%) 및 헵탄의 혼합물로 용리시키는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서 2-플루오로-4-폼일-N,5-다이메틸벤즈아마이드(0.297g, 92%)를 제공하였다. MS m/z (ESI)195.91 [M+H]⁺.

[0347] 실시예 7. (S)-tert-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트의 제조.



[0348]

[0349] 부분 A. 토실 아자이드의 제조.

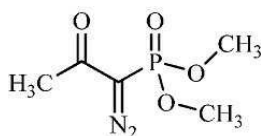


[0350]

[0351] 물(100ml) 중의 아자이드화 나트륨(37.5g, 0.577mol)의 용액에 20℃에서 에탄올(200ml)을 첨가하였다. 이 용액에 에탄올(500ml) 중의 염화토실(100.0g, 0.525mol)의 따뜻한 용액을 10분에 걸쳐 (40-45℃) 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 20 내지 25℃에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 에탄올을 감압 하에 증발시키고 나서, 잔사를 물(600ml) 중에서 취하였다. 유성의 생성물을 분리하고 나서, 수층을 다이클로로메탄(150ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고 나서(2 x 100ml), 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에 증발시켜 오일로서 아자이드화 토실(98.0g, 95% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.49 (s, 3 H), 7.43 (d, *J* = 8.30 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.30 Hz, 2 H).

[0352] 참고문헌: [Org. Synth. Coll. Vol. V, p 179].

[0353] 부분 B. 다이메틸(1-다이하조-2-옥소프로필)포스포네이트의 제조

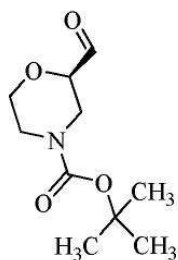


[0354]

[0355] 아세트나이트릴(920ml) 중의 다이메틸(2-옥소프로필)포스포네이트(91.7g, 0.552mol)의 용액에 탄산칼륨(91.6g, 0.662mol)을 첨가하였다. 현탁액을 40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 아세트나이트릴(460ml) 중의 아자이드화토실(114.4g, 0.58mol)의 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안 온도를 18℃ 내지 24℃로 유지하였다. 얻어진 혼합물을 추가 2시간 동안 20 내지 25℃에서 교반시키고 나서, 규조토를 거쳐서 여과시켰다. 필터 케이크를 아세트나이트릴로 린스하고 나서(2x100ml) 합한 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카, 에틸 아세테이트/헵탄의 혼합물로 용리)에 의해 정제하여 오일로서 다이메틸(1-다이하조-2-옥소프로

필)포스포네이트(90.5g, 85%)를 수득하였다. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.85 (s, 3H).

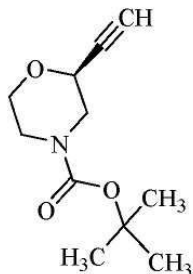
[0356] **부분 C. *tert*-부틸 (2R)-2-폼일몰폴린-4-카복실레이트의 제조.**



[0357]

[0358] 물(0.5M, 84ml, 0.04mol) 및 다이클로로메탄(910ml) 중의 *tert*-부틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)몰폴린-4-카복실레이트(91.0g, 0.418mol), TEMPO(0.654g, 0.004mol), 브로민화나트륨의 용액을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 차아염소산나트륨의 용액(1.66M, 308ml, 0.52mol)의 pH를 탄산수소나트륨(21g, 0.21mol)의 첨가에 의해 pH=9.3으로 조절하고 나서, 얻어진 용액을 30분에 걸쳐 얻어진 혼합물에 적가하였다. 온도를 냉각을 위해 빙욕을 사용하여 첨가 동안 0 내지 5℃로 유지하였다. 이어서, 2상 혼합물을 추가 30분 동안 0 내지 5℃에서 교반시켰다. 온도를 20℃로 조절하고 나서, 물(450ml)을 첨가하였다. 상을 분리시키고 나서, 수성상을 다이클로로메탄으로 추출하였다(2 x 180ml). 합한 유기상을 물로 세척하고 나서(2 x 180ml), 이어서, 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에 증발시켜 오렌지색 점성 오일로서 *tert*-부틸 (2R)-2-폼일몰폴린-4-카복실레이트(63.02g, 70%)를 제공하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 2.47 - 3.13 (m, 2 H), 3.37 - 3.72 (m, 2 H), 3.72 - 4.19 (m, 3 H), 9.65 (s, 1 H).

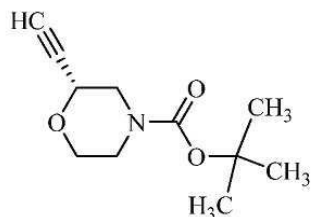
[0359] **부분 D. (S)-*tert*-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트의 제조**



[0360]

[0361] 아세트나이트릴(526ml) 및 메탄올(105ml)의 혼합물 중의 다이메틸(1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(64.7g, 0.337mol)의 용액에 탄산칼륨(80.9g, 0.585mol)을 첨가하였다. 현탁액을 18 내지 20℃에서 15분 동안 교반시켰다. 이어서, 아세트나이트릴(53ml) 및 메탄올(10ml)의 혼합물 중의 *tert*-부틸 (2R)-2-폼일몰폴린-4-카복실레이트(63.0g, 0.293mol)의 용액을 온도를 18 내지 23℃로 유지하면서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 끝난 후 얻어진 혼합물을 2시간 동안 20℃에서 교반시키고, 이어서, 이어서, 밤새 유지하였다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켰다. 얻어진 오일을 물(950ml)에 서서히 첨가하고 나서, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 물(120ml)로 세척하였다. 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피(헵탄 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 고체로서 (S)-*tert*-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트(45.25g, 64% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 2.49 (s, 1 H), 3.20 - 3.32 (m, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.70 - 3.90 (m, 1 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 4.21 - 4.28 (m, 1 H); 카이랄 HPLC(카이라셀(Chiracel) OB-H 0.46 x 250mm, 헥산 93% - 에탄올 3%, 30℃, 0.6ml/분, 등용매 30분) 97.0% 목적으로 하는 거울상체.

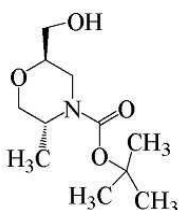
[0362] 실시예 8. (*R*)-*tert*-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트.



[0363]

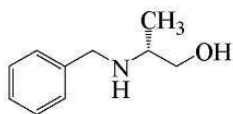
[0364] 이 화합물을 실시예 6에 기재한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 2.47 (d, J = 1.81 Hz, 1 H), 3.17 - 3.37 (m, 2 H), 3.45 - 3.62 (m, 2 H), 3.70 - 3.87 (m, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 112.17 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0365] 실시예 9. (2*R*,5*R*)-*tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트의 제조.



[0366]

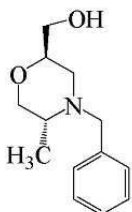
[0367] 부분 A. (*R*)-2-(벤질아미노)프로판-1-올의 제조.



[0368]

[0369] 벤즈알데하이드(10.0g, 94.2mmol) 및 (*D*)-알라니놀(7.08g, 94.2mmol)을 다이클로로에탄(100ml) 중에서 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 아세트산(5.39ml, 94.2mmol)을 첨가하고 나서, 10분 후 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.47g, 44.7mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 수성 Na_2CO_3 을 첨가하여 pH를 9로 첨가하고 나서, 이 화합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 100% CH_2Cl_2 내지 10/89/1 MeOH/ CH_2Cl_2 / NH_4OH 의 혼합물로 용리하는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 표제 생성물(5.30g, 34%)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.04-2.30 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 1 H), 3.28 (dd, J = 10.5, 6.9 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.86 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 7.24-7.36 (m, 5 H).

[0370] 부분 B. (2*R*,5*R*)-4-벤질-5-메틸몰폴린-2-일)메탄올의 제조.

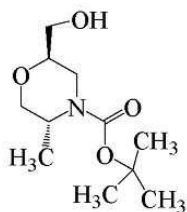


[0371]

[0372] (*R*)-2-(벤질아미노)프로판-1-올(5.30g, 32.1mmol)을 톨루엔(150ml) 중에 용해시켰다. (*S*)-에피클로로하이드린(3.76ml, 48.1mmol)을 첨가하고 나서, LiClO_4 (5.12g, 48.1mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반시켰다. 메톡시화나트륨(NaOH (3.85g, 96.2mmol)를 MeOH의 빙냉 용액(60ml)에 첨가하고 30분 동안 교반 시킴으로써 제조함)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반시킨 후에, 물을 첨가하였다. 감압 하에 톨루엔을 제거하고 나서, 이 화합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압

하에 농축시켰다. 잔사를 Et₂O 내지 5% MeOH/Et₂O의 혼합물로 용리하는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 표제 화합물(5.13g, 72%)을 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.90-2.03 (m, 2 H), 2.36-2.44 (m, 1 H), 2.57 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1 H), 3.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.31-3.64 (m, 4 H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1 H), 4.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 7.23-7.34 (m, 5 H).

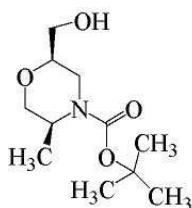
[0373] **부분 C. (2*R*,5*R*)-*tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트의 제조.**



[0374]

[0375] (2*R*,5*R*)-4-벤질-5-메틸몰폴린-2-일)메탄올(5.10g, 23.0mmol)을 MeOH 중에 용해시키고 나서, 얻어진 용액을 통해 N₂를 버블링시켰다. Boc₂O(5.03g, 23.0mmol)을 첨가하고 나서, Pd(OH)₂(2.55g)를 첨가하였다. 1.01bar H₂ 하에 18 시간 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 나서, 규조토의 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 EtOAc와 헥산의 70% 내지 80%의 혼합물로 용리하는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 표제 화합물(3.20g, 60%)을 생성하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 3.19-3.58 (m, 5 H), 3.60-3.74 (m, 2 H), 3.81-3.90 (m, 1 H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 4.5 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 132.3 [M+H-Boc]⁺.

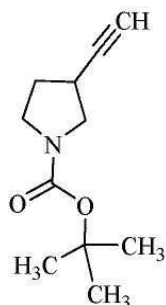
[0376] **실시예 10. (2*R*,5*S*)-*tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트의 제조.**



[0377]

[0378] 이 화합물을 실시예 8에서 기재한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J* = 6.86 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.89 - 1.95 (m, 1 H), 2.83 - 3.00 (m, 1 H), 3.38 - 4.04 (m, 7 H).

[0379] **실시예 11. *tert*-부틸 3-에티닐피롤리딘-1-카복실레이트.**

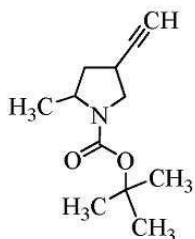


[0380]

[0381] 이 화합물을 실시예 6, 부분 D에서 기재한 것과 유사한 절차를 사용하고, 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질로부터 출발하여 합성하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.85 - 2.00 (m, 1 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.87 - 3.00 (m, 1 H), 3.21 - 3.38 (m, 2 H), 3.40 - 3.69 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 96.15 [M-

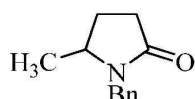
$\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0382] 실시예 12. *tert*-부틸 4-에티닐-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트.



[0383]

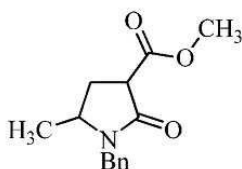
[0384] 부분 A. 1-벤질-5-메틸피롤리딘-2-온의 제조.



[0385]

[0386] 수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액)(2.54g, 63.6mmol)을 0℃에서 *N,N*-다이메틸폼아마이드(27ml) 중의 5-메틸피롤리딘-2-온(4.2g, 42.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 브로민화벤질(6.05ml, 50.8mmol)을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 16시간 동안 교반시키는 한편, 온도를 0℃ 내지 실온으로 상승시켰다. 이어서, 염화암모늄의 포화 수용액(50ml)을 서서히 첨가하고 나서, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 50ml). 합한 유기층을 탄산수소나트륨의 5% 수용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 EtOAc의 5 내지 75% 구배를 이용하는 100g 실리카겔 카트리지 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 1-벤질-5-메틸피롤리딘-2-온(6.88g, 86%)을 제공하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.16 (d, J = 6.25 Hz, 3 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 2.04 - 2.21 (m, 1 H), 2.34 - 2.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 3.98 (d, J = 15.02 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 15.02 Hz, 1 H), 7.21 - 7.35 (m, 5 H).

[0387] 부분 B. 메틸 1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카복실레이트의 제조.



[0388]

[0389] *n*-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M)(29ml, 72.7mmol)을 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지하기 위해 빙욕을 사용하여 냉각시킨 테트라하이드로퓨란(50ml) 중의 다이아이소프로필아민의 용액(10.7ml, 76.3mmol)에 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 나서, 테트라하이드로퓨란(46ml) 중의 1-벤질-5-메틸피롤리딘-2-온(6.88g, 36.4mmol)의 용액을 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하기 위한 속도로 첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 탄산다이메틸(6.13ml, 72.7mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 -78℃에서 0.25시간 동안 교반시켰다. 이어서, 빙욕을 제거하고 나서, 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시키고, 이 온도에서 16시간 동안 교반시켰다. 1N 염산 수용액(100ml)을 첨가하고 나서, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 100ml). 합한 유기층을 물(150ml) 다음에 염수(150ml)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 헥산 중의 EtOAc의 10 내지 60% 구배를 이용하는 실리카겔 플래쉬에 의해 정제하여 오일로서 그리고 부분입체이성질체의 혼합물로서 메틸 1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카복실레이트(6.85g, 76%)를 제공하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.16 및 1.25 (2 d, J = 6.37 및 6.25 Hz, 3 H), 1.79 - 1.89 (m, 0.5 H), 1.97 - 2.08 (m, 0.5 H), 2.34 - 2.54 (m, 1 H), 3.45 - 3.74 (m, 2 H), 3.79 및 3.81 (2 s, 3 H), 4.01 (dd, J = 14.99, 9.43 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J = 15.01, 11.63 Hz, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 5 H).

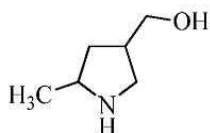
[0390] 부분 C. (1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올의 제조.



[0391]

[0392] 수소화알루미늄리튬(3.89g, 0.10mol)을 0℃에서 무수 테트라하이드로퓨란(100ml)에 조심해서 첨가하였다. 이어서, 무수 테트라하이드로퓨란(39ml) 중의 메틸 1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카복실레이트(6.85g, 27.7mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서, 0℃로 냉각시키고 나서, 물(4ml)을 매우 서서히 첨가한 후에 수산화나트륨의 15% 수용액(4ml)을 첨가하고 다시 물(12ml)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 황산마그네슘을 첨가하였다. 현탁액을 0℃에서 0.25시간 동안 교반시키고 나서, 규조토 패드 상에서 여과시켰다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 오일로서 (1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올(5.53g, 97%)을 제공하였다. 얻어진 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

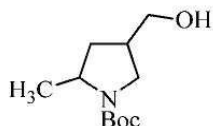
[0393] 부분 D. (5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올의 제조.



[0394]

[0395] 에탄올(192ml) 중의 (1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올(5.53g, 26.9mmol)의 용액을 진공 하에 두었고 질소로 3회 다시 충전하였다. 탄소상 수산화팔라듐(20중량%, 50% 습식)(1.89g)을 첨가하였다. 수소를 현탁액에 0.25시간 동안 버블링하였다. 얻어진 혼합물을 1.01bar의 수소 하에 16시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이어서 혼합물을 규조토의 패드 상에서 여과시켰다. 필터 케이크를 에탄올로 세척하고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켜 오일로서 (5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올(3.16g, 정량적, 부분입체이성질체의 혼합물)을 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 0.96 - 1.06 (m, 0.5 H), 1.14 및 1.18 (2 d, J = 6.35 및 6.19 Hz, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 0.5 H), 1.65 - 1.74 (m, 0.5 H), 2.00 - 2.15 (m, 3 H), 2.27 - 2.43 (m, 1 H), 2.63 (dd, J = 10.90, 6.50 Hz, 0.5 H), 2.86 - 3.00 (m, 1 H), 3.06 - 3.24 (m, 1 H), 3.48 - 3.66 (m, 2 H).

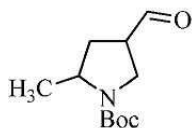
[0396] 부분 E. tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트.



[0397]

[0398] 탄산칼륨(19g, 0.14mol) 및 다이-tert-부틸 다이카보네이트(5.99g, 27.4mmol)를 0℃에서 테트라하이드로퓨란(30ml) 및 물(30ml) 중의 (5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올(3.16g, 27.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 물(50ml)을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 50ml). 합한 유기층을 염수(100ml)로 세척하고 나서, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 EtOAc의 10 내지 70%의 구배를 이용하는 100g 실리카겔 카트리지의 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(4.38g, 74%, 부분입체이성질체의 혼합물)를 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm 1.14 - 1.28 (m, 3 H), 1.30 - 1.70 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.71 - 1.88 (m, 0.5 H), 2.17 - 2.35 (m, 1 H), 2.42 - 2.57 (m, 0.5 H), 3.00 (dd, J = 10.97, 8.94 Hz, 0.5 H), 3.05 - 3.20 (m, 0.5 H), 3.50 (dd, J = 10.98, 7.64 Hz, 0.5 H), 3.55 - 4.05 (m, 3.5 H).

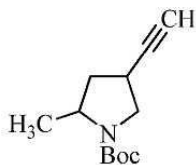
[0399] 부분 F. *tert*-부틸 4-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트.



[0400]

[0401] 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난(4.23g, 10.2mmol)을 0℃에서 다이클로로메탄(23ml) 중의 *tert*-부틸 4-(하이드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2g, 9.29mmol) 및 탄산수소나트륨(1.17g, 13.9mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서, 티오황산나트륨의 10% 수용액(50ml) 및 탄산수소나트륨의 5% 수용액(25ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상을 분리시키고 나서, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다(1 x 25ml). 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과후 감압 하에 농축시켜 오일로서 *tert*-부틸 4-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2.09g, 정량적, 부분입체이성질체의 혼합물)를 제공하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.13 - 1.22 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.71 - 1.81 (m, 0.5 H), 1.86 - 1.96 (m, 0.5 H), 2.15 - 2.40 (m, 1 H), 2.88 - 2.98 (m, 0.5 H), 3.00 - 3.13 (m, 0.5 H), 3.48 - 3.58 (m, 0.5 H), 3.60 - 3.75 (m, 1.5 H), 3.85 - 4.05 (m, 1 H) 9.65 및 9.73 (2 d, J = 2.14 및 1.51 Hz, 1 H).

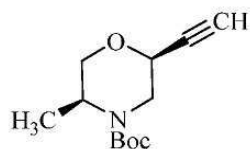
[0402] 부분 H. *tert*-부틸 4-에티닐-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트.



[0403]

[0404] 탄산칼륨(2.6 g, 18.8mmol)을 아세트나이트릴(25ml) 및 메탄올(5ml) 중의 *tert*-부틸 4-폼일-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2.0g, 9.38mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 다이메틸(1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(2.16g, 11.3mmol)를 적가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 탄산수소나트륨의 5% 수용액(25ml)을 조질의 잔사에 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 25ml). 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질을 헵탄 중의 EtOAc의 0 내지 30% 구배를 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 *tert*-부틸 4-에티닐-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(1.31g, 67%, 부분입체이성질체의 혼합물)를 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.16 (d, J = 6.21 Hz, 1.5 H), 1.31 (br s, 1.5 H), 1.46 (s, 9 H), 1.60 - 1.72 (m, 0.5 H), 1.85 (ddd, J = 12.25, 6.41, 2.53 Hz, 0.5 H), 2.03 - 2.18 (m, 0.5 H), 2.10 (dd, J = 5.13, 2.38 Hz, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 0.5 H), 2.76 - 2.88 (m, 0.5 H), 2.96 - 3.08 (m, 0.5 H), 3.24 (dd, J = 10.85, 8.70 Hz, 0.5 H), 3.28 - 3.40 (m, 0.5 H), 3.59 - 3.67 (m, 0.5 H), 3.74 - 4.06 (m, 1.5 H); $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$ 에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 110.10 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 실측치 110.11.

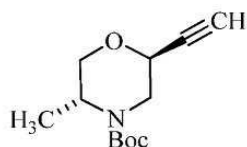
[0405] 실시예 13. (2*S*,5*R*)-*tert*-부틸 2-에티닐-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트.



[0406]

[0407] 이 화합물을 실시예 6, 부분 D에 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24 (d, J = 6.64 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 2.50 (s, 1 H), 3.09 (t, J = 11.82 Hz, 1 H), 3.66 (q, J = 12.23 Hz, 2 H), 3.85 - 3.99 (m, 1 H), 4.08 (d, J = 7.82 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 126.19 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

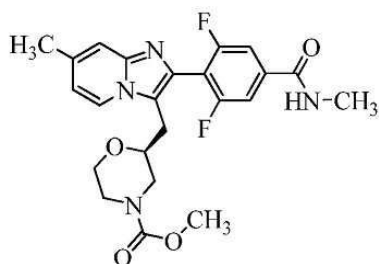
[0408] 실시예 14. (2*S*,5*S*)-*tert*-부틸 2-에티닐-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트.



[0409]

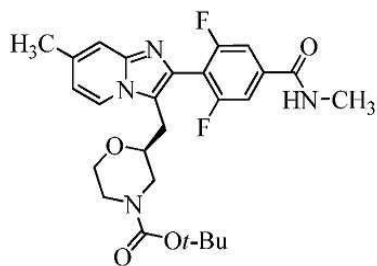
[0410] 이 화합물을 실시예 6, 부분 D에 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24 (d, J = 7.01 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 2.42 (s, 1 H), 3.29 - 3.46 (m, 2 H), 3.88 (d, J = 13.21 Hz, 1 H), 4.11 - 4.23 (m, 2 H), 4.55 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 126.21 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0411] 실시예 15. (S)-메틸-2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조.



[0412]

[0413] 부분 A. (S)-*tert*-부틸 2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조. 또한, 일반적 고리화 조건 1을 예시한다.



[0414]

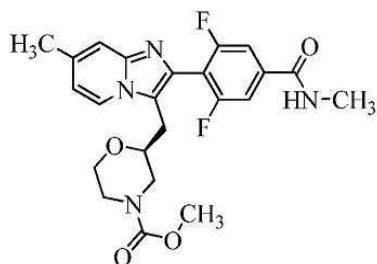
[0415] 4-메틸피리딘-2-아민(5.41g, 0.050mol), 3,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드(9.96g, 0.050mol), (S)-*tert*-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트(10.57g, 0.050mol), 염화구리(I)(1.49g, 0.015mol), 비스(트라이플루오로메틸실�포닐옥시)구리(5.42g, 0.015mol) 및 톨루엔(120ml)의 혼합물을 N_2 하에 250ml 재킷 반응기에 채웠다.

가열을 적용하고, 온도는 5분 내에 85℃에 도달하였다. 이어서, N,N-다이메틸아세트아마이드(1.0ml)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 20℃로 냉각시키고 나서, 이 온도에서 밤새 유지하였다. 톨루엔 층을 고체 잔사로부터 디캔팅에 의해 분리시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 디캔팅으로부터 단리시킨 고체 잔사와 혼합하고 나서, 합한 고체를 다이클로로메탄(300ml) 중에 용해시켰다. 수 중의 황화나트륨 용액(18% w/w)을 유기 용액에 첨가하고 나서, 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 규조토 패드에 걸쳐 여과시키고, 케이크를 다이클로로메탄으로 세척하였다(2 x 160ml). 층을 분리시키고 나서, 수성상을 다이클로로메탄으로 추출하였다(100ml). 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(500ml)로 용해시키고, 실리카겔(50g)과 합하고 나서, 30분 동안 교반시키고, 이어서, 규조토 패드를 거쳐서 여과시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 나서, 잔사를 다이클로로메탄(300ml) 중에 용해시켰다. 실리카겔(32.5g)을 첨가하고 나서, 혼합물을 감압하에 농축건조시켰다. 사전 흡수된 조질의 물질을 건조 실리카 칼럼(80g) 상에 채우고 나서, 에틸 아세테이트-헵탄 50-50 v/v으로 용리시켜 13.7 g의 잔사 물질을 제공하였고, 이어서, 에틸 아세테이트-헵탄 30-70 v/v의 혼합물 중에서 분쇄시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 필터 케이크를 에틸 아세테이트-헵탄 30-70 v/v으로 세척하고 나서, 얻어진 고체를 기계적 진공으로 건조시켜 백색 고체로서 (S)-*tert*-부틸 2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(11.0g, 44%)를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.35

(s, 9 H), 2.36 - 2.81 (m, 5 H), 2.85 (d, $J = 4.46$ Hz, 3 H), 3.06 (d, $J = 6.12$ Hz, 2 H), 3.24 (t, $J = 10.93$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 3 H), 6.85 (d, $J = 6.84$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.89$ Hz, 2 H), 8.44 (d, $J = 6.84$ Hz, 1 H), 8.72 (br. s, 1 H); MS (ESI) m/z 501.16 $[M+H]^+$. 이 방법과 관련된 추가 논의를 위해, 문헌[Chernyak, N, et al., "General and Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles. One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem," *Angewandte Chemie*, vol. 49(15), pp. 2743-2746 (Int'l Ed. 2010)] 참조.

[0416]

부분 B. (S)-메틸-2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조.



[0417]

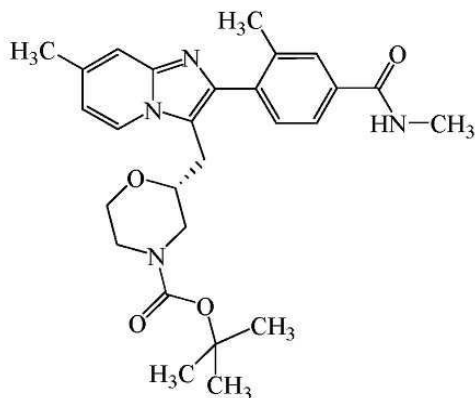
[0418]

메탄올(330ml) 중의 (S)-tert-부틸-2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(41.0g, 0.082mol)의 용액에 15분에 걸쳐 20 내지 25℃에서 메탄올 중의 3N 염산 용액(273ml, 0.819mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40 내지 45℃로 가열하고 나서, 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 20℃로 냉각시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(410 ml)으로 용해시키고 나서, N,N-다이아이소프로필에틸아민(26.5g, 0.205mol)을 첨가하였다. 이어서, 메틸 클로로포메이트(9.3g, 0.098mol)를 20℃에서 적가한 다음, 추가 N,N-다이아이소프로필에틸아민(5.3g, 0.040mol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반시킨 후에, 유기층을 물(100ml)로 세척하였다. 수성상을 다이클로로메탄(50ml)으로 추출하고 나서, 이어서, 합한 유기상을 수성 탄산수소칼륨 20% w/w으로 세척하고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 열여과 단계와 함께 에틸 아세테이트(860ml)로부터 재결정화하여 불용성 물질을 제거하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 나서, 케이크를 에틸 아세테이트로 린스하고(2 x 40ml), 이어서, 기계적 진공 하에 50℃에서 건조시켜, 에틸 아세테이트 용매화물(백색 고체, 31.8g)로서 표제 화합물을 수득하였다. 에틸 아세테이트를 다음과 같이 제거하였다: 물질을 염산 3N(22.5ml)의 점진적 첨가에 의해 물(320ml) 중에 용해시키고, 얻어진 용액을 필터 페이퍼를 거쳐서 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 에틸 아세테이트를 약 75ml의 혼합된 에틸 아세테이트-물이 수용기 내에 수집될 때까지 감압 하에 증발에 의해 제거하였다. 물(75ml)을 첨가하여, 증류된 용액을 대체하였다. 용액을 기계적 교반을 구비한 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 나서, 수성 탄산수소칼륨 20% w/w(135ml)의 느린 첨가에 의해 pH를 점진적으로 8.5로 조절하였다. 얻어진 현탁액을 20 내지 25℃에서 밤새 교반시켰다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 나서, 케이크를 물(30ml)로 세척하고, 이어서, 진공 오븐에서 건조시켜

(S)-메틸-2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(25.25g, 67%)를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 2.85 (s, 4 H), 3.07 (br s, 2 H), 3.25 (m, 1 H), 3.45 - 3.79 (m, 8 H), 6.85 (br s, 1 H), 7.37 (br s, 1 H), 7.68 (br s, 2 H), 8.45 (br s, 1 H), 8.72 (br s, 1 H); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 HRMS m/z 계산치 459.1838 $[M+H]^+$, 실측치 459.1844.

[0419]

실시예 15B. (R)-tert-부틸 2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조. 일반적 고리화 조건 2를 예시한다.



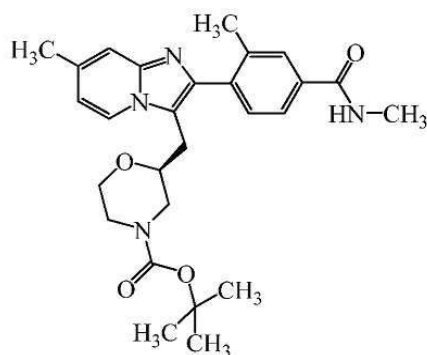
[0420]

[0421]

0.5 내지 2.0ml 마이크로파 바이알을 4-메틸피리딘-2-아민(1당량), 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드(1.05당량), (R)-tert-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트(1당량), 염화구리(I)(0.05당량), 비스(트라이플루오로메틸실�폴닐옥시)구리(0.05) 및 톨루엔(4ml)으로 채웠다. 얻어진 혼합물을 N₂로 5분 동안 퍼지하였다. 얻어진 혼합물을 140℃에서 45분 동안 마이크로파 조사 하에 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고 나서, 흡분이 필터 페이퍼를 사용하여 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서 잔사를 메탄올 중의 2% 내지 20% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 (R)-tert-부틸 2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(30.3%)를 제공하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.32 - 1.48 (m, 10 H), 2.24 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.46 - 2.59 (m, 1 H), 2.70 - 2.91 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 3.60 - 3.79 (m, 3 H), 6.88 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.04 (br. s., 1 H), 7.40 (d, J = 7.42 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.42 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.47 Hz, 1 H). MS(ESI) m/z 479.18 [M+H]⁺.

[0422]

실시예 15C. (S)-tert-부틸 2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조. 또한 일반적 고리화 조건 3을 예시한다.



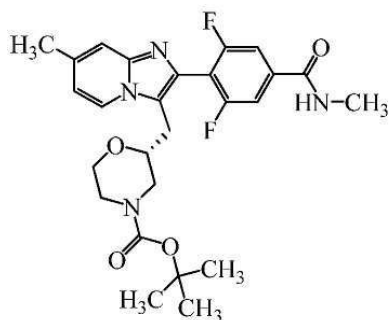
[0423]

[0424]

4-메틸피리딘-2-아민(1당량), 염화구리(I)(0.05당량), 비스(트라이플루오로메틸실�폴닐옥시)구리(0.05당량) 및 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드(1당량)의 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 탈기한 톨루엔(2 ml), (S)-tert-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트(1.5당량)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 120℃에서 17 시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중의 1% 내지 10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 (S)-tert-부틸 2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(174mg, 56.2%)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 479.58 [M+H]⁺.

[0425]

실시예 15D. (R)-tert-부틸 2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조. 또한 일반적 고리화 조건 4를 예시한다.



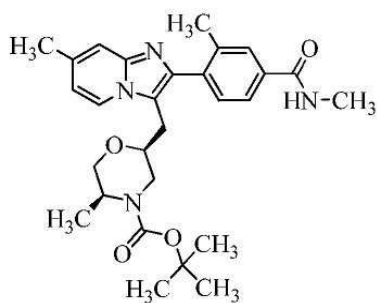
[0426]

[0427]

N_2 하에 톨루엔(4mℓ) 및 DMA(0.1mℓ) 중의 4-메틸피리딘-2-아민(1당량), 3,5-다이플루오로-4-폼일-N-메틸벤즈아마이드(1당량), (R)-tert-부틸 2-에티닐몰폴린-4-카복실레이트(1당량), 염화구리(I)(0.03당량) 및 비스(트라이플루오로메틸실포닐옥시)구리(0.03당량)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중의 2% 내지 10% 메탄올로 용리시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 (R)-tert-부틸 2-((2-(2,6-다이플루오로-4-(메틸카바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(65.5%)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 501.77 $[M+H]^+$.

[0428]

실시예 15E. (2S,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 제조. 또한 일반적 고리화 조건 5를 예시한다.



[0429]

[0430]

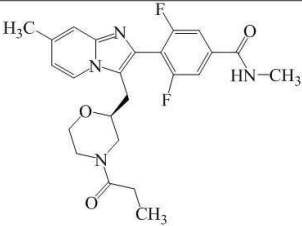
4-메틸피리딘-2-아민(0.14g, 1.26mmol), 4-폼일-N,3-다이메틸벤즈아마이드(0.22g, 1.26mmol), (2S,5S)-tert-부틸 2-에티닐-5-메틸몰폴린-4-카복실레이트(0.28g, 1.26mmol) 및 염화구리(I)(62mg, 0.63mmol)를 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(10mℓ) 및 N,N-다이메틸아세트아마이드(5 방울)를 첨가하였다. 플라스크를 진공 하에 넣었고, 이어서, N_2 로 3회 다시 채웠다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 이후에, 에탄올 및 실리카겔을 혼합물에 첨가하고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 용리액으로 헥산 중의 50% 내지 100% 에틸 아세테이트, 다음에 에틸 아세테이트 중의 0% 내지 20% 메탄올로 용리하는 50g 실리카겔 카트리지를 상의 플래쉬-크로마토그래피에 의해 정제하고 나서, 오일로서 (2S,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(0.37g, 60%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0431]

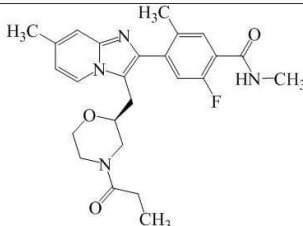
다음의 표 1에서 실시예 16 내지 44의 혼합물을 대응하는 출발 물질 및 이하에 나타내는 바와 같은 일반적 고리화 조건 중 하나를 이용하여 실시예 15, 15B, 15C, 15D 및 15E에 기재한 것과 유사한 과정 및 이하에 나타내는 일반적 고리화 조건 중 하나를 이용하여 제조하였다.

표 1

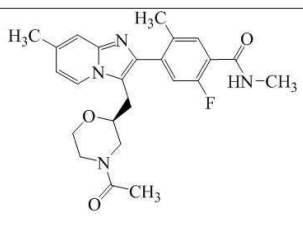
실시예 18 내지 46

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
16		1	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치 457.2046 [M+H] ⁺ , 실측치 457.2042.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.04 (dt, J = 9.77, 7.42 Hz, 3 H), 2.20 – 2.43 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60–2.90 (m, 1H), 2.95 (s, 3 H), 3.05 – 3.18 (m, 3 H), 3.25–3.45 (m, 2H), 3.47 – 3.64 (m, 1 H), 3.70 (t, J = 12.11 Hz, 1 H), 3.75 – 3.85 (m, 1 H), 4.18 – 4.31 (m, 1 H), 6.87 (td, J = 4.69, 2.34 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.20, 5.86 Hz, 2 H), 8.36 – 8.46 (m, 1 H).

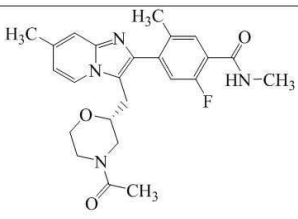
[0432]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
17		2	C ₂₆ H ₃₀ FN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치 453.2301 [M+H] ⁺ , 실측치 453.2296.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 – 0.99 (m, 3 H), 2.12 – 2.35 (m, 5 H), 2.38 (s, 3 H), 2.53 – 2.64 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 4.30 Hz, 3 H), 2.92 – 3.13 (m, 2 H), 3.14 – 3.30 (m, 2 H), 3.40– 3.65 (m, 2 H), 3.67 – 3.84 (m, 1 H), 4.02 – 4.21 (m, 1 H), 6.77 – 6.88 (m, 1 H), 7.23 – 7.40 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.42 Hz, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.43 (dd, J = 17.38, 7.23 Hz, 1 H).

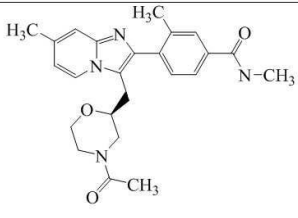
[0433]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
18		2	C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 439.214 [M+H] ⁺ , 실측치 439.2143.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.05 (2 s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.41 (dd, J = 12.89, 10.94 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.03 – 3.10 (m, 3 H), 3.12 – 3.24 (m, 2 H), 3.34 – 3.45 (m, 1 H), 3.48 – 3.61 (m, 2 H), 3.62 – 3.86 (m, 1 H), 4.13 – 4.32 (m, 1 H), 6.87 (dt, J = 7.13, 1.90 Hz, 1 H), 7.16 – 7.29 (m, 1 H), 7.29 – 7.36 (m, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.62, 3.71 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 15.23, 7.03 Hz, 1 H).

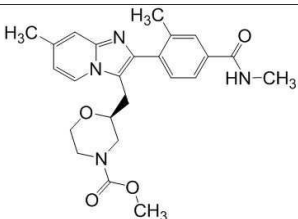
[0434]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
19		2	C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 439.214 [M+H] ⁺ , 실측치 439.2142.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.05 (2 s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.41 (dd, J = 12.89, 10.94 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.03 – 3.10 (m, 3 H), 3.12 – 3.24 (m, 2 H), 3.34 – 3.45 (m, 1 H), 3.48 – 3.61 (m, 2 H), 3.62 – 3.86 (m, 1 H), 4.13 – 4.32 (m, 1 H), 6.87 (dt, J = 7.13, 1.90 Hz, 1 H), 7.16 – 7.29 (m, 1 H), 7.29 – 7.36 (m, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.62, 3.71 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 15.23, 7.03 Hz, 1 H).

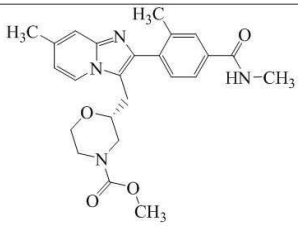
[0435]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
20	 SFC, 카이탈 정지상: 생성물을 록스 아밀로스(Lux Amylose)-2, 4.6 x 250mm, 5μm 입자 크기 상의 등용매 방법(이동상: 0.1% DMEA와 함께 30% EtOH, 초임계 CO₂)을 이용하는 카이탈 SFC(UV 검출)에 의해 분석하여 100%의 거울상체 순도를 제공하였다. R_t 8.24분.	3	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 421.2234 [M+H] ⁺ , 실측치 421.224.	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.02 (2 s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.38 (dd, J = 13.09, 10.74 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 – 2.74 (m, 1 H), 2.84 – 2.95 (m, 3 H), 3.03 – 3.10 (m, 2 H), 3.10 – 3.22 (m, 1 H), 3.59 – 3.70 (m, 2 H), 3.81 (dd, J = 11.91, 3.32 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 13.28 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 – 7.51 (m, 1 H), 7.66 – 7.76 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 8.37 (dd, J = 12.11, 7.03 Hz, 1 H).

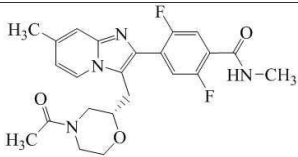
[0436]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
21	 생성물을 록스 아밀로스-2, 4.6 x 250mm, 5μm 입자 크기 상의 등용매 방법(이동상: 0.1% DMEA와 함께 35% iPrOH, 초임계 CO₂)을 이용하는 카이탈 SFC(UV 검출)에 의해 분석하여 100%의 거울상체 순도를 제공하였다. R_t 10.24분.	3	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ 에 대한 HRMS m/z 계산치 437.2183 [M+H] ⁺ , 실측치 437.2177.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.41 – 2.48 (m, 1 H), 2.80 (d, J = 4.30 Hz, 4 H), 3.02 (d, J = 6.64 Hz, 2 H), 3.25 (td, J = 11.72, 2.73 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.44 – 3.53 (m, 1 H), 3.58 – 3.76 (m, 3 H), 6.80 (dd, J = 7.23, 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.81, 1.56 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 4.69 Hz, 1 H).

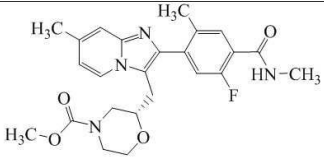
[0437]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
22	 생성물을 룩스 아틸로스-2, 4.6 x 250mm, 5μm 입자 크기 상의 등용매 방법(이동상: 0.1% DMEA와 함께 35% iPrOH, 초임계 CO₂)을 이용하는 카이랄 SFC(UV 검출)에 의해 분석하여 95.244%의 거울상체 순도를 제공하였다, R_t 13.96분.	3	C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ 에 대한 HRMS m/z 계산치 437.2183 [M+H] ⁺ , 실측치 437.2177.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 4.30 Hz, 4 H), 3.02 (d, J = 6.64 Hz, 2 H), 3.17 – 3.30 (m, 1 H), 3.42 – 3.58 (m, 5 H), 3.59 – 3.75 (m, 3 H), 6.80 (dd, J = 7.23, 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.81, 1.56 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 4.30 Hz, 1 H)

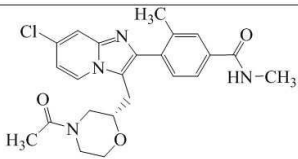
[0438]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
23		3	C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 443.1889 [M+H] ⁺ , 실측치 443.1897.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.06 (d, J = 1.56 Hz, 3 H), 2.39 – 2.77 (m, 4 H), 2.90 – 3.05 (m, 3 H), 3.10 – 3.25 (m, 3 H), 3.36 – 3.46 (m, 1 H), 3.54 – 3.89 (m, 3 H), 4.20 – 4.37 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.49 – 7.59 (m, 1 H), 7.59 – 7.67 (m, 1 H), 8.42 (dd, J = 14.06, 7.03 Hz, 1 H)

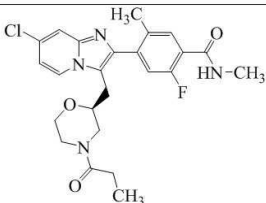
[0439]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
24		3	C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₄ 에 대한 HRMS m/z 계산치 455.2089 [M+H] ⁺ , 실측치 455.2092.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.75 – 2.96 (m, 5 H), 3.02 (d, J = 6.25 Hz, 2 H), 3.34 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.76 (d, J = 11.72 Hz, 3 H), 6.83 (d, J = 6.64 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 10.94 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 7.03 Hz, 1 H)

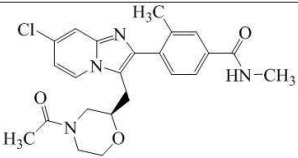
[0440]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
25		3	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 441.1688 [M+H] ⁺ , 실측치 441.168.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.99 (d, J = 13.67 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.33 - 2.72 (m, 1 H), 2.81 - 2.98 (m, 4 H), 2.99 - 3.20 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 3.42 - 3.71 (m, 2 H), 3.71 - 3.86 (m, 1 H), 4.19 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.69 (d, J = 6.25 Hz, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 8.44 - 8.59 (m, 1 H)

[0441]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
26		3	C ₂₈ H ₂₇ ClFN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 473.175 [M+H] ⁺ , 실측치 473.1753.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.99 - 1.13 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.26 - 2.44 (m, 2 H), 2.94 - 2.98 (m, 4 H), 3.06 - 3.14 (m, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.50 - 3.76 (m, 3 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 4.16 - 4.34 (m, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.42, 3.52 Hz, 1 H), 8.45 - 8.57 (m, 1 H).

[0442]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
27		3	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 441.1688 [M+H] ⁺ , 실측치 441.1692.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.99 (d, J = 14.45 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.31 - 2.72 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 3 H), 3.00 - 3.20 (m, 3 H), 3.35 (td, J = 11.72, 2.34 Hz, 1 H), 3.44 - 3.69 (m, 2 H), 3.78 (dd, J = 11.52, 2.54 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 7.42 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 11.72, 7.81 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 1 H).

[0443]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
28		3	C ₂₂ H ₂₂ ClF ₂ N ₄ O ₄ 에 대한 HRMS m/z 계산치 479.1292 [M+H] ⁺ , 실측치 479.1290.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.79 – 2.84 (m, 3 H), 2.99 – 3.11 (m, 2 H), 3.14 – 3.24 (m, 2 H), 3.30–3.70 (m, 5 H), 3.71 – 3.85 (m, 2 H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.42, 1.95 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2 H), 7.75 – 7.79 (m, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 7.42 Hz, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 4.30 Hz, 1 H).

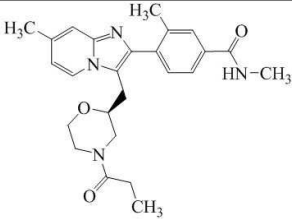
[0444]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
29		3	C ₂₂ H ₂₂ ClF ₂ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 463.1343 [M+H] ⁺ , 실측치 463.1348.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 (d, <i>J</i> = 2.73 Hz, 3 H), 2.15–2.30 (m, 1 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.69 Hz, 3 H), 2.96 – 3.08 (m, 2 H), 3.15–4.15 (m, 6H), 7.00 – 7.07 (m, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.20, 2.73 Hz, 2 H), 7.70 – 7.74 (m, 1 H), 8.54 (t, <i>J</i> = 6.84 Hz, 1 H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.69 Hz, 1 H).

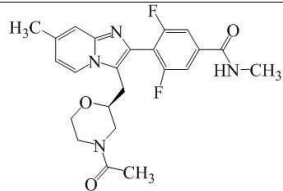
[0445]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
30		3	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₂ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 477.1500 [M+H] ⁺ , 실측치 477.1503.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, <i>J</i> = 7.42 Hz, 3 H) 2.00 – 2.29 (m, 3 H) 2.74 – 2.80 (m, 3 H) 2.99 – 3.30 (m, 3 H) 3.50– 3.80 (m, 4H), 4.05 – 4.21 (m, 1 H) 7.00 – 7.07 (m, 1 H) 7.61 (d, <i>J</i> = 7.81 Hz, 2 H) 7.72 (d, <i>J</i> = 1.56 Hz, 1 H) 8.54 (t, <i>J</i> = 6.84 Hz, 1 H) 8.68 (d, <i>J</i> = 4.30 Hz, 1 H).

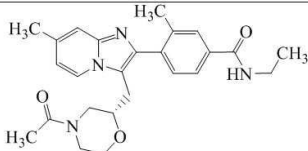
[0446]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
31		3	C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 435.2391 [M+H] ⁺ , 실측치 435.2395.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.04 (dt, J = 12.11, 7.62 Hz, 3 H), 2.18 – 2.42 (m, 5 H), 2.45 (s, 3 H), 2.65 – 2.70 (m, 1 H), 2.86 (dd, J = 13.09, 10.35 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.02 – 3.20 (m, 2 H), 3.34 – 3.42 (m, 1 H), 3.46 – 3.62 (m, 1 H), 3.67 (t, J = 13.87 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 11.91, 2.15 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.39 – 7.51 (m, 1 H), 7.65 – 7.76 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 8.27 – 8.43 (m, 1 H).

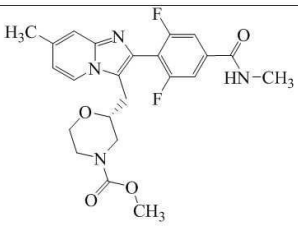
[0447]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
32		3	C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 443.1886 [M+H] ⁺ , 실측치 443.1889.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (d, J = 6.25 Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 2.95 – 3.07 (m, 2 H), 3.10–3.45 (m, 3 H), 3.50–4.50 (m, 4 H), 6.80 – 6.89 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.20, 3.12 Hz, 2 H), 8.37 – 8.46 (m, 1 H), 8.71 (d, J = 4.30 Hz, 1 H).

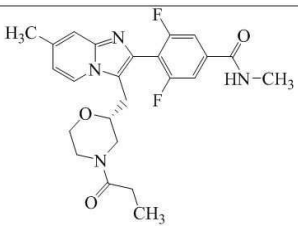
[0448]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
33		3	C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O ₃ 에 대한 HRMS m/z 계산치 435.2391 [M+H] ⁺ , 실측치 435.2398.	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.22 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.98 (d, J = 16.80 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.59 – 2.91 (m, 1 H), 2.96 – 3.18 (m, 3 H), 3.31 – 3.53 (m, 4 H), 3.54 – 3.68 (m, 1 H), 3.78 (d, J = 11.72 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 – 7.47 (m, 1 H), 7.63 – 7.72 (m, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 8.33 (dd, J = 11.91, 7.23 Hz, 1 H)

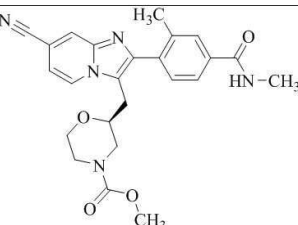
[0449]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
34		4	$C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ 에 대한 HRMS m/z 계산치 459.1836 $[M+H]^+$, 실측치 459.1838.	¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 2.53 – 2.69 (m, 1 H), 2.78 – 2.99 (m, 4 H), 3.01 – 3.18 (m, 2 H), 3.33 – 3.39 (m, 1 H), 3.50 – 3.62 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.72 – 3.87 (m, 3 H), 6.86 (dd, J = 7.03, 1.56 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 8.40 (d, J = 7.03 Hz, 1 H).

[0450]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
35	 생성물을 카이탈팩(ChiralPak) IC-H, 10 x 250mm, 5μm 입자 크기 상의 등용매 방법(이동상: 0.1% DMEA와 함께 40% EtOH, 초임계 CO_2)을 이용하는 카이탈 SFC(UV 검출)에 의해 분석하여 90.034%의 거울상체 순도를 제공하였다, R_t 8.02분.	4	$C_{24}H_{27}F_2N_4O_8$ 에 대한 HRMS m/z 계산치 457.2046 $[M+H]^+$, 실측치 457.2043.	¹ H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.60 (t, J = 7.42 Hz, 3 H), 1.76 – 2.04 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.15 – 2.29 (m, 4 H), 2.35 – 2.47 (m, 0.5 H), 2.59 – 2.78 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.04 – 3.08 (s, 1 H), 3.25 – 3.46 (m, 0.5 H), 3.65 – 3.86 (m, 1 H), 6.52 (d, J = 6.64 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 7.81 Hz, 2 H), 8.05 – 8.18 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 4.69 Hz, 1 H)

[0451]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
36		4	MS (ESI) m/z 448.11 $[M+H]^+$; MS (ESI) m/z 470.09 $[M+Na]^+$.	¹ H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.50 – 2.62 (m, 1 H), 2.80 – 2.97 (m, 1 H), 3.00 (d, J = 5.95 Hz, 2 H), 3.05 (d, J = 4.87 Hz, 3 H), 3.30 – 3.41 (m, 1 H), 3.46 – 3.56 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 – 3.95 (m, 3 H), 6.16 – 6.23 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.17, 1.64 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.00 – 8.01 (m, 1 H), 8.38 (d, J = 7.21 Hz, 1 H)

[0452]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
37		5	MS (ESI) m/z 435.16 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.80 – 0.92 (m, 1 H), 1.18 – 1.32 (m, 2 H), 1.45 – 1.60 (m, 1 H), 1.65 – 1.80 (m, 1 H), 2.24 – 2.30 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.57 – 2.81 (m, 3 H), 3.03 (d, J = 4.87 Hz, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.80 – 4.05 (m, 2 H), 6.23 – 6.30 (m, 1 H), 6.70 (dd, J = 6.98, 1.35 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 7.90, 1.44 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.11 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.98 Hz, 1 H)

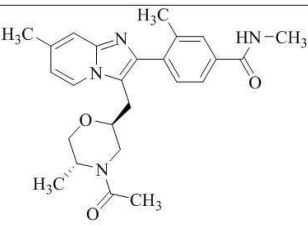
[0453]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMS (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
38		5	$C_{25}H_{31}N_4O_2$ 에 대한 HRMS m/z 계산치 419.24 $[M+H]^+$, 실측치 419.18.	¹ H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78 - 0.90 (m, 1 H), 1.18 - 1.30 (m, 2 H), 1.47 - 1.54 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.83 및 2.02 (2 s, 3 H), 2.17 - 2.25 (m, 0.75 H), 2.33 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 3 H), 2.62 - 2.91 (m, 2.25 H), 3.02 - 3.06 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 6.15 - 6.22 (m, 1 H), 6.67 - 6.75 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.68 - 7.72 (m, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H)

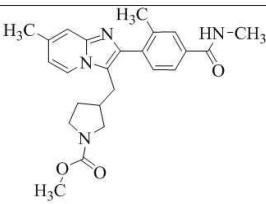
[0454]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
39		5	MS (ESI) m/z 439.09 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.93 및 2.04 (2 s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.29 - 2.35 (m, 0.5 H), 2.39 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 0.5 H), 2.77 (dd, J = 12.94, 10.69 Hz, 0.5 H), 2.93 (t, J = 5.62 Hz, 2 H), 3.01 (d, J = 4.73 Hz, 3 H), 3.12 - 3.22 (m, 0.5 H), 3.30 - 3.55 (m, 3 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 4.31 (t, J = 12.13 Hz, 1 H), 6.41 - 6.53 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 7.87 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.05 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8.26 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.15 (dd, J = 17.69, 5.14 Hz, 1 H)

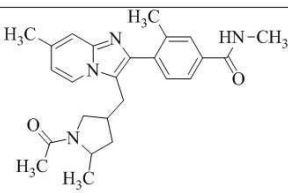
[0455]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
40		5	MS (ESI) m/z 435.12 [M+H] ⁺ ; MS (ESI) m/z 457.10 [M+Na] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.09 – 1.26 (m, 3 H), 1.75 – 2.04 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.98 – 3.09 (m, 1 H), 3.03 (d, J = 4.76 Hz, 3 H), 3.16 – 3.28 (m, 3 H), 3.40 – 3.77 (m, 3 H), 3.98 (br s, 1 H), 6.28 (d, J = 4.00 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 6.73 Hz, 1 H), 7.35 – 7.39 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.86 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.99 Hz, 1 H)

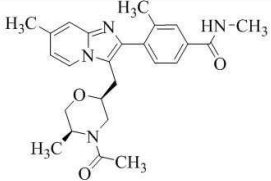
[0456]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
41		5	MS (ESI) m/z 421.13 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.32 – 1.42 (m, 1 H), 1.72 – 1.84 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.39 – 2.44 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.77 – 2.85 (m, 1 H), 2.89 (d, J = 7.55 Hz, 2 H), 3.03 (d, J = 4.88 Hz, 3 H), 3.12 – 3.48 (m, 3 H), 3.61 (d, J = 3.54 Hz, 3 H), 6.31 (br s, 1 H), 6.71 (dd, J = 7.00, 1.63 Hz, 1 H), 7.31 – 7.38 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.79 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 6.95 Hz, 1 H)

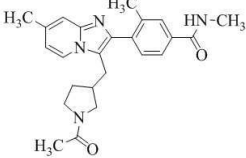
[0457]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, m/z) ¹	¹ H NMR
42		5	MS (ESI) m/z 419.09 [M+H] ⁺ ; MS (ESI) m/z 441.06 [M+Na] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.02 – 1.19 (m, 3 H), 1.45 – 1.59 (m, 1 H), 1.58 – 1.77 (m, 1 H), 1.80, 1.86, 1.96 및 1.97 (4 s, 3 H), 2.02 – 2.16 (m, 0.5 H), 2.33 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 – 2.67 (m, 0.5 H), 2.72 – 2.88 (m, 0.5 H), 2.90 – 2.97 (m, 2 H), 2.98 – 3.06 (m, 3 H), 3.27 – 3.35 (m, 0.5 H), 3.50 (dd, J = 12.11, 7.70 Hz, 0.5 H), 3.72 – 3.80 (m, 0.5 H), 3.85 – 4.00 (m, 0.5 H), 4.05 – 4.13 (m, 0.5 H), 6.22 – 6.30 (m, 1 H), 6.69 – 6.76 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 7.92 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.57 – 7.64 (m, 1 H), 7.70 – 7.73 (m, 1 H), 7.81 – 7.89 (m, 1 H)

[0458]

실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, <i>m/z</i>) ¹	¹ H NMR
43		5	MS (ESI) <i>m/z</i> 435.11 [M+H] ⁺ , f; MS (ESI) <i>m/z</i> 457.09 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.10 및 1.25 (2 d, <i>J</i> = 6.89 및 6.81 Hz, 3 H), 1.88 및 2.04 (2 s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.41 및 2.42 (2 s, 3 H), 2.47 – 2.52 (m, 0.5 H), 2.84 – 3.16 (m, 5 H), 3.38 – 3.50 (m, 2 H), 3.61 – 3.74 (m, 1.5 H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 13.63, 2.70 Hz, 0.5 H), 4.44 – 4.51 (m, 0.5 H), 6.33 – 6.44 (m, 1 H), 6.65 – 6.71 (m, 1 H), 7.32 – 7.36 (m, 2 H), 7.56 – 7.62 (m, 1 H), 7.68 – 7.71 (m, 1 H), 8.07 및 8.15 (2 d, <i>J</i> = 7.06 및 7.24 Hz, 1 H)

[0459]

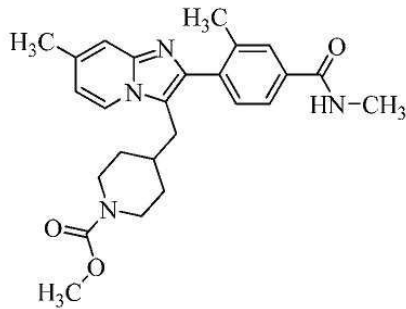
실시예	화합물 구조	고리화 절차	LCMC (RT, <i>m/z</i>) ¹	¹ H NMR
44		5	MS (ESI) <i>m/z</i> 405.16 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.35 – 1.49 (m, 1 H), 1.76 – 1.92 (m, 1 H), 1.84 및 1.92 (2 s, 3 H), 2.32 (d, <i>J</i> = 2.07 Hz, 3 H), 2.36 – 2.55 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.79 – 2.98 (m, 3 H), 3.03 (d, <i>J</i> = 4.88 Hz, 3 H), 3.20 – 3.33 (m, 2 H), 3.41 – 3.57 (m, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 6.71 – 6.75 (m, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.85 Hz, 1 H), 7.37 – 7.41 (m, 1 H), 7.59 (dt, <i>J</i> = 7.96, 1.84 Hz, 1 H), 7.69 – 7.73 (m, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 6.96, 3.14 Hz, 1 H)

¹이들 화합물을 저 pH 방법을 이용하는 분석적 HPLC(UV, ELSD 및 MS)에 의해 분석하였다(이동상: A: 0.05% TFA와 함께 H₂O; B: 0.05% TFA와 함께 CH₃CN; 조막스 (Zorbax) SB C18, 애질런트(Agilent) 역상 칼럼; 칼럼 크기: 4.6x30 mm; 입자 크기: 1.8μm; 4.5분, A 중의 5 내지 95% B의 구배로 실행).

[0460]

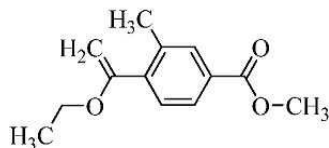
[0461]

실시예 45. 메틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 제조.



[0462]

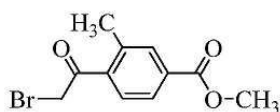
[0463] **부분 A. 메틸 4-(1-에톡시비닐)-3-메틸벤조에이트의 제조.**



[0464]

[0465] 1,4-다이옥산(20ml) 중의 메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트(5g, 21.83mmol), PdCl₂(dbpf)(0.356g, 0.55mmol) 및 트라이뷰틸(1-에톡시비닐)스탄난(8.11ml, 24.01mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 규조토의 패드 상에서 여과시킨 후, 이를 후속적으로 EtOAc(100ml)로 세척하였다. 염수(60ml)를 얻어진 혼합물에 첨가하고 나서, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3 X 60ml). 합한 유기추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS *m/z* 221.09 [M+H]⁺ (ESI).

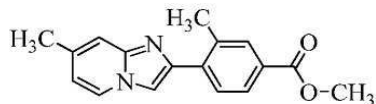
[0466] **부분 B. 메틸 4-(2-브로모아세틸)-3-메틸벤조에이트의 제조.**



[0467]

[0468] 메틸 4-(1-에톡시비닐)-3-메틸벤조에이트(4.81g, 21.83mmol)를 THF(30ml) 및 물(15.00ml) 중에서 22℃에서 용해시키고, 1-브로모포플리딘-2,5-다이온(3.89g, 21.83mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 22℃에서 15분 동안 교반시켰다. EtOAc(70ml) 및 물(50ml)을 얻어진 혼합물에 첨가하고 나서, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3 X 50ml). 합한 유기추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 헵탄의 혼합물로 용리하는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서 메틸 4-(2-브로모아세틸)-3-메틸벤조에이트(4.51g, 76%)를 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 2 H)

[0469] **부분 C. 메틸 3-메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤조에이트의 제조.**

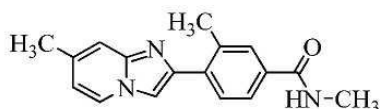


[0470]

[0471] 에탄올(8ml) 중의 4-메틸피리딘-2-아민(1.149g, 10.63mmol), 메틸 4-(2-브로모아세틸)-3-메틸벤조에이트(2.4g, 8.85mmol) 및 중탄산나트륨(1.487g, 17.71mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃로 10분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 침전물을 여과에 의해 수집하고 나서, 물로 세척하고 감압 하에 건조시켜 고체로서 메틸 3-메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤조에이트(1.49g, 60%)를 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.81 (d, *J* = 6.64 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.33 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H)

[0472] LCMS *m/z* 281.02 [M+H]⁺ (ESI).

[0473] **부분 D. N,3-다이메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드의 제조.**



[0474]

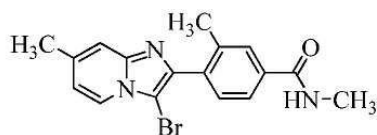
[0475] 메틸 3-메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤조에이트(1.47g, 5.24mmol), 메탄아민의 40% 수용액(10ml, 116.17mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 105℃로 10분 동안 가열하였다. EtOAc (50ml)을 얻어진 혼합물에 첨가하고 나서, 혼합물을 여과 후, 두 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3 X 50ml). 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 메탄올의 혼합물로 용리하

는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 고체로서 N,3-다이메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드(1.1g, 75%)를 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 6.80 (dd, *J* = 7.03, 1.56 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.67 - 7.74 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.82 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.33 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H)

[0476] LCMS *m/z* 280.10 [M+H]⁺ (ESI).

[0477] **부분 E. 4-(3-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.**

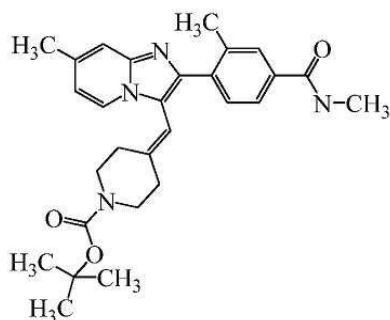
[0478]



[0479] 에탄올(1mℓ) 중의 다이브로민(0.051mℓ, 0.99mmol) 용액을 실온에서 에탄올(1.000mℓ) 중의 N,3-다이메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드(184mg, 0.66mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 90분 동안 교반시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 수 중에서 현탁시켰다. 수성 혼합물을 NaHCO₃를 이용하여 염기성으로 만들고 나서, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(헵탄 중의 구배 7 내지 60% EtOAc)에 의해 정제하여 고체로서 4-(3-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-N,3-다이메틸벤즈아마이드(210mg, 89%)를 제공하였다. LCMS *m/z* 357.98, 359.97 [M+H]⁺ (ESI).

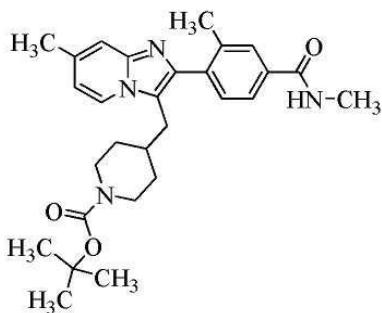
[0480] **부분 F. tert-부틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌)피페리딘-1-카복실레이트의 제조.**

[0481]



[0482] N₂ 하에서 PdCl₂(dbpf)(60.0mg, 0.09mmol) 및 테트라부틸염화암모늄(25.6mg, 0.09mmol)의 혼합물에, DMA(10mℓ) 중의 4-(3-브로모-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-N,3-다이메틸벤즈아마이드(330mg, 0.92mmol) 및 tert-부틸 4-메틸렌피페리딘-1-카복실레이트(545mg, 2.76mmol)를 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물 마이크로파 반응기 내 120 °C에서 45분 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 규조토를 거쳐서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 나서, 이어서, EtOAc(20mℓ) 및 물(20mℓ)을 첨가하였다. 상을 분리시키고 나서, 수성상을 EtOAc로 추출하였다(3 X 20mℓ). 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS *m/z* 475.30 [M+H]⁺ (ESI).

[0483] **부분 G. tert-부틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 제조.**



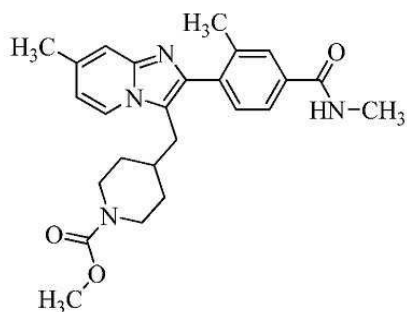
[0484]

[0485]

H-큐브의 압력을 60bar로 설정하고 온도 60℃로 설정하고 30mm 카트리지는 10% Pd/C을 함유하였다. 에탄올(5ml) 및 에틸 아세테이트(5ml) 중의 tert-부틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌)피페리딘-1-카복실레이트 용액을 ml/분의 속도로 H-큐브를 통해 펌핑하였다. 완료 후, 분획을 농축시키고, 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z 477.30 $[M+H]^+$ (ESI).

[0486]

부분 H. 메틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



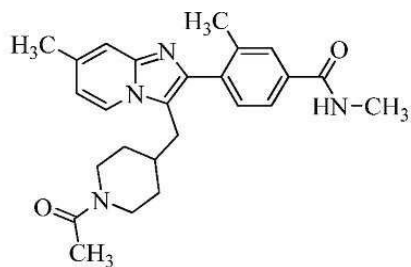
[0487]

[0488]

MeOH(2ml) 중의 N,3-다이메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)벤즈아마이드(180mg, 1:1 혼합물) 및 HCl(0.022ml, 0.71mmol)을 함유하는 tert-부틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 화합물의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄(2.000ml) 중에 용해시켰다. 메틸 클로로포메이트(0.028ml, 0.36mmol) 및 DIPEA(0.250ml, 1.43mmol)를 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 농축시킨 후에, 잔사를 엑스브릿지 분취(XBridge Prep) C18 OBD, 30x150mm, 5 μ m, 워터스 역상 칼럼 상의 분취 HPLC MS(이동상: 30-50% B; A: 10 mM NH_4CO_3 및 0.375% NH_4OH v/v를 지나는 H_2O , B: CH_3CN , 25분 실행)에 의해 정제하여 고체로서 메틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(11.00mg, 10.63%)를 얻었다. 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 0.81 - 1.03 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 12.50 Hz, 2 H), 1.71 - 1.89 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.66 (br. s., 2 H), 2.84 (d, J = 7.42 Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.92 (d, J = 5.08 Hz, 2 H), 6.88 (dd, J = 7.23, 1.76 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.81, 1.95 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 7.03 Hz, 1 H). $C_{25}H_{31}N_4O_3$ 에 대한 HRMS m/z 계산치 435.2391 $[M+H]^+$, 실측치 435.2405.

[0489]

실시예 46. 4-(3-((1-아세틸피페리딘-4-일)메틸)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



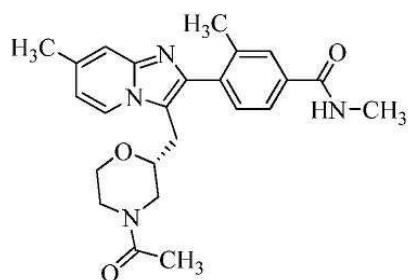
[0490]

[0491]

MeOH(3.0mℓ) 중의 *N*,3-다이메틸-4-(7-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)벤즈아마이드(200mg, 1:1 혼합물) 및 염산(32.9mg, 0.90mmol)을 함유하는 *tert*-부틸 4-((7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 화합물의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 농축 후, 잔사를 CH₂Cl₂(3.00mℓ)를 용해시키고 나서, 피리딘 (143mg, 1.80mmol) 및 아세트산 무수물(30.7mg, 0.30mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 농축 후, 조절의 물질을 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물로 용리하는 플래쉬 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이어서, 낮은 pH 방법을 이용하는 분취 HPLC(UV 수집)에 의한 정제(이동상: 0.05% TFA를 지나는 A-H2O; 루나(Luna) C18, 50x250mm, 15μm 페노메넥스(Phenomenex) 역상 칼럼 상의 B-CH₃CN)를 A 중의 10 내지 20% B의 구배로 20분 실행한 다음, 높은 pH 방법을 이용하는 HPLC(MS 수집)에 의한 정제(이동상: 10mM NH₅CO₃ 및 0.375% NH₄OH v/v를 지나는 A-H2O; 게미니(Gemini)-NX C18 110A, 액시아(Axia), 30x150mm, 5μm 페노메넥스 역상 칼럼 상의 B-MeOH)를 A 중의 40 내지 60% B의 구배로 19.5분 실행하고, 이어서, 정제를 다음의 조건을 이용하여 메틀러토레도 미니그램(MettlerToledo Minigram) 초임계 유체 크로마토그래피 기기로 정제하여(사이아노 칼럼, 10.0 x 250mm, 6μm 입자 크기, 10.0mℓ/분, 이동상: 0.1% DMEA, 초임계 CO₂를 지나는 25% EtOH, 조절기를 100 Bar로 설정하고, 칼럼 온도를 35℃로 설정, UV 215nm), 고체로서 4-(3-((1-(4-(7-메틸-2-(2-메틸-4-(메틸카바모일)페닐)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드(7.00mg, 16.68%)를 제공하였다. ¹H NMR (400Mℓ, 메탄올-*d*₄). δ ppm 0.82 - 1.09 (m, 2 H), 1.35 (d, *J* = 10.55 Hz, 1 H), 1.46 - 1.66 (m, 2 H), 1.87 (ddd, *J* = 15.14, 7.52, 4.30 Hz, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.40 - 2.52 (m, 4 H), 2.83 - 3.02 (m, 5 H), 3.74 (br. s., 1 H), 4.33 (d, *J* = 13.28 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 7.03, 1.56 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H); C₂₅H₃₁N₄O₂ 에 대한 HRMS *m/z* 계산치 419.2442 [M+H]⁺, 실측치 419.2437.

[0492]

실시예 47. (*R*)-4-(3-((4-아세틸몰폴린-2-일)메틸)-7-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조.



[0493]

[0494]

¹H NMR (400Mℓ, CD₃OD) δ ppm 2.02 (2 s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.38 (dd, *J* = 13.09, 10.74 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 - 2.74 (m, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 3 H), 3.03 - 3.10 (m, 2 H), 3.10 - 3.22 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.81 (dd, *J* = 11.91, 3.32 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J* = 13.28 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 8.37 (dd, *J* = 12.11, 7.03 Hz, 1 H). C₂₄H₂₉N₄O₂에 대한 HRMS *m/z* 계산치 421.2234 [M+H]⁺, 실측치 421.2237, R_t 0.993분. 출원인들은 상대적으로 복잡한 과정을 이용하여 이 화합물을 합성하였다. 출원인이 이 화합물을 재합성한다면, 그들은 실시예 20의 화합물을 제조하기 위해 사용한 과정과 유사한 과정을 대신 사용한다.

[0495]

실시예 48. 시험관내 인간 P2X3 수용체에서 길항제로서 화합물의 생물학적 평가.

[0496] 본 발명의 화합물의 길항 특성을 hP2X3(인간 퓨린수용체 P2X 수용체 서브타입 3, 클론 A에 대한 등록번호 AB016608 및 클론 B에 대한 등록번호 NM_002559)의 활성화에 의해 유도된 세포내 칼슘 증가의 저해제로서 분석하고, RLE 세포(랫트 간 내피)에서 발현시켰다. RLE/hP2X3 세포를 윌리엄(William) 배지 1X(깁코(Gibco), 12551-032)에서 성장시키고, 습윤화한 인큐베이터(5% CO₂ 및 37℃)에서 10% 소태아 혈청(위센트(Wisent), 090850), 2mM L-글루타민(위센트, 609-065-EL), 및 600 μ g/ml 게네티신(Geneticin) G-418(위센트, 61234)로 보충하였다.

[0497] 384 웰 플레이트에서 플레이팅한 hP2X3을 안정하게 발현시키는 동결보존된 RLE 세포를 이용하여 FDSS7000(하마마츠(Hamamatsu)) 상의 플루오(Fluo)-4 분석을 수행하고, 24시간 후에 목적으로 하는 최종 함량을 얻기 위한 적절한 밀도에서 실험을 수행하였다. 플루오-4를 지니는 세포 플레이트를 처리하고 후속 인큐베이션 다음에 세척 단계를 수행한 후에, 이중 첨가를 수행한다. 제1 첨가는 제2 첨가 전 20분 동안 사전 인큐베이션한 2mM CaCl₂를 함유하는 HBSS 완충제 중에서 희석시킨 시험 화합물을 포함한다. 제2 첨가는 2 μ M의 ATP를 포함하였다. 3분의 시간 경과를 거쳐서 FDSS7000을 이용하여 칼슘 이동을 측정하였고, 분석을 위해 형광 계수를 전하였다. 이는 엑셀피트(ExcelFit)를 이용하여 활성 염기에서 계산한 pIC₅₀을 생성하였다. 힐계수 및 저해%를 또한 결정할 수 있다.

[0498] 상기 방법을 이용하여 얻은 IC₅₀을 표 2에 나타낸다.

표 2

[0499] 실시예 15 내지 47의 화합물에 대해 관찰한 IC₅₀

실시예	인간 P2X3 IC ₅₀ (μ M)
15	0.003
16	0.003
17	0.006
18	0.007
19	0.158
20	0.004
21	0.007
22	0.045
23	0.018
24	0.010
25	0.007
26	0.011
27	0.111
28	0.006
29	0.005
30	0.006
31	0.005
32	0.003
33	0.007
34	0.030
35	0.016
36	0.114
37	0.011
38	0.010
39	0.010
40	0.074
41	0.084
42	0.059
43	0.008

44	0.103
45	0.026
46	0.066
47	0.087

[0500] 실시예 49. 염증 통증의 생체내 모델에서 실시예 15의 생물학적 평가

[0501] 본 발명의 화합물 중 하나는 염증 통증의 생체내 모델에서 평가하였다. 실시예 15(0.3-1-3-10-20 $\mu\text{mol/kg}$)의 경구 투약은 염증통증의 래트 FCA 96시간 발 모델에서 열 및 기계적 통각과민증 중점 둘 다의 유리 혈장 농도의 존적 반전을 생성하였다. 실시예 15의 효능(EC50 유리 혈장 농도)은 열 및 기계적 통각과민증에서 각각 18nM 및 87nM이었다. 결과를 도 1 및 도 2에 나타낸다.

[0502] 염증 통증의 FCA 96시간 래트 모델에서 실시예 15의 진통 효과의 특성규명을 위한 방법:

[0503] 200 내지 225g의 무게가 나가는 수컷 스프래그 돌리 래트(캐나다 퀘벡주 세인트-콘스탄트에 소재한 찰스 리버(Charles River)를 동물 실험 연구를 위해 하용하였다. 동물을 자유롭게 먹이(14% 단백질 설치류 유지식이요법, 미국 위스콘신주 메디슨에 소재한 할란 테클라드(Harlan Teklad)) 및 물이 제공되는 제어된 환경의 방(12시간 명/암 주기, 20.5 내지 23.5°C, 상대 습도: 40 내지 70%)에서 폴리카보네이트, 통기 유리(필터 탑)에 그룹 수용하였다.

[0504] 래트의 좌측 뒷발의 발바닥에 단일 40 μl 프로인트 완전 애주번트(Freund's complete adjuvant: FCA)의 주사에 의해 염증을 유도하였다. FCA 투여 후 96시간내 모든 실험을 수행하였다. 거동 시험 동물 전 24시간에 새로운 환경에 대한 적응을 위해 실험실로 가져왔다. 데이터 획득 직후 동물을 희생시켰다.

[0505] 환부가 있는 발의 발바닥 표면에 제어된 열을 적용하기 위해 발에 대한 열 자극기를 이용하여 열 통각과민증(플란타르 시험(Plantar Test))을 평가하였다. 래트를 30°C에서 유지한 장치의 유리 표면 상에서 구멍이 있는 개개 플렉시글라스(plexiglass) 상자에 두었다. 그들은 15분 내지 30분 동안 그들의 상장에 길들여졌다. 각경을 지니는 열 공급원을 수용하는 이동가능한 팔을 사용하여 동물에게 불안감을 주는 일 없이 손상된 발 아래에 직접 열 공급원을 두었다. 이어서, 열 공급원 및 타이머를 동시에 켜고; 동물이 뒷발을 빼낼 때 몇초인지를 기록하였다. 각각의 동물을 2회, 5분 간격으로 시험하여 감각을 회피하고, 평균값을 취하였다. 임의의 조직 손상을 회피하기 위해, 20초의 컷-오프 시간을 사용하였다.

[0506] 우고 바실 통각측정기(Ugo Basile analgesy meter)(이탈리아 코메리오에 소재한 우고 바실(Ugo Basile))을 이용하여 기계적 통각과민증을 평가하였다. 동물을 부드럽게 압박하고 나서, 꾸준히 증가된 압력을 돔-형상의 팁(직경 1mm)을 지니는 프로브를 통해 뒷발의 등면에 적용하였다. 발을 빼내는 것을 유도하는데 필요한 압력을 결정하였다. 분석 컷 오프를 295 g에서 설정하였다. 각각의 시행 사이에 5분 간격을 두고 2회 시행을 수행하였다. 두 값의 평균으로서 발 빼내기 역치를 계산하였다. 동물을 무작위화하고, 처리군에 할당하여 80%의 최소 통계적 검증력을 달성하였다. 모든 경우에 실험은 받아들여지는 처리에 대해 맹검이었다.

[0507] 통각수용성 시험에서 사용한 용량 및 시점에서 실시예 15의 유리 혈장 농도를 모니터링하기 위해 주위의 동물을 사용하였다. 비선형 회귀 및 S형 가변 기울기 논리 모델(프리즘(Prism) 4.03, 미국 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software Inc.))을 이용하여 4-점 농도-반응 곡선으로부터 거동 연구에서의 유리 혈장 EC50 값을 결정하였다.

[0508] * * * * *

[0509] 달리 표시되지 않는 한, 다음의 정의를 본 특허를 읽을 때 사용하여야 한다:

[0510] 본 특허에서 사용한 화학적 명명법은 일반적으로 문헌[Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979]에서 언급된 예 및 규칙에 따른다.

[0511] 수식어 " C_mC_n "는 수식되는 기가 m 내지 n개의 탄소원자를 함유한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_1C_6 -알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 의미한다.

[0512] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알칸(탄화수소) 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

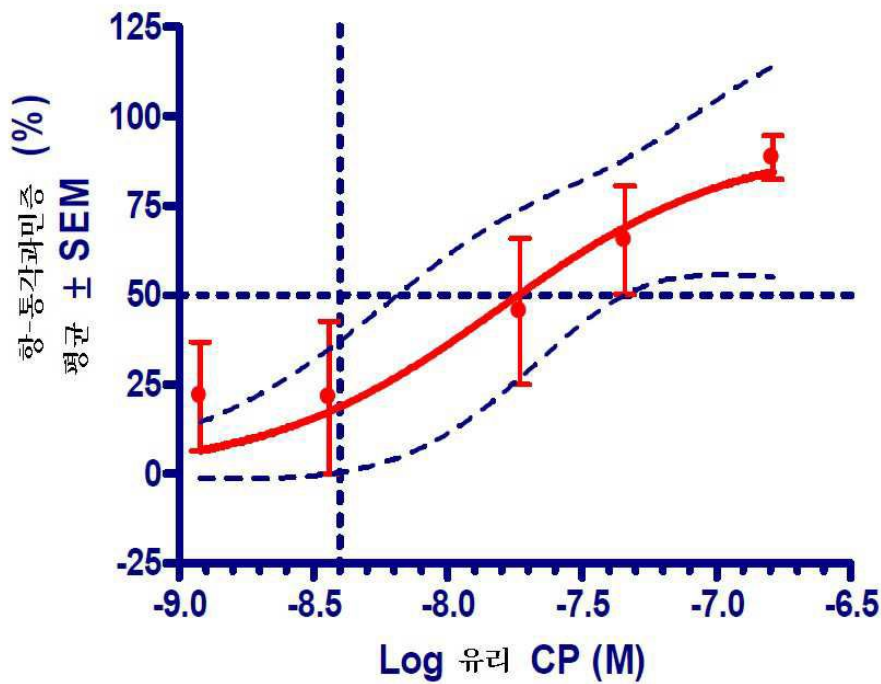
- [0513] 용어 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 환식 탄화수소기를 지칭한다. 사이클로알킬의 예는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 및사이클로헥실을 포함한다.
- [0514] 용어 "할로겐"은 염소, 브로민, 플루오린 또는 요오드를 의미한다.
- [0515] 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 의미한다. 알콕시의 예는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 뷰톡시를 포함한다.
- [0516] 용어 "선택적으로 치환된"은 변형된 기, 구조 또는 분자가 다음 중 하나일 수 있다는 것을 의미한다: (1) 하나 이상의 치환가능한 위치에서 치환체로 치환됨 또는 (2) 치환되지 않음.
- [0517] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 타당한 의학적 판단에 따라 사용하는데 적합한 모이어티(예를 들어, 염, 제형, 담체, 희석제 또는 부형제)를 특성구명하기 위해 사용된다. 일반적으로, 약제학적으로 허용가능한 모이어티는, 모이어티가 가질 수 있는 임의의 해로운 효과보다 더 큰 하나 이상의 유익을 가진다. 해로운 효과는, 예를 들어, 과량의 독성, 자극, 알레르기 반응 및 다른 문제 및 합병증을 포함할 수 있다.
- [0518] "Ac"는 아세틸을 의미한다.
- [0519] "AcOH"는 아세트산을 의미한다.
- [0520] "AIBN"은 아조비스아이소뷰틸오나이트릴을 의미한다.
- [0521] "atm"은 대기압을 의미한다.
- [0522] "boc"는 *tert*-뷰틸 카보닐을 의미한다.
- [0523] "Bu"는 뷰틸을 의미한다.
- [0524] "d"는 이중선을 의미한다.
- [0525] "DCM"은 다이클로로메탄을 의미한다.
- [0526] "dd"는 이중선의 이중선을 의미한다.
- [0527] "ddd"는 이중선의 이중선의 이중선을 의미한다.
- [0528] "DIPEA"는 다이아이소프로필에틸아민을 의미한다.
- [0529] "DMA"는 다이메틸아세트아마이드를 의미한다.
- [0530] "DMEA"는 다이메틸에틸아민을 의미한다.
- [0531] "DMF"는 *N,N*-다이메틸 폼아마이드를 의미한다.
- [0532] "DMSO-*d*₆"는 다이메틸설폭사이드-*d*₆를 의미한다.
- [0533] "DMT-MM"은 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰폴리늄 클로라이드를 의미한다.
- [0534] "ESI"는 전자분무이온화를 의미한다.
- [0535] "Et"는 에틸을 의미한다.
- [0536] "Et₂O"는 디에틸 에터를 의미한다.
- [0537] "Et₃N"은 트라이에틸아민을 의미한다.
- [0538] "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미한다.
- [0539] "EtOH"는 에탄올을 의미한다.
- [0540] "Ex"는 실시예를 의미한다.
- [0541] "g"는 그램을 의미한다.
- [0542] "hr"은 시간 또는 시간들을 의미한다.
- [0543] "¹H NMR"은 양성자 핵자기 공명을 의미한다.

- [0544] "HATU"는 *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트를 의미한다.
- [0545] "HOBt"은 1-하이드록시벤조트라이아졸을 의미한다.
- [0546] "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다.
- [0547] "HRMS"는 고분해능 질량분석법을 의미한다.
- [0548] "ℓ"는 리터를 의미한다.
- [0549] "LCMS"는 액체 크로마토그래피/질량 분석법을 의미한다.
- [0550] "m"은 다중선을 의미한다.
- [0551] "M"은 몰농도를 의미한다.
- [0552] "mℓ"는 밀리리터를 의미한다.
- [0553] "Me"는 메틸을 의미한다.
- [0554] "MeCN"은 아세토나이트릴을 의미한다.
- [0555] "MeOH"는 메탄올을 의미한다.
- [0556] "mg"는 밀리그램을 의미한다.
- [0557] "MHz"는 메가헤르츠를 의미한다.
- [0558] "min"는 분 또는 분들을 의미한다.
- [0559] "mmol"은 밀리몰을 의미한다.
- [0560] "mol"은 몰을 의미한다.
- [0561] "MS"는 질량 스펙트럼을 의미한다.
- [0562] "MTBE"는 메틸 *tert*-부틸 에터를 의미한다.
- [0563] "N"은 노르말을 의미한다.
- [0564] "NBS"는 *N*-브로모숙신이미드를 의미한다.
- [0565] "Pd(OH)₂"는 수산화팔라듐을 의미한다.
- [0566] "Ph"는 페닐을 의미한다.
- [0567] "ppm"은 백만분율을 의미한다.
- [0568] "Pr"은 프로필을 의미한다.
- [0569] "q"는 사중선을 의미한다.
- [0570] "qt"는 오중선을 의미한다.
- [0571] "R_t"는 체류시간(HPLC)을 의미한다.
- [0572] "s"는 단일선을 의미한다.
- [0573] "SFC"는 초임계-유체 크로마토그래피를 의미한다.
- [0574] "t"는 삼중선을 의미한다.
- [0575] "TFA"는 트라이플루오로아세트산을 의미한다.
- [0576] "THF"는 테트라하이드로퓨란을 의미한다.
- [0577] "TLC"는 박막 크로마토그래피를 의미한다.
- [0578] "TMEDA"는 N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-에틸렌다이아민을 의미한다.

- [0579] "UV"는 자외선을 의미한다.
- [0580] "v/v"는 단위 용적 당 용적을 의미한다.
- [0581] "vol"은 용적을 의미한다.
- [0582] 단수로 만들어진 대상은 또한 복수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수의 용어는 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [0583] 본 특허(특허청구범위)에서 단어 "포함하다", "포함하다" 및 "포함하는"은 배타적보다는 포괄적인 것으로 해석되어야 한다. 이 해석은 이들 단어가 미국 특허법 하에 주어지는 해석과 동일한 것으로 의도된다.
- [0584] 예시적 실시형태의 상기 설명은 본 발명, 그의 원칙 및 그의 실행적 적용에 의해 다른 당업자가 단지 숙지하기 위한 의도이며, 따라서 다른 당업자는 그들이 특정 용도의 필요조건에 가장 적합할 수 있다면, 본 발명을 그의 수많은 형태에 적합화 하고 적용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 실시형태로 제한되지 않으며, 다양하게 변형될 수 있다.

도면

도면1



도면2

