(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월28일
(11) 등록번호 10-1333280
(24) 등록일자 2013년11월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7030010
(22) 출원일자(국제) 2006년05월24일
심사청구일자 2011년03월28일
(85) 번역문제출일자 2007년12월21일
(65) 공개번호 10-2008-0021045
(43) 공개일자 2008년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/020085
(87) 국제공개번호 WO 2006/127815
국제공개일자 2006년11월30일
(30) 우선권주장
60/684,466 2005년05월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005021539 A1
전체 청구항 수 : 총 30 항

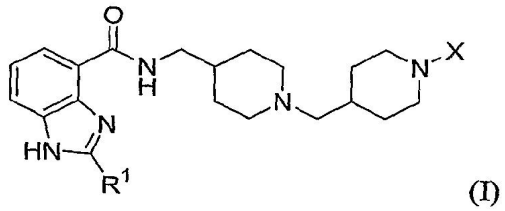
(73) 특허권자
세라밴스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이트웨이 불러바드 901
(72) 발명자
맥키넬 로버트 머레이
미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 4th 아베뉴 375
젠드론 롤란드
미국 캘리포니아 94110 샌 프란시스코 프란코니아 스트리트 345
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 **5-HT4 수용체 아고니스트인벤즈이미다졸-카르복사미드 화합물**

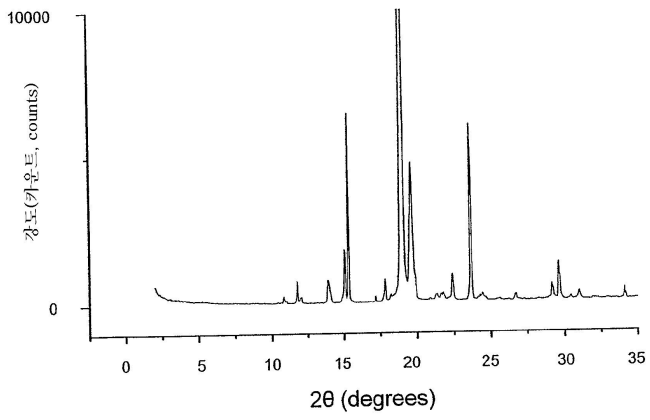
(57) 요 약

본원 발명은 R_1과 X가 본원 명세서에서 정의한 바와 같은 식 (I)의 벤즈이미다졸-카르복사미드 5-HT_4 수용체 아고니스트 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체에 관한 것이다. 본원 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 화합물을 사용하여 5-HT4 수용체 활성과 관련된 질병을 치료하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다. 또한, 본원 발명은 식 (I)의 화합물의 결정형에 관한 것이다.



(I)

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

지앙 란

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 산타 마리아 레인 788

최석기

미국 캘리포니아 94301 팔로 알토 엠바카데로 로드 525

롱 다니엘 디

미국 캘리포니아 94114 샌프란시스코 23rd 스트리트 4358

파더리 폴 알.

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 미네소타 스트리트 921

마르퀴스 다니엘

미국 캘리포니아 94019 핼프 문 베이 투어아이네 래인 2037

다지엘 신 엠.

미국 캘리포니아 94105 샌 프란시스코 하리손 스트리트 #921, 201

피작커레이 크리스틴 엠.

미국 캘리포니아 94901 산 라파엘 맥코이 로드 10

(30) 우선권주장

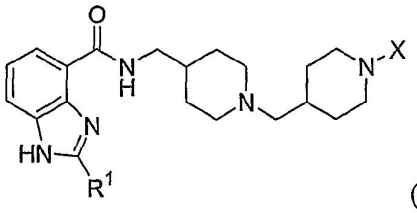
60/684,478 2005년05월25일 미국(US)

60/748,415 2005년12월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체:



(I)

상기에서:

R^1은 -OH로 선택적으로 치환된 C_{3-5}알킬이고; 및

X는

(a) R^2가 C_{1-4}알킬 또는 n이 0 또는 1인 $-(CH_2)_n$-페닐인, $-C(O)OR^2$;

(b) R^3이

C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐,

C_{1-5}알킬,

C_{4-5}시클로알킬, 및

m이 0 또는 1이고 A가 아미노, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A로부터 선택되는, $-C(O)R^3$;

(c) R^4가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, 및 R^5가 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$;

(d) R^6이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^7이 수소, -OH, 또는 C_{1-3}알킬이거나; 또는 R^6과 R^7이 함께 옥소 또는 $-(CH_2)_2$-를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$;

(e) R^9가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^{10}은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$; 및

(f) R^{11}이 C_{1-3}알킬, $-CH_2$-페닐, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 2,4-디메틸이소옥사졸릴, 및 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐로부터 선택되는, $-S(O)2R^{11}$로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^1이 C_{3-5}알킬인 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 R^1이 이소프로필 또는 터트-부틸인 것인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 X가 $-C(O)OR^2$인 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 R^2가 C_{1-3}알킬 또는 페닐인 것인 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 X가 $-C(O)R^3$인 것인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 R^3이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 것인 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 X가 $-C(O)NR^4R^5$인 것인 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서,

상기 R^1이 C_{3-4}알킬이고; 및

상기 X가

(a) R^2가 C_{1-3}알킬 또는 페닐인, $-C(O)OR^2$;

(b) R^3이 C_{1-4}알킬, 할로, 및 $-CF_3$으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐; 푸라닐; 또는 티오페닐인, $-C(O)R^3$;

(c) R^4가 수소이고 R^5가 C_{1-4}알킬 및 할로로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$;

(d) R^6이 수소이고 R^7이 수소, -OH, 또는 메틸이거나; 또는 R^6과 R^7이 함께 옥소 또는 $-(CH_2)_2-$를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬 및 할로로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$;

(e) R^9가 수소 또는 메틸이고 R^{10}이 C_{1-4}알킬 및 할로로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$; 및

(f) R^{11}이 C_{1-4}알킬 및 할로로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 메틸 또는 페닐인,

$-S(O)_2R^{11}$로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 R^1이 이소프로필 또는 터트-부틸이고; 및

상기 X가

(a) R^2가 메틸 또는 페닐인, $-C(O)OR^2$;

(b) R^3이 메틸, 클로로, 플루오로, 및 $-CF_3$으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐; 푸란-2-일; 또는 티오펜-2-일인, $-C(O)R^3$; 및

(c) R^4가 수소이고 R^5가 1개의 플루오로 또는 클로로로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 화합물은

4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 페닐 에스테르;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-클로로벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2,4-디플루오로-벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(푸란-2-카르보닐)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-페닐카르바모일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(3-메틸-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(4-플루오로벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; 및 그의 약제학적으로-허용가능한 염 및 그의 용매화물 및 그의 입체이성질체로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서, 상기 화합물은

4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; 및

그의 약제학적으로-허용가능한 염 및 그의 용매화물 및 그의 입체이성질체로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르 또는 그의 용매화물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 결정형 화합물은 15.08±0.20, 15.41±0.20, 19.00±0.20, 19.70±0.20, 및 23.68±0.20으로부터 선택되는 2Θ 값에서 두 개 이상의 회절 피크를 갖는 분말 x-레이 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 결정형 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 결정형 화합물은 약 146℃ 내지 약 148℃ 범위의 온도에서 흡열성 열 흐름(endothermic heat flow) 최대값을 나타내는 시차 주사 열량계 프로파일(differential scanning calorimetry profile)을 특징으로 하는 것인 결정형 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 결정형 화합물은 약 143℃ 내지 약 145℃ 범위의 온도에서 흡열성 열 흐름 최대값을 나타내는 시차 주사 열량계 프로파일을 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 결정형 화합물은 일수화물인 것인 결정형 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 결정형 화합물은 9.14±0.20, 12.41±0.20, 12.74±0.20, 17.75±0.20, 18.47±0.20, 20.63±0.20, 21.13±0.20, 및 27.05±0.20으로부터 선택되는 2Θ 값에서 두 개 이상의 회절 피크를 갖는 분말 x-레이 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 결정형 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량과 약제학적으로 허용가능한 캐리어(carrier)를 포함하는, $5\text{-}HT_4$ 수용체 활성과 관련된 의학적 상태의 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 의학적 상태는 과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS), 만성 변비, 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 위 배출 지연증(delayed gastric emptying), 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 위마비증, 수술후 장 폐색증(post-operative ileus), 가성 장 폐색증(intestinal pseudo-obstruction), 및 약물로-유도된 통과 지연증(drug-induced delayed transit)으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물.

청구항 21

삭제

청구항 22

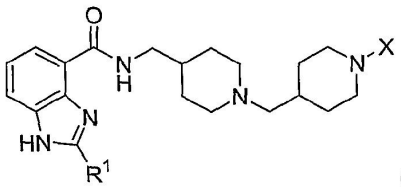
삭제

청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량과 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는, 위장관의 감소된 운동성으로 인한 질환의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 24

하기 화학식 (I)을 가지며,



(I)

상기에서, R^1은 -OH로 선택적으로 치환된 C_{3-5}알킬이고; 및

X는

(a) R^2가 C_{1-4}알킬 또는 n이 0 또는 1인 $-(CH_2)_n$-페닐인, $-C(O)OR^2$;

(b) R^3이

C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐,

C_{1-5}알킬,

C_{4-5}시클로알킬, 및

m이 0 또는 1이고 A가 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A로부터 선택되는, $-C(O)R^3$;

(c) R^4가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^5가 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$;

(d) R^6이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^7이 수소, -OH, C_{1-3}알킬 또는 옥소이거나; 또는 R^6과 R^7이 $-(CH_2)_2$-를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$;

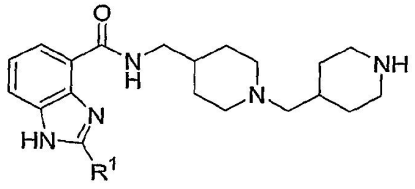
(e) R^9가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^{10}은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$; 및

(f) R^{11}이 C_{1-3}알킬, $-CH_2$-페닐, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐,

2,4-디메틸이소옥사졸릴, 및 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐로부터 선택되는, $-S(O)2R^{11}$로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체의 제조 방법으로서,

상기 제조 방법은

(i) 하기 식 (II)의 화합물과



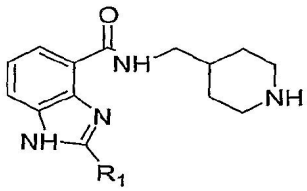
(II)

L이 이탈기인 하기 식 (III)의 화합물을 반응시키거나;



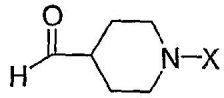
(III)

(ii) 하기 식 (VIII)의 화합물과



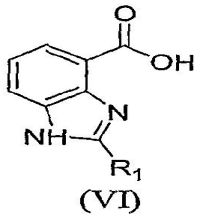
(VIII)

하기 식 (XIII)의 화합물을 반응시키거나; 또는



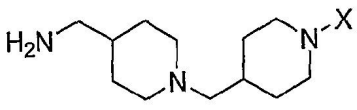
(XIII)

(iii) 하기 식 (VI)의 화합물과



(VI)

하기 식 (XIV)의 화합물을 반응시켜



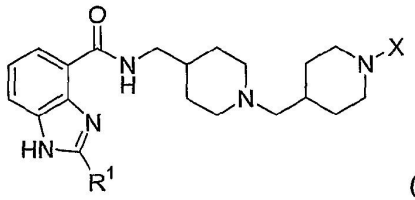
(XIV)

상기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체를 제

공하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 25

하기 화학식 (I)을 가지며,



(I)

상기에서, R^1이 C_{3-5}알킬이고; 및

X가

(b) R^3이

C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐,

C_{1-5}알킬,

C_{4-5}시클로알킬, 및

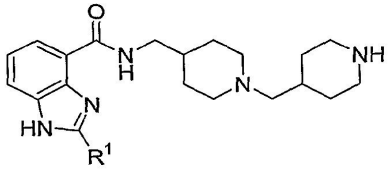
m이 0 또는 1이고 A가 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A로부터 선택되는, $-C(O)R^3$;

(d) R^6이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^7이 수소, -OH, C_{1-3}알킬 또는 옥소이거나; 또는 R^6과 R^7이 $-(CH_2)_2$-를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$; 및

(e) R^9가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^{10}은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체의 제조 방법으로서,

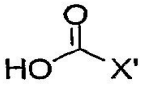
상기 제조 방법은

하기 화학식 (II)의 화합물과



(II)

X'이 R^3, $C(R^6R^7)R^8$, 및 $C(HR^9)OR^{10}$으로부터 선택되는 것인 하기 화학식 (IV)의 화합물을 반응시켜



(IV)

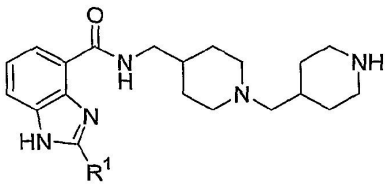
상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체를 제공하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항의 제조 방법으로 제조된 생성물.

청구항 27

R^1이 C_{3-5}알킬인 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염 또는 그의 입체이성질체 또는 그의 보호된 유도체:



(II)

청구항 28

결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조 방법으로서, 상기 방법은

(a) 아세토니트릴, 에테르, 시클로헥산, 및 에틸 아세테이트로부터 선택되는 비활성 희석제에 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를, 희석제 1 밀리리터 당 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르 약 15 mg 내지 25 mg의 비율로 분산시켜, 혼합물을 생성하는 단계; 및

(b) 상기 혼합물에서 희석제를 증발시켜 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를 제공하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 29

결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조 방법으로서, 상기 방법은

(a) 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드와 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를 극성 비양성자성(aprotic) 희석제에서 반응시키는 단계;

(b) 상기 단계 (a)의 생성물을 증류하면서 아세토니트릴을 첨가하여, 상기 단계 (a)의 생성물로부터 상기 극성 비양성자성 희석제를 제거하는 단계;

(c) 아세토니트릴 1 밀리리터 당 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르 약 50 mg 내지 약 125 mg의 농도로 아세토니트릴에서 잔여물을 용해하기에 충분한 온도에서 아세토니트릴에 담긴 상기 단계 (b)의 증류로부터 얻은 잔여물의 혼합물을 제조하는 단계; 및

(d) 상기 단계 (c)의 혼합물을 약 20℃ 이하 온도까지 냉각시켜 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를 제조하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 30

제29항 또는 제30항의 방법으로 제조된 생성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

제23항에 있어서, 상기 위장관의 감소된 운동성으로 인한 질환은 만성 변비, 변비-형 과민성 장 증후군(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS), 당뇨병성 위마비증, 특발성 위마비증, 및 기능성 소화불량으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 35

5-HT_4 수용체를 포함하는 생물학적 시스템 또는 시료를 연구하는 방법으로서, 상기 방법은

(a) 상기 생물학적 시스템 또는 시료를 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 생물학적 시스템 또는 시료에서 상기 화합물에 의해 발생된 효과를 결정하는 단계를 포함하고,

상기 생물학적 시스템 또는 시료는 세포, 세포 추출물, 원형질막, 조직 시료, 및 인간을 제외한 포유동물로부터 선택되는 것인 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본원 발명은 5-HT_4 수용체 아고니스트(agonist)로 유용한 벤즈이미다졸-카르복사미드 화합물에 관한 것이다. 또한, 본원 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 5-HT_4 수용체 활성에 의해 매개되는(mediated) 의학적 상태를 치료하거나 예방하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물의 제조 방법과 상기 화합물을 제조하는데 유용한 중간체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세로토닌(5-히드록시트립타민, 5-HT)은 중추 신경계와 말초 신경계 모두에서, 몸 전체에 걸쳐 광범위하게 분포되어 있는 신경전달물질이다. 7개 이상의 세로토닌 수용체 서브타입(subtype)이 확인되었고 이러한 다양한 수용체와 세로토닌과의 상호 작용은 다양한 생리적 기능과 연결되어 있다. 따라서, 특정 5-HT 수용체 서브타입을 표적으로 하는 치료용 작용제를 개발함에 있어 실질적인 관심이 있어 왔다.

[0003] 특히, 5-HT_4 수용체의 규명, 및 5-HT_4 수용체와 상호 작용하는 약제학적 작용제의 확인이 최근 중요한 활동의 핵심이 되고 있다(예를 들면, Langlois and Fischmeister, J. Med. Chem. 2003, 46, 319-344을 참조한다). 5-HT_4 수용체 아고니스트는 위장관의 감소된 운동성으로 인한 질환의 치료를 위해 유용하다. 상기 질환으로는 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS), 만성 변비, 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 위 배출 지연증(delayed gastric emptying), 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 위마비증, 수술후 장폐색증(post-operative ileus), 가성 장 폐색증(intestinal pseudo-obstruction), 및 약물로-유도된 통과 지연증(drug-induced delayed transit)을 포함한다. 또한, 일부 5-HT_4 수용체 아고니스트 화합물은 인식장애(cognitive disorder), 행동 장애(behavioral disorder), 기분 장애(mood disorder), 및 자율기능 조절 장애(disorders of control of autonomic function)를 포함하는 중추 신경계 질환의 치료에 사용될 수 있다고 제

안되고 있다.

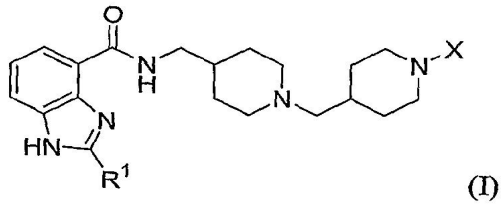
[0004] 5-HT_4 수용체 활성을 조절하는 약제학적 작용제의 광범위한 이용에도 불구하고, 현재 임상에서 사용되고 있는 5-HT_4 수용체 아고니스트 화합물은 거의 없다. 따라서, 최소의 부작용을 갖고 목표 효과를 나타내는 새로운 5-HT_4 수용체 아고니스트 화합물을 위한 필요성이 있어 왔다. 바람직한 작용제는 그 밖의 특징 중에서도 개선된 선택성, 역가(potency), 약동력학 특징, 및/또는 작용 지속 기간을 포함할 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0005] **발명의 요약**

[0006] 본원 발명은 5-HT_4 수용체 아고니스트 활성을 갖는 신규 화합물을 제공한다. 그 밖의 특징 중에서, 본원 발명의 화합물은 강력하고 선택적인 5-HT_4 수용체 아고니트인 것으로 밝혀졌다. 또한, 본원 발명의 바람직한 화합물은 경구 투여시 좋은 생체 이용가능성(bioavailability)을 예상하게 하는, 동물 모델에서의 양호한 약동력학 특징을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 따라서, 본원 발명은 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물(solvate) 또는 입체이성질체를 제공하고:

[0008] 

(I)

[0009] 상기에서:

[0010] R^1은 -OH로 선택적으로 치환되는 C_{3-5}알킬이고; 및

[0011] X는

[0012] (a) R^2가 C_{1-4}알킬 또는 n이 0 또는 1이 되는 $-(CH_2)_n$-페닐인, $-C(O)OR^2$;

[0013] (b) R^3이

[0014] C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐,

[0015] C_{1-5}알킬,

[0016] C_{4-5}시클로알킬, 및

[0017] m이 0 또는 1이고 A가 아미노, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A로부터 선택되는, $-C(O)R^3$;

[0018] (c) R^4가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^5가 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$;

[0019] (d) R^6이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^7이 수소, -OH, 또는 C_{1-3}알킬이 되거나; 또는 R^6과 R^7이 함께 옥소 또는 $-(CH_2)_2$-를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환되는,

$-C(O)C(R^6R^7)R^8$;

[0020] (e) R^9가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^{10}이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$; 및

[0021] (f) R^{11}이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환되는 C_{1-3}알킬, $-CH_2$-페닐, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 2,4-디메틸이소옥사졸릴, 및 페닐로부터 선택되는, $-S(O)_2R^{11}$로부터 선택된다.

[0022] 또한, 본원 발명은 본원 발명의 화합물과 약제학적으로-허용가능한 캐리어(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0023] 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명은 결정형의 유리 염기(free base) 형태로 된 식 (I)의 특정 화합물을 제공한다. 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르는 약 145℃ 내지 약 155℃, 통상적으로 약 146℃ 내지 약 148℃의 녹는점, 약 240℃보다 높은 분해 온도(degradation temperature)를 갖는 것으로 밝혀졌고, 실온에서 약 2% 내지 약 90%의 상대 습도 범위에 노출될 때 약 0.25% 미만의 중량 변화를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 또한, 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 또 다른 결정 형태가 본원 발명의 또 다른 실시 형태에서 제공된다.

[0024] 방법 실시 형태에서, 본원 발명은 5-HT_4 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태 예를 들면 위장관의 감소된 운동성으로 인한 질환의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원 발명 화합물의 치료적 유효량을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 또한, 본원 발명은 포유 동물에서 5-HT_4 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원 발명의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 또한, 본원 발명의 화합물은 생물학적 시스템 또는 시료를 연구하기 위한, 또는 다른 화학 화합물의 활성을 연구하기 위한 연구 도구로서 사용될 수 있다. 따라서, 본원 발명의 또 다른 방법 실시 형태에서, 본원 발명은 생물학적 시스템 또는 시료를 연구하거나 또는 새로운 5-HT_4 수용체 아고니스트를 개발하기 위한 연구 도구로서, 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체를 사용하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 본원 발명의 화합물과 생물학적 시스템 또는 시료를 접촉시키는 단계와 상기 생물학적 시스템 또는 시료에서 상기 화합물에 의해 발생되는 효과를 결정하는 단계를 포함한다.

[0027] 별개의 분리된 실시 형태에서, 또한 본원 발명은 본원 발명의 화합물을 제조하는데 유용한, 본원 명세서에서 기술된 합성 제조 방법과 중간체를 제공한다.

[0028] 또한, 본원 발명은 의학적 치료에서 사용하기 위해 본원 명세서에서 기술된 바와 같은 본원 발명의 화합물뿐만 아니라, 포유 동물에서 5-HT_4 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태 예를 들면 위장관의 감소된 운동성으로 인한 질환의 치료를 위한 제제 또는 의약의 제조에서 본원 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0029] **발명의 상세한 설명**

[0030] 본원 발명은 식 (I)의 신규한 벤즈이미다졸-카르복사미드 5-HT_4 수용체 아고니스트, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체를 제공한다. 하기 치환체와 수치는 본원 발명의 다양한 실시 형태 중 대표적인 예를 제공하기 위함이다. 상기 대표적인 수치는 상기 실시 형태를 추가로 규정하기 위함이고, 그 밖의 다른 수치를 제외하거나 또는 본원 발명의 범위를 제한하기 위함이 아니다.

[0031] 본원 발명의 특정 실시 형태에서, R^1은 -OH로 선택적으로 치환된 C_{3-5}알킬이다.

[0032] 또 다른 특정 실시 형태에서, R^1은 C_{3-5}알킬이다.

[0033] 다른 특정 실시 형태에서, R^1은 C_{3-4}알킬이고; 또는 R^1은 이소프로필 또는 터트-부틸이다.

[0034] 또 다른 특정 실시 형태에서, R^1은 이소프로필이다.

[0035] 또 다른 특정 실시 형태에서, R^1은 1-히드록시-1-메틸에틸 또는 2-히드록시-1-메틸에틸이다.

[0036] 특정 실시 형태에서, X는 R^2가 C_{1-4}알킬, 또는 n이 0 또는 1이 되는 $-(CH_2)_n$-페닐인, $-C(O)OR^2$이다.

[0037] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^2가 C_{1-3}알킬 또는 페닐인, $-C(O)OR^2$이다.

[0038] 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^2가 메틸 또는 페닐이거나 또는 R^2가 메틸인, $-C(O)OR^2$이다.

[0039] 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐; C_{1-5}알킬; C_{4-5}시클로알킬; 및 m이 0 또는 1이고 A가 아미노, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A로부터 선택되는, $-C(O)R^3$이다.

[0040] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)R^3$이다.

[0041] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 C_{1-5}알킬 또는 C_{4-5}시클로알킬인, $-C(O)R^3$이다.

[0042] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 m이 0이고 A가 아미노, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 및 2,4-디메틸이소옥사졸릴로부터 선택되는 $-(CH_2)_m$-A인, $-C(O)R^3$이다.

[0043] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 C_{1-4}알킬, 할로 및 $-CF_3$로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐; 푸라닐; 또는 티오페닐인, $-C(O)R^3$이다.

[0044] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^3이 메틸, 클로로, 플루오로, 및 $-CF_3$로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이거나; 또는 R^3이 푸란-2-일 또는 티오펜-2-일인, $-C(O)R^3$이다.

[0045] 특정 실시 형태에서, X는 R^4가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^5가 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$이다.

[0046] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^4가 수소인, $-C(O)NR^4R^5$이다.

[0047] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^4가 수소이고 R^5가 C_{1-4}알킬과 할로로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$이다.

[0048] 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^4가 수소이고 R^5가 1개의 할로, 또는 1개의 플루오로 또는 클로로로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$이다.

[0049] 특정 실시 형태에서, X는 R^6이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고 R^7이 수소, -OH, 또는 C_{1-3}알킬이거나; 또는 R^6과 R^7이 함

께 옥소 또는 $-(CH_2)_2-$를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환되는, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$이다.

[0050] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^6이 수소인, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$이다.

[0051] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^8이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$이다.

[0052] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^8이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 시클로헥실인, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$이다.

[0053] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^6이 수소이고 R^7이 수소, -OH, 또는 메틸이거나; 또는 R^6과 R^7이 함께 옥소 또는 $-(CH_2)_2-$를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 메틸, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환되는, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$이다.

[0054] 특정 실시 형태에서, X는 R^9가 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^{10}은 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 $-OCHF_2$로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$이다.

[0055] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^9가 수소 또는 메틸인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$이다.

[0056] 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^9가 수소 또는 메틸이고 R^{10}은 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 메틸, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$이다.

[0057] 특정 실시 형태에서, X는 R^{11}이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-3}알킬, $-CH_2-$페닐, 푸라닐, 티오페닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피리디닐, 나프탈레닐, 피롤릴, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥소아제티디닐, 티아졸리디닐, 1,1-디옥소 이소티아졸리디닐, 2,4-디메틸이소옥사졸릴, 및 페닐인, $-S(O)_2R^{11}$이다.

[0058] 또 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^{11}이 C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 -CN으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-3}알킬, 2,4-디메틸이소옥사졸릴, 또는 페닐인 $-S(O)_2R^{11}$이다.

[0059] 다른 특정 실시 형태에서, X는 R^{11}이 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된; 또는 메틸, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된, 메틸 또는 페닐이다.

[0060] 하나의 실시 형태에서, 본원 발명은 식 (I)의 화합물을 제공하고:

[0061] R^1은 C_{3-4}알킬이고; 및

[0062] X는

[0063] (a) R^2가 C_{1-3}알킬 또는 페닐인, $-C(O)OR^2$;

[0064] (b) R^3가 C_{1-4}알킬, 할로, 및 $-CF_3$로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐; 푸라닐; 또는 티오페닐인, $-C(O)R^3$;

[0065] (c) R^4가 수소이고 R^5가 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$;

[0066] (d) R^6이 수소이고 R^7이 수소, -OH, 또는 메틸이거나; 또는 R^6과 R^7이 함께 옥소 또는 $-(CH_2)_2-$를 형성하고; 및 R^8이 페닐 또는 시클로헥실이고 상기 페닐 또는 시클로헥실은 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로서 선택적으로 치환되는, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$;

[0067] (e) R^9가 수소 또는 메틸이고 R^{10}이 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$; 및

[0068] (f) R^{11}이 C_{1-4}알킬과 할로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 메틸 또는 페닐인, $-S(O)_2R^{11}$로부터 선택된다.

[0069] 또한, 본원 발명은 식 (I)의 화합물을 제공하고:

[0070] R^1이 이소프로필 또는 터트-부틸이고; 및

[0071] X는

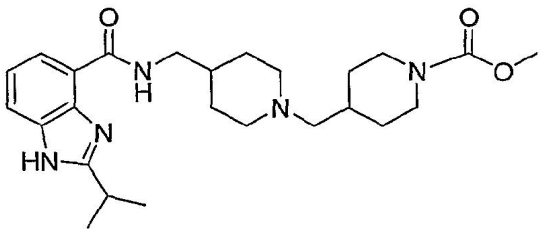
[0072] (a) R^2가 메틸 또는 페닐인, $-C(O)OR^2$;

[0073] (b) R^3이 메틸, 클로로, 플루오로, 및 $-CF_3$으로부터 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐; 푸란-2-일; 또는 티오펜-2-일인, $-C(O)R^3$; 및

[0074] (c) R^4가 수소이고 R^5가 1개의 플루오로 또는 클로로로 선택적으로 치환된 페닐인, $-C(O)NR^4R^5$로부터 선택된다.

[0075] 또 다른 특정 실시 형태에서, 본원 발명은 실시예에서 기재된 화합물과 하기 표 I 내지 IX의 화합물을 제공한다.

[0076] 본원 명세서에서 사용된 화학 명명이 실시예 1의 화합물을 예로 들어 설명되고:

[0077] 

[0078] 이것은 MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, 독일)에서 제공되는 AutoNom 소프트웨어에 따르면, 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르로 나타내어진다. 융합된 고리 구조인 "벤조이미다졸"은 택일적으로는 "벤즈이미다졸"로 명명된다. 두 개 용어는 본원 명세서에서는 동등하다.

[0079] 하기 표에서 기재된 특정 화합물에 의해 예로 든 바와 같이, 본원 발명의 화합물은 키랄 센터를 포함할 수 있다. 따라서, 본원 발명은 달리 지적되지 않는다면, 라세미체 혼합물, 순수한 입체이성질체, 및 상기 이성질체에 대해 입체이성질체가-풍부한 혼합물을 포함한다. 특정 입체 이성질체가 제시될 때, 조성물의 전체적인 유용성이 다른 이성질체의 존재에 의해 없어지지 않는다면, 달리 지적되지 않는 한 소량의 다른 입체이성질체가 본원 발명의 조성물에 존재할 수 있음은 이해될 것이다.

[0080] 하나의 실시 형태에서, 본원 발명은 하기로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[0081] 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

[0082] 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 페닐 에스테르;

[0083] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-클로로벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0084] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2,4-디플루오로-벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0085] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(푸란-2-카르보닐)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0086] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0087] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0088] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-페닐카르바모일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0089] 4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르;

[0090] 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드;

[0091] 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(3-메틸-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; 및

[0092] 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(4-플루오로벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드.

[0093] 정의

[0094] 본원 발명의 화합물, 조성물 및 제조 방법을 기술할 때, 달리 지적되지 않는다면 하기 용어는 하기의 의미를 갖는다.

[0095] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 또는 그의 조합이 될 수 있는 1가(monovalent) 포화된 탄화수소기를 의미한다. 달리 규정되지 않는다면, 상기 알킬기는 통상적으로 1개 내지 10개 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알킬기는 예를 들면 메틸(Me), 에틸, n-프로필(n-Pr), 이소프로필(iPr), n-부틸(n-Bu), 세크(sec)-부틸, 이소부틸, 터트-부틸(tBu), n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 및 그 등가물을 포함한다.

[0096] 용어 "알콕시"는 알킬이 상기에서 정의한 바와 같은 1가 -O-알킬을 의미한다. 대표적인 알콕시기는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 및 그 등가물을 포함한다.

[0097] 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭(monocyclic) 또는 멀티시클릭(multicyclic)이 될 수 있는 1가 포화된 카르보시클릭 기를 의미한다. 상기 시클로알킬기는 달리 규정되지 않는다면, 통상적으로 3개 내지 10개 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 시클로알킬기는 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 및 그 등가물을 포함한다.

[0098] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다.

[0099] 용어 "옥소"는 이중-결합된 산소 원자(=O)를 의미한다.

[0100] 용어 "화합물"은 합성에 의해 제조되거나 또는 대사작용과 같은 그 밖의 방법으로 만들어지는 화합물을 의미한다.

[0101] 용어 "치료적 유효량"은 치료할 필요가 있는 환자에게 투여될 때 치료 효과를 나타내기에 충분한 양을 의미한다.

[0102] 용어 "치료"가 본원 명세서에서 사용될 때, 이것은 포유 동물(특히 인간)과 같은 환자에서 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 치료를 의미하고, 이것은

[0103] (a) 질병, 질환, 또는 의학적 상태가 발생하는 것을 예방하고, 즉 환자의 예방적 치료;

[0104] (b) 질병, 질환, 또는 의학적 상태를 개선하고, 즉 환자에서 질병, 질환, 또는 의학적 상태를 제거하거나 또는 퇴행을 유도하거나;

[0105] (c) 질병, 질환, 또는 의학적 상태를 억제하고, 즉 환자에서 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 진전을 늦추거나 또는 정지시키거나; 또는

[0106] (d) 환자에서 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것을 포함한다.

[0107] 용어 "약제학적으로-허용가능한 염"은 포유 동물과 같은 환자에게 투여하는데 허용가능한 산 또는 염기로부터 제조되는 염을 의미한다. 상기 염은 약제학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산 및 약제학적으로 허용가능한 염기로부터 만들어질 수 있다. 통상적으로, 본원 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 산으로부터 제조된다.

[0108] 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 제조되는 염은 제한되지는 않지만 아세트산, 아디프산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캠포술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산(mucic acid), 질산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 시나포익산(xinafoic acid)(1-히드록시-2-나프토익산), 나프탈렌-1,5-디술폰산 및 그 등가물을 포함한다.

[0109] 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용질 분자 즉 본원 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과, 하나 이상의 용매 분자로 생성되는 복합체 또는 응집체를 의미한다. 상기 용매화물은 통상적으로 용질과 용매의 실질적으로 고정된 몰 비율을 갖는 결정형 고체이다. 대표적인 용매는 예를 들면 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산, 및 그 등가물을 포함한다. 용매가 물일 때, 생성된 용매화물은 수화물이다.

[0110] 용어 "또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염 또는 그의 용매화물 또는 그의 입체이성질체"는 식 (I)의 화합물의 입체 이성질체의 약제학적으로 허용가능한 염의 용매화물과 같은, 염, 용매화물 및 입체이성질체의 모든 변형을 포함할 것임은 이해될 것이다.

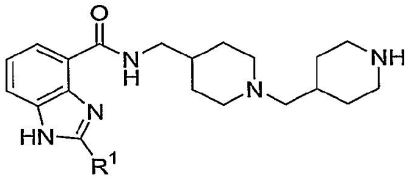
[0111] 용어 "아미노-보호기"는 아미노 질소 원자에서 목표로 하지 않는 반응을 차단하는데 적절한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노-보호기는 제한되지는 않지만, 포르밀; 아실기, 예를 들면 아세틸과 같은 알카노일기; 터트-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐(Cbz)과 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐기; 벤질(Bn), 트리틸(Tr), 및 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS)과 터트-부틸디메틸실릴(TBDMS)과 같은 실릴기; 및 그 등가물을 포함한다.

[0112] 일반적인 합성 방법

[0113] 본원 발명의 화합물은 하기의 일반적인 방법과 순서를 사용하여 쉽게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 본원 발명의 특정 실시 형태가 하기 반응식에서 설명되지만, 당해 분야의 당업자는 본원 발명의 모든 실시 형태는 본원 명세서에서 기술된 방법을 사용함으로써 또는 당해 분야의 당업자에게 알려져 있는 그 밖의 방법, 반응시약 및 출발 물질을 사용함으로써 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 또한, 통상적인 또는 바람직한 제조 방법 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응 시약의 몰 비율, 용매, 압력 등)이 제공될 때, 달리 지적되지 않는다면 다른 반응 조건이 또한 사용될 수 있음은 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응 시약 또는 용매로 다양하게 할 수 있지만, 상기 조건은 통상적인 최적화 단계에 의해 당해 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0114] 또한, 당해 분야의 당업자에게 명백한 바와 같이, 일부 작용기가 목표로 하지 않는 반응을 하는 것을 차단하는 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기를 위한 적절한 보호기뿐만 아니라 이들의 보호와 탈보호를 위한 적절한 조건을 선택하는 것은 당해 분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들면, 수개의 보호기, 및 이들의 도입과 제거가 T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 제3판, Wiley, New York, 1999과 본원 명세서에서 인용된 참조 문헌에서 기술되어 있다.

[0115] 합성하는 하나의 방법에서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (II)의 피페리디닐메틸-피페리디닐메틸 중간체와



[0116] (II)

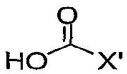
[0117] 식 (III)의 반응시약을 반응시켜 제조되고,

[0118] L—X (III)

[0119] 상기에서 L은 클로로와 같은 할로, 또는 아실옥시, 술포닉 에스테르, 또는 옥시숙신이미드와 같은 이탈기(leaving group)이고, R^1과 X는 식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0120] 반응은 통상적으로, 중간체(II)를 중간체(III) 약 1 내지 약 1.5 당량과, 디클로로메탄과 같은 극성 비양성자성(aprotic) 희석제에서, N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 아민 염기 1 당량 이상 존재 하에서 접촉시킴으로써 수행된다. 이 제조 방법을 위한 적절한 비활성 희석제와 하기에서 기술되는 희석제로는 N,N-디메틸포름아미드, 트리클로로메탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 테트라히드로푸란, 및 그 등가물을 포함한다. 또한, 본원 발명의 제조 방법을 위한 적절한 아민 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 및 그 등가물을 포함한다. 반응은 통상적으로, 약 0℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서, 약 4분의 1 시간 내지 약 2 시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. L이 클로로인 대표적인 반응시약 L-X는 메틸 클로로포르메이트, 페닐 클로로포르메이트, 클로로벤조일 클로라이드, 및 메탄술포닐 클로라이드를 포함한다.

[0121] 합성하는 또 다른 방법에서, X가 $-C(O)R^3$, $-C(O)C(R^6R^7)R^8$, 및 $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$로부터 선택되는 식 (I)의 화합물은 식 (II)의 중간체와 하기 식 (IV)의 카르복시산의 아미드 커플링 반응에 의해 제조될 수 있다.



[0122] (IV)

[0123] 식 (IV)에서, 상기 식 (IV)에서 규정된 바와 같이 -C(O)X'이 X에 상응하도록, X'은 R^3, $C(R^6R^7)R^8$, 또는 $C(HR^9)OR^{10}$을 나타낸다. 중간체 (II)의 아미드 커플링 반응에서는, 카르복시산(IV) 약 1 내지 약 1.5 당량이 디메틸포름아미드 또는 상기에서 기술된 것과 같은 극성 비양성자성 용매에서, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)와 같은 커플링 시약 약 1 내지 약 1.5 당량과 먼저 접촉된다. 그런 다음, 얻은 산성 혼합물은 예를 들면 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 아민 염기 약 2 내지 약 4 당량 존재 하에서 중간체 (II)와 접촉된다. 반응은 통상적으로, 약 0℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서, 약 4 분의 1 시간 내지 약 2 시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0124] 또 다른 적절한 커플링 시약은 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBop)를 포함한다. 커플링 시약은 예를 들면, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt), 히드록시벤조트리아졸(HOBt), 또는 1,4-디아자비시클로[2,2,2]옥탄(DABCO)과 같은 촉진제(promoting agent)와 배합될 수 있다.

[0125] 또 다른 합성 방법에서, X가 $-C(O)NHR^5$인 식 (I)의 화합물은 식 (II)의 중간체와 하기 형태의 이소시아네이트를 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

$O=C=N-R^5$

(V)

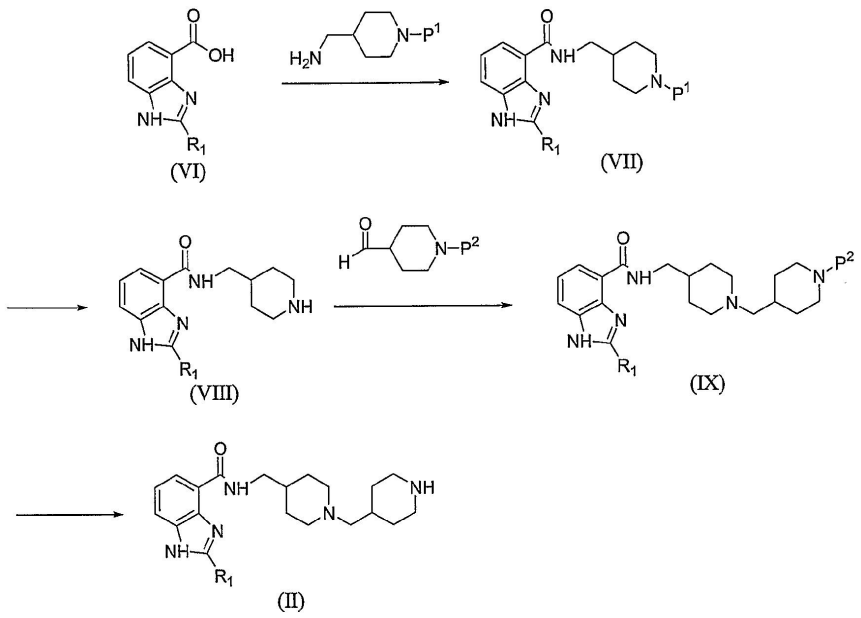
[0126]

[0127] 반응은 통상적으로, 중간체 (II)와 중간체 (V) 약 1 내지 약 1.5 당량을, 극성 비양성자성 희석제에서, 아민 염기 약 2 내지 약 4 당량 존재 하에서 접촉시킴으로써 수행된다. 반응은 통상적으로, 약 0℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서, 약 4 분의 1 시간 내지 약 24시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0128] 식 (I)의 생성물은 통상적인 방법에 의해 분리되고 정제된다. 예를 들면, 생성물은 감압 하에서 건조 상태가 될 때까지 농축되고, 얻은 잔여물은 HPLC 크로마토그래피로 정제될 수 있다.

[0129] 식 (II)의 피페리디닐메틸-피페리디닐메틸 중간체는 하기 반응식 A에서 설명되는 방법에 의해 쉽게 입수가능한 출발 물질로부터 제조된다.

[0130] <반응식 A>



[0131]

[0132] 상기에서 P^1과 P^2는 독립적으로, 터트-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 아미노 보호기를 나타낸다.

[0133] 먼저, 식 (VI)의 카르복시산은 보호된 아미노메틸 피페리딘과 반응하여, 식 (VII)의 보호된 중간체를 생성한다. 이 반응은 통상적으로, 식 (VI)와 보호된 아미노메틸 피페리딘 약 1 내지 약 2 당량을, 극성 비양성자성 희석제에서, 예를 들면 히드록시벤조트리아졸(HOBt)과 배합된 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC), 또는 1,4-디아자비시클로[2,2,2]옥탄(DABCO)과 배합된 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)과 같은 상기에서 기술된 바와 같은 아미드 커플링 시약 존재 하에서 접촉시킴으로써 수행된다. 반응은 통상적으로, 약 0℃ 내지 약 60℃ 범위의 온도에서, 약 1 내지 약 24시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0134] 보호기 P^1은 통상적인 방법에 의해 중간체 (VII)로부터 제거되어 중간체 (VIII)을 제공하게 된다. 예를 들면, Boc이 보호기로 사용될 때, Boc은 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은 산으로 처리하여 제거될 수 있다.

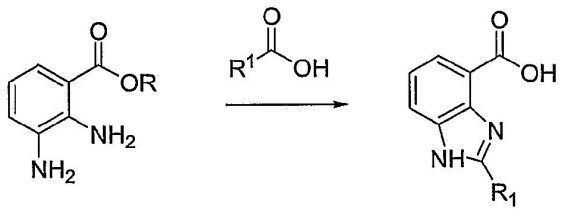
[0135] 그런 다음, 중간체 (VIII)와 보호된 피페리딘-카르복스알데히드의 환원성 아민화반응(reductive amination)에 의해, 식 (IX) 중간체가 생성된다. 이 반응은 통상적으로, 식 (VIII)를 보호된 피페리딘-카르복스알데히드 약 1 내지 약 2 당량과, 비활성 희석제에서, 환원제(reducing agent) 약 1 내지 약 2 당량 존재 하에서 접촉시킴으로써 수행된다. 선택적으로는, 아세트산과 같은 약산 약 1 당량이 반응을 가속화시키기 위해 포함될 수 있다. 반응은 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서, 통상적으로는 약 20℃ 내지 약 30℃ 온도에서, 약 0.25 시간 내지 약 2 시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행될 수 있다.

[0136] 적절한 비활성 희석제는 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 및 그 등가물을 포함한다.

통상적인 환원제는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드, 소듐 보로히드라이드, 및 소듐 시아노보로히드라이드를 포함한다. 생성물(IX)은 표준 방법으로 분리된다. 아민(VIII)이 산 염으로 제공될 때, 통상적으로 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 아민 염기 약 1 내지 약 3 당량이 이 반응에포함된다. 마지막으로, 보호기 P^2가 통상적인 방법에 의해 중간체 (IX)로부터 제거되어 피페리디닐메틸-피페리디닐메틸 중간체(II)를 제공하게 된다.

[0137] 식 (VI)의 카르복시산은 하기 반응식 B에서 설명되는 방법에 의해 디아미노벤조산 또는 에스테르로부터 제조될 수 있다.

[0138] <반응식 B>

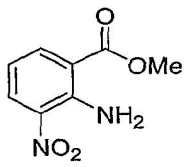


(XI) (VI)

[0139]

[0140] 상기에서 R은 메틸 또는 수소를 나타낸다. 중간체(XI)는 카르복시산 $R^1C(O)OH$와 반응하여 산 중간체(VI)를 생성한다. 이 반응은 통상적으로, 산 또는 에스테르(XI)를 카르복시산 $R^1C(O)OH$ 약 2 내지 약 4 당량과, 수성(aqueous) 산성 용액에서 접촉시킴으로써 수행된다. 반응은 통상적으로, 약 80℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도에서, 약 12 시간 내지 약 72시간 동안 수행된다. 그런 다음, 용액의 pH는 소듐 히드록시드와 같은 염기의 첨가에 의해 높여지고, 통상적인 방법에 의해 생성물이 분리된다.

[0141] 메틸 에스테르로 중간체 (XI)를 제공하는 통상적인 제조 방법은 출발 물질로서 하기의 2-아미노-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(X)를 사용한다.



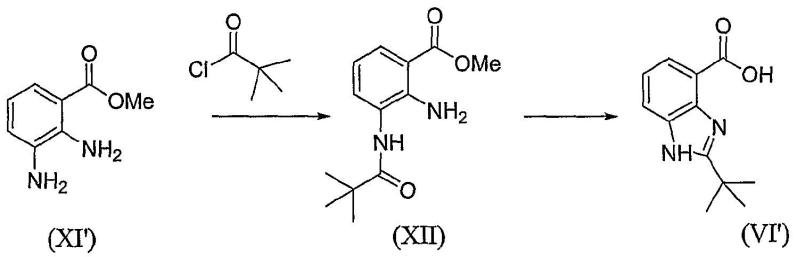
(X)

[0142]

[0143] 통상적으로, 2-아미노-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(X)는 극성 희석제에 용해된 다음, 전이 금속 촉매 존재 하에서 수소 분위기 노출에 의해 환원되어, 디아미노벤조산 메틸 에스테르(XI)를 제공하게 된다. 반응은 통상적으로 실온에서 약 12 시간 내지 약 72 시간 동안 수행된다.

[0144] 치환체 R^1이 입체적으로 덩어리가 클 때(bulky)에는 예를 들면 R^1이 터트-부틸일 때에는, 예를 들면 하기 반응식 C에서 설명되는 바와 같이, 두-단계 공정에 따른 메틸 에스테르(XI')의 변환에 의해 터트-부틸벤즈이미다졸 카르복시산(VI')이 제조될 수 있다.

[0145] <반응식 C>



(XI') (XII) (VI')

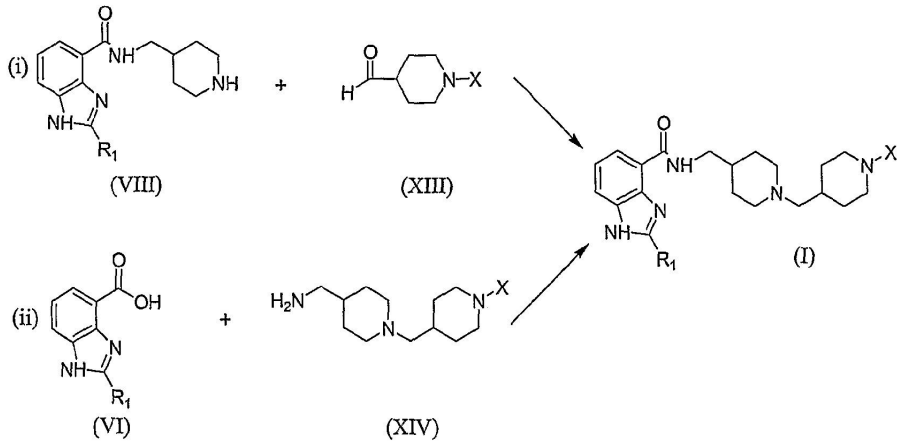
[0146]

[0147] 하기 제조예 3에서 상세하게 기술되는 바와 같이, 메틸 에스테르(XI')는 2,2-디메틸프로피오닐 클로라이드와 먼저 반응하여 중간체(XII)를 제공하게 되고, 그런 다음 이것은 강산 용액에서 통상적으로 약 12 시간 내지 약 72

시간 동안 환류되어, 터트-부틸벤즈이미다졸 카르복시산(VI')을 제공하게 된다.

[0148] 합성하는 또 다른 방법에서, 식 (I)의 화합물은 환원성 아민화 반응과 상기에서 기술된 그 밖의 반응을 사용하고, 및/또는 당해 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 또 다른 반응을 사용하여, 하기 반응식 D에서 설명되는 반응 경로에 따라 제조될 수 있다.

[0149] <반응식 D>

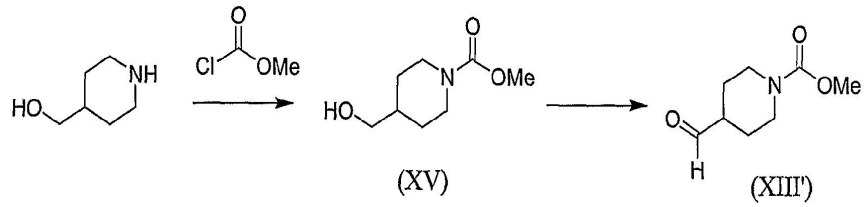


[0150]

[0151] 반응 경로 (i)에서 보여지는 바와 같이, 식 (VIII) 중간체는 식 (XIII) 중간체와 반응하여, 식 (I)의 화합물을 제공하게 된다. 반응은 통상적으로, 아민(VIII)과 보호된 피페리딘-카르복스알데히드의 반응을 위해 상기 반응식 A에서 기술된 조건 하에서 수행된다.

[0152] 중간체 (XIII)는 4-히드록시메틸피페리딘과 식 (III)의 반응시약 L-X를 반응시키고, 그 다음 그 결과 생성된 중간체의 산화 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, X의 특별한 경우로 $-C(O)OCH_3$라면, 중간체 (XIII)는 하기 반응식 E에서 보여지는 바와 같이 제조될 수 있다.

[0153] <반응식 E>



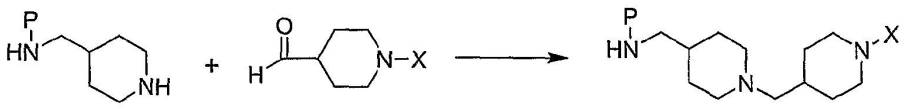
[0154]

[0155] 먼저, 4-히드록시메틸피페리딘은 메틸클로로포르메이트와 반응하여 히드록시메틸피페리딘 중간체(XV)를 생성하게 된다. 이 반응은 통상적으로, 수성 용액에 넣은 4-히드록시메틸피페리딘과 메틸클로로포르메이트 약 3 내지 약 5 당량을, 염기 약 3 내지 약 5 당량 존재 하에서 접촉시킴으로써 수행된다. 반응은 통상적으로 약 0℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서, 약 12 시간 내지 약 72 시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 그런 다음, 중간체(XV)는 산화되어 포르밀피페리디닐 중간체(XIII')를 생성하게 된다. 산화 반응은 통상적으로, 옥살릴 클로라이드와 디메틸술폭시드의 배합(스원 산화반응(Swern oxidation)), 피리디니움 클로로크로메이트와 같은 크롬산염(chromate) 반응시약, 또는 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 유리 라디칼(TEMPO)과 같은 촉매와 함께 소듐 히포클로라이트와 같은 산화제와 같은 산화반응 시약을 사용한다.

[0156] 중간체(XIII')를 사용하는 반응식 D의 반응 경로 (i)에 따라 식 (I)의 화합물의 제조 방법은 하기 실시예 214와 216에서 기술된다.

[0157] 또한, 식 (I)의 화합물은 반응 경로 (ii)에서 보여지는 바와 같이, 식 (VI)의 카르복시산과 식 (XIV)의 중간체를 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 하기 반응식 F에서 설명되는 바와 같이, 중간체 (XIV)는 P가 아미노-보호기인 보호된 아미노메틸피페리딘과 중간체(XIII)를 반응시켜, 식 (XVI)의 보호된 중간체를 제공하고, 그 다음 탈보호 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0158] <반응식 F>



(XIII) (XVI)

[0159]

[0160] 반응 경로 (ii)에 따른 화합물의 제조는 하기 제조예 4와 실시예 14 및 15에서 기술된다.

[0161] 반응 시약 L-X(III), X'C(O)OH(IV), O=C=N=R^5 (V) 및 R^1C(O)OH는 상업적으로 입수가능하거나 또는 흔한 출발 물질로부터 표준 방법에 의해 쉽게 제조된다.

[0162] 본원 발명의 대표적인 화합물 또는 중간체를 제조하기 위한 특정 반응 조건과 그 밖의 방법에 대한 추가적인 상세한 내용은 하기 실시예에서 기술된다.

[0163] 따라서, 방법 실시 형태에서, 본원 발명은 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 또는 그의 입체이성질체를 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (a) 식 (II)의 화합물과 식 (III)의 화합물을 반응시키거나; (b) 식 (VIII)의 화합물과 식 (XIII)의 화합물을 반응시키거나; 또는 (c) 식 (VI)의 화합물과 식 (XIV)의 화합물을 반응시켜, 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 또는 그의 입체이성질체를 제공하는 단계를 포함한다.

[0164] 또 다른 방법 실시 형태에서, 본원 발명은 X가 -C(O)R^3, -C(O)C(R^6R^7)R^8, 및 -C(O)C(HR^9)OR^{10}로부터 선택되는 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 또는 그의 입체이성질체의 제조 방법을 제공하고, 상기 방법은 식 (II)의 화합물과, X'이 R^3, C(R^6R^7)R^8, 또는 C(HR^9)OR^{10}을 나타내는 식 (IV)의 화합물을 반응시켜, 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 또는 그의 입체이성질체를 제공하는 단계를 포함한다.

[0165] 또한, 본원 발명은 R^1이 식 (I)에서 정의된 바와 같은, 식 (II)의 화합물, 또는 그의 염 또는 그의 입체이성질체 또는 그의 보호된 유도체를 제공한다.

[0166] 결정 형태(crystalline form)

[0167] 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명은 결정형 유리 염기 형태 또는 그의 용매화물인, 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를 제공한다. 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(이하 화합물 1)의 세 개의 구별가능한 형태가 관찰되었다.

[0168] 본원 발명의 결정 형태 I은 결정형 유리 염기(crystalline freebase)이다. 형태 I은 15.08±0.20, 15.41±0.20, 19.00±0.20, 19.70±0.20, 및 23.68±0.20로부터 선택되는 2Θ 값에서 두 개 이상의 회절 피크를 갖는, 분말 x-레이 회절(powder x-ray diffraction, PXRD) 패턴을 특징으로 한다. 특히, 형태 I은 19.00±0.20과 19.70±0.20의 2Θ 값에서 회절 피크를 갖는, 분말 x-레이 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0169] 분말 x-레이 회절 분야에서 잘 알려져 있는 바와 같이, PXRD 스펙트럼의 피크 위치는 상대적인 피크의 높이 보다, 시료 제조와 장치의 구조와 같은 실험상의 상세한 부분에 대해서는 비교적 덜 민감하다. 따라서, 하나의 실시 형태에서, 결정 형태 I은 피크 위치가 도 1에서 보여지는 것과 실질적으로 일치하는 분말 x-레이 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0170] 또한, 형태 I은 하기의 격자 파라미터(lattice parameter)를 제공하는, 결정형 구조의 x-레이 회절 분석을 특징으로 한다: 단위 격자(unit cell)는 a = 16.9053 Å, b = 9.5172 Å, c = 15.4659 Å 치수를 갖는 사방정계(orthorhombic)이고; 공간 군(space group)은 $Pna2_1$이고; 계산된 밀도는 1.22 g/cm^3이다. 그 결과 생성되는 분자 구조는 화학 조성이 화합물 1의 분자 구조이고, 비 대칭적인 단위 는 물 또는 그 밖의 용매 분자를 포함하지 않음을 확인시켜 주었다. 수득된 원자 위치로부터 예상되는 분말 x-레이 회절 피크는 관찰된 결과와 매우 일치한다.

[0171] 본원 발명의 결정 형태 I은 도 2에서 보여지는 바와 같이, 약 145℃ 내지 약 155℃의 범위, 통상적으로 약 146℃ 내지 약 148℃의 범위에서 흡열성 열 흐름(endothermic heat flow)으로 피크를 나타내는 시차 주사 열량계 프로파일(differential scanning calorimetry, DSC)에 의해 입증되는 바와 같은 고온 열적 안정성(high

temperature thermal stability)을 특징으로 하고, 이것은 녹는 점으로 확인될 수 있다. 또한, 열 중량 분석(thermal gravimetric analysis, TGA) 프로파일은 약 240℃보다 높은 분해 개시 온도 미만에서 유효 중량 변화 발생을 보여주지 않는다.

[0172] 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명의 결정 형태는 약 766, 1097, 1251, 1413, 1449, 1579, 1609, 1640, 및 1696 cm^{-1}에서 유효 흡수 밴드를 보여주는 적외선 흡수 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0173] 본원 발명의 결정 형태는 도 3에서 보여지는 바와 같이, 예외적으로 낮은 흡습 수준을 갖는(즉, 상대 습도 2% 내지 상대 습도 90%의 습도 범위에서, 실온에서, 약 0.25% 미만의 중량 증가) 가역적인 흡수/탈습(sorption/desorption) 프로파일을 갖는 것으로 입증되었다.

[0174] 또한, 화합물 1의 결정 형태 I은 높여진 온도와 습도에 노출되어도 안정한 것으로 밝혀졌다. 40℃에서 상대 습도 75%에서 3 개월 동안 보관한 후에, DSC, TGA, 또는 PXRD 프로파일에서, HPLC 분석에 의해 결정되는 화학 순도에서 검출가능한 변화가 없었고, 육안으로 볼 수 있는 외견에서도 관찰가능한 변화는 전혀 없었다. 용적에-기초한(volume-based) 평균 입자 크기가 약 470 미크론(micron)인 입자를 용적에-기초한 평균 입자 크기가 약 15, 약 22, 또는 약 29 미크론인 입자로 형태 I의 입자를 밀링한 후에도, 또한 DSC, TGA, 또는 PXRD에서 검출가능한 변화가 없었다.

[0175] 화합물 1의 결정 형태 II는 도 4의 DSC와 TGA 프로파일을 특징으로 한다. TGA 분석은 물 또는 용매 손실과 일치하는 단계 프로파일(step profile)에서 약 95℃ 내지 약 105℃의 온도 범위, 통상적으로 약 100℃의 온도에서 중량 감소의 개시를 보여주는 반면에, DSC 프로파일은 녹는점과 일치하는, 약 143℃ 내지 약 145℃에서 흡열성 열 흐름에서 피크를 나타낸다. 형태 II의 PXRD 패턴은 형태 I의 PXRD 패턴과 구별할 수 없다. 분명하게 확인하지는 않았지만, 형태 II의 TGA 프로파일은 용매화물로서 형태 II의 해석과 일치한다.

[0176] 본원 발명의 세 번째 결정 형태는 일수화물로 확인되었다. 형태 III은 도 5에서 보여지는 바와 같이, 9.14±0.20, 12.41±0.20, 12.74±0.20, 17.75±0.20, 18.47±0.20, 20.63±0.20, 21.13±0.20, 및 27.05±0.20로부터 선택되는 2Θ 값에서 두 개 이상의 회절 피크를 갖는, 분말 x-레이 회절(PXRD) 패턴을 특징으로 한다. 특히, 형태 III은 9.14±0.20와 20.63±0.20의 2Θ에서 회절 피크를 갖는 분말 x-레이 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0177] 도 6에서 보여지는 바와 같이, 형태 III의 DSC와 TGA 프로파일은 물질 형태 III이 약 65℃ 내지 약 75℃ 온도 범위에서 통상적으로 약 70℃에서 개시되는 단계 프로파일 중량 감소(step profile weight loss)와, 일수화물의 물 손실과 연속적인 융해와 일치하는 약 90℃ 내지 약 100℃의 온도에서 흡열성 열 흐름에서 피크를 나타내었음을 입증한다. 또한, 형태 III은 하기의 격자 파라미터를 제공하는, 결정 구조의 x-레이 회절 분석을 특징으로 한다: 단위 격자는 a = 14.8101 Å, b = 9.9985 Å, c = 17.9222 Å; β = 106.3020 ° 치수를 갖는 단사정계(monoclinic)이고, 공간 군은 $P2_1/n$이고; 계산된 밀도는 1.23 g/cm^3이다. 그 결과 생성된 분자 구조는 화학 조성이 화합물 I의 분자 구조이고, 비대칭적인 단위 격자는 한 개의 물 분자를 포함하고 있음을 확인시켜 주었다.

[0178] 본원 발명의 분리된 결정 형태는 하기 방법에 의해 재현성 있게 수득될 수 있다. 결정 형태 I은 아세토니트릴, 에테르, 시클로헥산, 및 에틸 아세테이트로부터 선택되는 비활성 희석제에서, 희석제 1 밀리리터 당 화합물 I 약 15 mg 내지 약 25 mg의 비율로 화합물 1을 분산시켜 혼합물을 생성하고, 얻은 혼합물을 실온에서 용매를 증발시켜, 결정을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0179] 다른 방법으로, 형태 I은 하기 실시예 216에서 기술된 바와 같이, 무정형인 화합물 1을 먼저 분리하지 않고 용액 상태의 정제되지 않은 화합물 1로부터 용매 교환 방법(solvent exchange process)에 의해 수득될 수 있다. 통상적으로, 화합물 1을 제조하기 위한 반응은 디클로로메탄과 같은 극성 비양성자성 희석제에서 수행되고, 상기 희석제에서 화합물은 매우 가용성이 된다. 결정 형태 I을 제조하기 위하여, 아세토니트릴을 첨가하여 정제되지 않은 반응 생성물을 진공 증류하는 동안 디클로로메탄을 제거한다. 아세토니트릴 1 밀리리터 당 화합물 1 약 1 mg 내지 약 200 mg, 통상적으로 아세토니트릴 1 밀리리터 당 화합물 1 약 50 mg 내지 약 125 mg을 갖는 혼합물은 증류한 후 남아있는 잔류물로부터 제조되고, 얻은 잔류물을 용해시키기에 충분한 온도 예를 들면 약 75℃ 온도까지 가열된다. 그런 다음, 얻은 혼합물은 약 20℃보다 높지 않은 온도까지 냉각시켜 결정 형태 I을 얻고, 이것은 통상적인 방법에 의해 분리된다. 대표적인 방법에서, 상기 혼합물은 결정핵(nucleation) 생성이 일어날 때까지, 통상적으로 약 55℃ 내지 약 65℃의 온도에서 냉각되고, 이 온도에서 약 1 시간 동안 유지된다.

그런 다음, 이것은 1 분당 약 0.25℃ 내지 약 0.4℃의 비율로 약 20℃의 온도까지 냉각된다. 결정 형태 I의 수득률을 높이기 위해서는, 상기 혼합물은 1 분당 약 0.5℃ 내지 약 0.75℃ 비율로 약 0℃ 내지 약 5℃의 온도까지 추가로 냉각될 수 있다.

[0180] 형태 II를 제조하기 위하여, 무정형 화합물 1은 헥산에서 실온에서 최종 농도가 약 10 mg/mL가 되도록 분산되고, 그 결과 얻은 혼합물은 소니케이션된다. 약 24시간 동안 실온에서 방치한 후에, 형태 II의 결정형 고체가 수득된다.

[0181] 형태 III은 무정형인 화합물 1을 1:1 에탄올:물 용매 혼합물에서 실온에서 최종 농도가 약 20 mg/mL가 되도록 용해시키고, 얻은 용액을 약 30초 동안 소니케이션시킴으로써 제조된다. 얻은 용액은 덮개를 덮지 않은 바이알에 넣어 부분적으로 용매를 증발시킨다. 약 24 시간 지난 후에, 형태 III의 결정형 고체가 수득된다.

[0182] 약제학적 조성물

[0183] 본원 발명의 벤즈이미다졸-카르복사미드 화합물은 통상적으로 환자에게 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 상기 약제학적 조성물은 제한되지는 않지만, 경구, 직장, 질, 비강, 흡입, 국소(경피를 포함) 및 비경구 투여 방식을 포함하는 소정의 허용가능한 투여 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다.

[0184] 따라서, 본원 발명 조성물의 하나의 실시 형태에서, 본원 발명은 약제학적으로 허용가능한 캐리어(carrier) 또는 부형제와, 식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 선택적으로, 상기 약제학적 조성물은 바람직하다면 다른 치료 및/또는 제제 작용제를 포함할 수 있다.

[0185] 본원 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 본원 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다. 통상적으로, 상기 약제학적 조성물은 활성 작용제 약 5 중량% 내지 약 70 중량%; 및 활성 작용제 약 10 중량% 내지 약 60 중량%를 포함하는, 활성 작용제 약 0.1 중량% 내지 약 95 중량%를 포함할 것이다.

[0186] 소정의 통상적인 캐리어 또는 부형제가 본원 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 특정 캐리어 또는 부형제, 또는 캐리어 또는 부형제의 배합을 선택하는 것은 특정 환자를 치료하는데 사용되는 투여 방식 또는 의학적 상태의 형태 또는 질병 상태에 따라 달라질 것이다. 이러한 점에서, 특정 투여 방식을 위한 적절한 약제학적 조성물의 제조는 약제학적 분야에 있는 당업자 범위에서 잘 알려져 있다. 또한, 상기 조성물의 성분들은 예를 들면 Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178로부터 상업적으로-입수가능하다. 추가적인 설명을 위해, 통상적인 제제화 방법이 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제20판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H.C. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 제7판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에서 기술되어 있다.

[0187] 약제학적으로 허용가능한 캐리어로 작용할 수 있는 대표적인 물질의 예는 다음을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다: (1) 락토오스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; (2) 콘 스타치와 포테이토 스타치와 같은 스타치; (3) 미세결정형 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그의 유도체; (4) 분말형 트래거컨쓰; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 코코아 버터와 좌제용 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름과 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올리에이트와 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 아가; (14) 마그네슘 히드록시드와 알루미늄 히드록시드와 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열 물질이 없는(pyrogen-free) 물; (17) 등장성 식염수(isotonic saline); (18) 링거 용액(Ringer's solution); (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 약제학적 조성물에서 사용되는 그 밖의 비-독성인 양립가능한 물질.

[0188] 본원 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로, 본원 발명의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 캐리어 및 하나 이상의 선택적인 성분들을 완전히 그리고 직접적으로 혼합하거나 또는 블렌딩(blending)함으로써 제조된다. 필요하거나 또는 바람직하다면, 그 결과 생성된 균일하게 블렌딩된 혼합물은 통상적인 방법과 장비를 사용하여, 정제, 캡슐, 알약 및 그 등가물로 형태를 만들거나 또는 로딩될 수 있다.

[0189] 본원 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게는 단일 투여 제형(unit dosage form)으로 포장된다. 용어 "단일 투여 제형"은 환자에게 투여하는데 적절한 물리적으로 분리된 단위 즉, 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 단위와 배합되어 목표로 하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 작용제의 예정된 함량을 포함하는 각각의 단위를

지칭한다. 예를 들면, 상기 단위 투여 제형은 캡슐, 정제, 알약 및 그 등가물이 될 수 있다.

[0190] 바람직한 실시 형태에서, 본원 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 적절하다. 경구 투여를 위해 적절한 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 로젠지, 향낭, 당의정(dragee), 분말, 과립의 제형으로; 또는 수성(aqueous) 또는 비-수성(non-aqueous) 액체에서 용액 또는 현탁액으로, 또는 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀젼으로; 또는 엘릭시르 또는 시럽으로; 및 그 등가물로 될 수 있고; 각각은 활성 성분으로부서 본원 발명의 화합물의 예정된 함량을 포함한다.

[0191] 고체형 투여 제형(즉, 캡슐, 정제, 알약 및 그 등가물로서)으로 경구 투여를 목적으로 할 때, 본원 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 활성 성분으로 본원 발명의 화합물과, 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함할 것이다. 선택적으로 또는 택일적으로, 상기 고체형 투여 제형은 또한 다음을 포함할 수 있다: (1) 스타치, 미세결정형 셀룰로오스, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충진제 또는 증량제; (2) 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 습윤제; (4) 아가-아가(agar-agar), 칼슘 카보네이트, 포테이토 또는 타피오카 스타치, 알긴산, 소정의 실리케이트, 및/또는 소듐 카보네이트와 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제(solution retarding agent); (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 보습제; (8) 카올린 및/또는 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제; (9) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체형 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및/또는 그의 혼합물과 같은 윤활제; (10) 착색제; 및 (11) 완충제.

[0192] 방출제, 보습제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제와 항산화제가 또한 본원 발명의 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 항산화제의 예로는 다음을 포함한다: (1) 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비술페이트, 소듐 메타비술페이트, 소듐 술파이트 및 그 등가물과 같은 수-가용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔(butylated hydroxyanisole, BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene, BHT), 레시친, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 및 그 등가물과 같은 오일-가용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산, 및 그 등가물과 같은 금속 킬레이트화제. 정제, 캡슐, 알약 및 그 등가물을 위한 코팅제는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 코폴리머, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜러테이트(CAT), 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스(CMEC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 및 그 등가물과 같은 장용 제피에 사용되는 코팅제를 포함한다.

[0193] 바람직하다면, 본원 발명의 약제학적 조성물은 또한 예를 들면 다양한 비율로 된 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스; 또는 그 밖의 폴리머 매트릭스, 리포좀 및/또는 마이크로스피어를 사용하여, 활성 성분의 서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0194] 또한, 본원 발명의 약제학적 조성물은 선택적으로는 불투명화제(opacifying agent)를 포함하여, 약제학적 조성물이 위장관의 일부 부위에서만 또는 그 부위에서 우선적으로, 선택적으로는 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예로는 폴리머성 물질과 왁스를 포함한다. 또한, 적절하다면, 활성 성분을 상기-기술된 부형제 하나 이상과 함께, 마이크로-캡슐화된 제형 안에 넣을 수 있다.

[0195] 경구 투여를 위한 적절한 액체형 투여 제형은 예를 들면, 약제학적으로-허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 액체형 투여 제형은 통상적으로 활성 성분과, 예를 들면 물 또는 그 밖의 용매와 같은 비활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 발아유, 올리브유, 캐스터 오일 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르와 같은 가용화제와 유화제, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 현탁액은 활성 성분 뿐만 아니라, 예를 들면 에톡시화된(ethoxylated) 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정형 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거컨쓰, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0196] 택일적으로, 본원 발명의 약제학적 조성물은 흡입에 의한 투여를 위해 제제화된다. 흡입에 의한 투여를 위해 적절한 약제학적 조성물은 통상적으로 에어로졸 또는 분말의 제형으로 될 것이다. 상기 조성물은 일반적으로 정량 흡입계, 건조 분말 흡입계, 네뷸라이저 또는 유사한 전달 장치와 같은 잘-알려져 있는 전달 장치를 사용

하여 투여된다.

[0197] 본원 발명의 약제학적 조성물이 가압된 용기를 사용한 흡입에 의해 투여될 때, 본원 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 활성 성분과, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 그 밖의 적절한 기체와 같은 적절한 추진체를 포함할 것이다.

[0198] 또한, 약제학적 조성물은 분말 흡입기에서 사용하기에 적절한 본원 발명의 화합물과 분말을 포함한 (예를 들면 젤라틴으로 만들어진) 캡슐 또는 카트리지의 형태로 될 수 있다. 적절한 분말 기제(base)는 예를 들면 락토오스 또는 스타치를 포함한다.

[0199] 또한, 본원 발명의 화합물은 공지된 경피 전달 시스템과 부형제를 사용하여 경피로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본원 발명의 화합물은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자시클로알칸-2-온 및 그 등가물과 같은 침투 증강제(permeation enhancer) 및 그 등가물과 함께 혼합되어, 패치 또는 유사한 전달 시스템에 넣어질 수 있다. 바람직하다면, 겔화제, 유화제 및 완충제를 포함한 추가적인 부형제가 상기 경피 조성물에 사용될 수 있다.

[0200] 하기 제제예는 본원 발명의 대표적인 약제학적 조성물을 설명한다:

[0201] 제제 실시예 A

[0202] 경구 투여를 위한 경질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

[0203]

성분	함량
본원발명의 화합물	50 mg
락토오스(분무-건조됨)	200 mg
마그네슘 스테아레이트	10 mg

[0204] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 경질 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 한 개당 조성물 260 mg).

[0205] 제제 실시예 B

[0206] 경구 투여를 위한 경질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

[0207]

성분	함량
본원발명의 화합물	20 mg
스타치	89 mg
미세결정형 셀룰로오스	89 mg
마그네슘 스테아레이트	2 mg

[0208] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 45번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 한 개당 조성물 200 mg).

[0209] 제제 실시예 C

[0210] 경구투여를 위한 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

[0211]

성분	함량
본원발명의 화합물	10 mg
폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트	50 mg
스타치 분말	250 mg

[0212] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 한 개당 조성물 310 mg).

[0213] 제제 실시예 D

[0214] 경구 투여를 위한 정제를 하기와 같이 제조한다:

[0215]

성분	함량
본원발명의 화합물	5 mg
스타치	50 mg
미세결정형 셀룰로오스	35 mg

폴리비닐피롤리돈(물에서 10 중량%)	4 mg
소듐 카르복시메틸 스타치	4.5 mg
마그네슘 스테아레이트	0.5 mg
탈크	1 mg

[0216] 대표적인 방법: 활성 성분, 스타치 및 셀룰로오스를 제 45번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 완전히 혼합한다. 그 결과 생성된 분말을 폴리비닐피롤리돈 용액과 혼합하고, 이렇게 얻은 혼합물을 제 14번 메쉬 U.S. 체를 통과시킨다. 이렇게 만들어진 과립을 50-60℃에서 건조시키고, 제 18번 메쉬 U.S. 체를 통과시킨다. 그런 다음 얻은 과립에, (이미 제 60번 메쉬 U.S. 체를 통과시킨) 소듐 카르복시메틸 스타치, 마그네슘 스테아레이트, 및 탈크를 첨가한다. 혼합한 후, 얻은 혼합물을 타정기에서 압착하여 100 mg 무게의 정제를 수득한다.

[0217] 제제 실시예 E

[0218] 경구 투여를 위한 정제를 하기와 같이 제조한다:

[0219]

성분	함량
본원발명의 화합물	25 mg
미세결정형 셀룰로오스	400 mg
퓸드 실리콘 디옥시드(silicon dioxide fumed)	10 mg
스테아르산	5 mg

[0220] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 압착하여 정제를 생성한다(정제 한 개당 조성물 440 mg).

[0221] 제제 실시예 F

[0222] 경구 투여를 위한 단일-층 정제(single-scored tablet)를 하기와 같이 제조한다:

[0223]

성분	함량
본원발명의 화합물	15 mg
콘스타치	50 mg
크로스카르멜로스 소듐	25 mg
락토오스	120 mg
마그네슘 스테아레이트	5 mg

[0224] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 압착하여 단일-층 정제를 생성한다(정제 한 개당 조성물 215 mg)

[0225] 제제 실시예 G

[0226] 경구 투여를 위한 현탁액을 하기와 같이 제조한다:

[0227]

성분	함량
본원발명의 화합물	0.1 g
푸마르산	0.5 g
소듐 클로라이드	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립화된 당	25.5 g
소르비톨(70% 용액)	12.85 g
비검 K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
향미제	0.035 ml
착색제	0.5 mg
증류수	100 ml까지 채움

[0228] 대표적인 방법: 상기 성분들을 혼합하여, 현탁액 10 ml 당 활성 성분 10 mg을 포함하는 현탁액을 생성한다.

[0229] 제제 실시예 H

[0230] 흡입에 의한 투여를 위한 건조 분말을 하기와 같이 제조한다:

[0231]

성분	함량
본원발명의 화합물	1.0 mg
락토오스	25 mg

[0232] 대표적인 방법: 활성 성분을 미세화하고, 락토오스와 블렌딩한다. 이렇게 블렌딩된 혼합물을 젤라틴 흡입 카트리지에 충진한다. 카트리지의 내용물은 분말 흡입기를 사용하여 투여된다.

[0233] 제제 실시예 I

[0234] 정량 흡입기에서 흡입에 의한 투여를 위한 건조 분말을 하기와 같이 제조한다:

[0235] 대표적인 방법:

[0236] 탈염된(demineralized) 물 200 mL에 용해한 레시친 0.2 g으로부터 생성된 용액에, 10 ㎛ 미만의 평균 크기를 갖는 미세화된 입자로 된 활성 화합물 10 g을 분산시킴으로써, 본원 발명의 화합물 5 중량%와 레시친 0.1 중량%를 포함하는 현탁액을 제조한다. 그 결과 얻은 현탁액을 분무 건조하고, 그 결과 얻은 물질을 1.5 ㎛ 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 미분화한다. 얻은 입자를 가압된 1,1,1,2-테트라플루오로에탄과 함께 카트리지에 충진한다.

[0237] 제제 실시예 J

[0238] 주사가능한 제제를 하기와 같이 제조한다:

[0239]

성분	함량
본원발명의 화합물	0.2 g
소듐 아세테이트 완충 용액(0.4 M)	40 ml
HCl(0.5 N) 또는 NaOH(0.5 N)	pH 4까지 맞춤
물(증류됨, 멸균됨)	20 ml로 맞춤

[0240] 대표적인 방법: 상기 성분들을 블렌딩하고, 0.5 N HCl 또는 0.5 N NaOH를 사용하여 pH를 4±0.5까지 맞춘다.

[0241] 제제 실시예 K

[0242] 경구 투여를 위한 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

[0243]

성분	함량
본원발명의 화합물	4.05 mg
미세결정형 셀룰로오스(Avicel PH 103)	259.2 mg
마그네슘 스테아레이트	0.75 mg

[0244] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 젤라틴 캡슐(Size #1, White, Opaque)에 충진한다(캡슐 한 개당 조성물 264 mg).

[0245] 제제 실시예 L

[0246] 경구 투여를 위한 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

[0247]

성분	함량
본원발명의 화합물	8.2 mg
미세결정형 셀룰로오스(Avicel PH 103)	139.05 mg
마그네슘 스테아레이트	0.75 mg

[0248] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩하고, 젤라틴 캡슐(Size #1, White, Opaque)에 충진한다(캡슐 한 개당 조성물 148 mg).

[0249] 특정 투여 방식을 위해 적절한 본원 발명의 화합물(즉, 유리 염기, 약제학적 염, 또는 용매화물)의 소정의 제형이 상기 논의된 약제학적 조성물에 사용될 수 있음은 이해될 것이다.

[0250] 유용성

[0251] 본원 발명의 벤즈이미다졸-카르복사미드 화합물은 5-HT_4 수용체 아고니스트이므로, 5-HT_4 수용체에 의해 매개되거나 또는 5-HT_4 수용체 활성과 관련된 의학적 상태, 즉 5-HT_4 수용체 아고니스트 치료에 의해 개선되는 의학적 상태를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 상기 의학적 상태는 과민성 장 증후군(IBS), 만성 변비, 기능성 소화불량, 위 배출 지연증, 위식도역류질환(GERD), 위마비증, 수술후 장폐색증, 가성 장 폐색증, 및 약물로-유도된 통과 지연증을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 일부 5-HT_4 수용체 아고니스트 화합물은 인식 장애, 행동 장애, 기분 장애, 및 자율기능 조절 장애를 포함하는 중추 신경계 질환의 치료에 사용될 수 있다고 제안되고 있다.

[0252] 특히, 본원 발명의 화합물은 위장(gastrointestinal, GI) 관의 운동성을 증가시켜, 인간을 포함한 포유 동물에서 감소된 운동성에 의해 발생되는 GI 관의 질환을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 상기 GI 운동성 질환으로는, 예를 들면, 만성 변비, 변비-형 과민성 장 증후군(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS), 당뇨병성 위마비증(diabetic gastroparesis) 및 특발성 위마비증, 및 기능성 소화불량을 포함한다.

[0253] 따라서, 하나의 실시 형태에서, 본원발명은 포유 동물에서 위장관의 운동성을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 약제학적으로-허용가능한 캐리어와 본원발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0254] 본원발명의 화합물이 GI 관의 감소된 운동성으로 인한 질환 또는 5-HT_4 수용체에 의해 매개되는 그 밖의 상태를 치료하는데 사용될 때, 본원발명의 화합물은 그 밖의 다른 투여 제형이 사용될 수 있지만, 통상적으로 매일 단일 투여(single daily dose) 또는 하루 당 복수 회 투여 형태로 경구로 투여될 것이다. 1회 투여 당 투여되는 활성 성분의 함량 또는 하루 당 투여되는 전체 함량은 통상적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 실질적으로 투여되는 화합물과 그의 상대적인 활성, 개별적인 환자의 나이, 체중 및 반응도, 환자 증상의 심각성, 및 그 등가물을 포함하는 관련된 상황의 관점에서, 의사에 의해 결정될 것이다.

[0255] GI 관의 감소된 운동성으로 인한 질환 또는 5-HT_4 수용체에 의해 매개되는 그 밖의 질환을 치료하는데 적절한 투여량은 활성 작용제 약 0.0007 내지 약 1 mg/kg/일을 포함하여, 활성 작용제 약 0.0007 내지 약 20 mg/kg/일 범위에 있을 것이다. 평균 70 kg 사람의 경우, 투여량은 하루 당 활성 작용제 약 0.05 내지 약 70 mg 함량이 될 것이다.

[0256] 본원 발명의 하나의 실시 형태에서, 본원 발명의 화합물은 만성 변비를 치료하는데 사용된다. 본원 발명의 화합물이 만성 변비를 치료하는데 사용될 때, 본원 발명의 화합물은 통상적으로는 매일 단일 투여 또는 하루 당 복수 회 투여로 투여될 것이다. 바람직하게는, 만성 변비를 치료하기 위한 투여량은 하루 당 약 0.05 내지 약 70 mg 범위에 있을 것이다.

[0257] 본원 발명의 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명의 화합물은 과민성 장 증후군을 치료하는데 사용된다. 본원 발명의 화합물이 변비-형 과민성 장 증후군을 치료하는데 사용될 때, 본원 발명의 화합물은 통상적으로 매일 단일 투여 또는 하루 당 복수 회 투여로 투여될 것이다. 바람직하게는, 변비-형 과민성 장 증후군을 치료하기 위한 투여량은 하루 당 약 0.05 내지 약 70 mg 범위에 있을 것이다.

[0258] 본원 발명의 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명의 화합물은 당뇨병성 위마비증을 치료하는데 사용된다. 본원 발명의 화합물이 당뇨병성 위마비증을 치료하는데 사용될 때, 본원 발명의 화합물은 통상적으로 매일 단일 투여 또는 하루 당 복수 회 투여로 경구로 투여될 것이다. 바람직하게는, 당뇨병성 위마비증을 치료하기 위한 투여량은 하루 당 약 0.05 내지 약 70 mg 범위에 있을 것이다.

[0259] 본원 발명의 또 다른 실시 형태에서, 본원 발명의 화합물은 기능성 소화불량을 치료하는데 사용된다. 본원 발명의 화합물이 기능성 소화불량을 치료하는데 사용될 때, 본원 발명의 화합물은 통상적으로 매일 단일 투여 또는 하루 당 복수 회 투여로 경구로 투여될 것이다. 바람직하게는, 기능성 소화불량을 치료하기 위한 투여량은 하루 당 약 0.05 내지 약 70 mg 범위에 있을 것이다.

[0260] 또한, 본원 발명은 5-HT_4 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태를 갖는 포유 동물을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원 발명의 화합물 또는 본원 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0261] 상기에서 기술한 바와 같이, 본원 발명의 화합물은 5-HT_4 수용체 아고니스트이다. 따라서, 본원 발명은 포유 동물에서 5-HT_4 수용체에 효능하는(agonizing) 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유 동물에게 본원 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본원 발명의 화합물은 5-HT_4 수용체를 갖는 생물학적인 시스템 또는 시료를 조사하거나 또는 연구하거나, 또는 신규 5-HT_4 수용체 아고니스트를 개발하기 위한 연구 도구로 유용하다. 또한, 본원 발명의 화합물은 다른 5-HT 서브타입의 수용체, 특히 5-HT_3 수용체와의 결합에 비해 5-HT_4 수용체에 대해 결합 선택성을 나타내므로, 본원 발명의 화합물은 생물학적인 시스템 또는 시료에서 5-HT4 수용체에 대한 선택적인 아고니즘(agonism)의 영향을 연구하는데 특히 유용하다. 5-HT4 수용체를 갖는 적절한 생물학적인 시스템 또는 시료가 인 비트로(in vitro) 또는 인 비보(in vivo)에서 수행될 수 있는 연구에서 사용될 수 있다.

[0262] 상기 연구를 위해 적절한 대표적인 생물학적인 시스템 또는 시료는 세포, 세포 추출물, 원형질 막, 조직 시료, 포유 동물(마우스, 랫트, 기니아 피그, 토끼, 개, 돼지 등과 같은 포유 동물), 및 그 등가물을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0263] 본원 발명의 상기 실시 형태에서, 5-HT_4 수용체를 포함하는 생물학적인 시스템 또는 시료는 본원 발명의 화합물의 5-HT_4 수용체에-효능하는 함량과 접촉된다. 그런 다음, 5-HT_4 수용체에 효능하는 효과가 방사성리간드(radioligand) 결합 분석과 기능성 분석(functional assay)과 같은 통상적인 방법과 장비를 사용하여 결정된다. 상기 기능성 분석은 세포내 시클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)에서 리간드-매개된 변화, 효소 아데닐일 시클라제(cAMP를 합성하는) 활성에서 리간드-매개된 변화, GTP 유사체와 GDP 유사체의 교환을 촉매하는 수용체를 경유하여 [^{35}S]GTPγS (구아노신 5'-O-(γ-티오)트리포스페이트) 또는 GTP-Eu와 같은 구아노신 트리포스페이트(GTP) 유사체의 분리된 막으로의 통합에서 리간드-매개된 변화, 유리 세포내 칼슘 이온에서 리간드-매개된 변화(예를 들면, 형광-연계된 이미징 플레이트 리더(fluorescence-linked imaging plate reader) 또는 Molecular Devices, Inc.의 FLIPR®로 측정됨), 및 미토겐 활성화된 단백질 키나제(mitogen activated protein kinase, MAPK) 활성화의 측정을 포함한다. 본원 발명의 화합물은 상기 기재된 기능성 분석의 일부 또는 유사한 성질을 갖는 분석에서 5-HT_4 수용체 활성을 효능하거나 증가시킬 수 있다. 본원 발명의 화합물의 5-HT_4 수용체에-효능하는 함량은 통상적으로 약 1 나노몰 내지 약 500 나노몰 범위에 있을 것이다.

[0264] 또한, 본원 발명의 화합물은 신규 5-HT_4 수용체 아고니스트를 개발하기 위한 연구 도구로서 사용될 수 있다. 이러한 실시 형태에서, 테스트 화합물 또는 테스트 화합물 그룹의 5-HT_4 수용체 결합 또는 기능성 데이타를 본원 발명의 화합물의 5-HT4 수용체 결합 또는 기능성 데이타와 비교하여, 만약 존재한다면 더 높은 결합 또는 기능성 활성을 갖는 테스트 화합물을 동정하게 된다. 독립된 실시 형태로서, 본원 발명의 실시 형태는 (적절한 분석을 사용한) 비교 데이타의 생성과 관심있는 테스트 화합물을 동정하기 위한 테스트 데이타의 분석 모두를 포함한다.

[0265] 다른 특징들 중에서, 본원 발명의 화합물은 5-HT_4 수용체에 대한 강력한 아고니스트이고, 방사성리간드 결합 분석에서 5-HT_3 수용체 서브타입에 비해 5-HT_4 수용체 서브타입에 대해 실질적인 선택성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 또한, 특별히 언급된 본원 발명의 화합물은 랫트 모델에서 뛰어난 약동력학 특징을 나타내었다. 따라서, 상기 화합물은 경구 투여시 매우 생체 이용가능할 것으로 기대된다. 또한, 상기 화합물은 hERG 심장 포타슘 채널(cardiac potassium channel)을 발현하는 분리된 전체 세포(whole cell)를 사용한 인 비트로 볼타지-클램프 모델(voltage-clamp model)에서, 포타슘 이온 전류 억제의 허용될 수 없는 수준을 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다. 볼타지-클램프 분석은 심장 재분극의 패턴을 변화시키는, 특히 소위 심장 부정맥과 관련된 소위 QT 연장 증후군(QT prolongation)을 일으키는 약제학적 물질의 포텐셜을 평가하기 위해 용인된 임상-전 방법이다(Cavero *et al.*, *Opinion on Pharmacotherapy*, **2000**, 1, 947-73, Fermini *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2003**, 2, 439-447). 따라서, 본원 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 허용가능한 심장 프로파일을 갖는 것으로 기대된다.

[0266] 본원 발명의 화합물의 유용성뿐만 아니라 모든 특징은 당해 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 다양한 인 비트로 및 인 비보 분석을 사용하여 입증될 수 있다. 대표적인 분석법이 하기 실시예에서 더 상세하게 기술된다.

실 시 예

[0274] 하기의 합성 실시예와 생물학적 실시예는 본원 발명을 설명하기 위해 제공되고, 본원 발명의 범위를 제한하고자

하는 방식으로 해석되어서는 않 된다. 하기 실시예에서, 하기의 줄임말은 달리 지적되지 않는다면 하기의 의미를 갖는다. 하기에서 정의되지 않은 줄임말은 일반적으로 인정되는 의미를 갖는다.

[0275] Boc = 터트-부톡시카르보닐

[0276] DMSO = 디메틸 술폭시드

[0277] MeCN = 아세토니트릴

[0278] TFA = 트리플루오로아세트산

[0279] R_f = 잔존율(retention factor)

[0280] 반응 시약과 용매를 상업적인 공급자(Aldrich, Fluka, Sigma, 등)로부터 구입하였고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 달리 지적되지 않는다면, 질소 분위기 하에서 반응을 수행하였다. 반응 혼합물의 반응 진행을 엷은 박 크로마토그래피(TLC), 분석용 고성능 액체 크로마토그래피(anal. HPLC), 및 질량 분광기로 모니터링하였고, 그 상세한 내용을 특정 반응 실시예에서 독립적으로 나타내었다. 반응 혼합물을 각각의 반응에서 구체적으로 기술한 바와 같이 워크 업하였다: 통상적으로, 추출과, 온도-의존적 및 용매-의존적인 결정화, 및 침전과 같은 그 밖의 정제 방법으로 반응 혼합물을 정제하였다. 또한, 반응 혼합물을 제조용(preparative) HPLC로 통상적으로 정제하였고, 일반적인 프로토콜을 하기에서 기술한다. 질량 분광기와 ^{1}H-NMR 분광기를 수행하여 반응 생성물을 통상적으로 확인하였다. NMR 측정의 경우, 중수소화된 용매(CD_3OD, $CDCl_3$, 또는 DMSO-d_6)에 시료를 녹였고, Varian Gemini 2000 장치 (300 MHz)를 사용한 표준 관찰 조건 하에서 1H-NMR 스펙트럼을 얻었다. Applied Biosystems (Foster City, CA) 모델 API 150 EX 장치 또는 Agilent (Palo Alto, CA) 모델 1100 LC/MSD 장치를 사용한 전자분무 이온화 방법(electrospray ionization method, ESMS)을 수행하여, 화합물의 질량 분광 규명을 하였다.

[0281] **제조예 1: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성**

[0282] a. 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르의 제조

[0283] 무수 에탄올(800 mL)에 넣은 2-아미노-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(Chess GmbH, 50 g, 0.26 mol)의 질소-포화된 용액에 팔라듐 히드록시드(Degussa, 탄소에서 20% w/w, 물 58.75% w/w, 10 g)를 첨가하였다. 얻은 슬러리에서 기체를 제거하였고, 그런 다음 수소 하(4 atm)에서 실온에서 48시간 동안 격렬하게 교반하였다. 남은 촉매를 여과하였고, 얻은 여과액을 진공에서 농축하여, 어두운 오렌지색 오일로 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르를 얻었고, 이것을 방치하여 고체화시켰다(43 g, 0.26 mol, 100%). (m/z): $[M-OCH_3]^+$ $C_8H_{10}N_2O_2$ 계산 값 135.05; 측정 값 135.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 3.74 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 6.20 (br s, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.06 (d, 1H).

[0284] b. 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산의 제조

[0285] 염산 수용액(4M, 210 mL)에 넣은 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르(21.5 g, 0.13 mol)와 이소부티르산(36.2 mL, 0.39 mol)의 슬러리를 환류 상태에서 24시간 동안 교반하여, 균일한 용액을 얻었다. 얻은 용액을 10℃까지 냉각시켰고, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서, 소듐 히드록시드 수용액(4M, 대략 210 mL)을 사용하여 pH를 3.5까지 높였다. 얻은 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 10℃까지 냉각시켰고, 그 결과 얻은 침전물을 여과하여 석출하였다. 수득한 고체형 케이크를 비커에 옮겼고, 아세토니트릴(300 mL)을 첨가하였다. 얻은 슬러리를 실온에서 1 시간 동안 교반하였고, 여과하여, 회색 고체를 얻었다. 얻은 고체를 진공에서 건조시켜 표제 중간체를 얻었다(23 g, 0.11 mol, 87%). (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 계산 값 205.09; 측정 값 205.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 1.27 (d, 6H), 3.39 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.78 (m, 2H).

[0286] c. 4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르의 제조

[0287] 무수 N,N-디메틸포름아미드(100 mL)에 넣은 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(9.0 g, 44.1 mmol) 용액에, 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(9.4 g, 44.1 mmol)를 첨가하였고, 그 다음에 N,N-디이소프로필에틸아민(16.9 mL, 97.0 mmol)을 첨가하였다. 얻은 용액을 15분 동안 실온에서 교반하였고, 히드록시벤조트리아졸(5.9 g, 44.1 mmol), N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드

(8.4 g, 44.1 mmol), 및 추가적인 N,N-디메틸포름아미드(50 mL)를 첨가하였다. 얻은 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였고, 디클로로메탄(300 mL)으로 희석하였고, 1M 인산 수용액, 1M 소듐 히드록시드 수용액 및 브라인(brine)으로 연속적으로 수세하였다. 그런 다음, 얻은 용액에서 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 진공에서 농축하여 갈색 오일을 얻었고, 이 오일은 헥산을 첨가하자 고체화되었다. 얻은 고체를 여과하여, 베이지 색의 고체로 표제 중간체(13.8 g, 36.0 mmol, 78%)를 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{32}N_4O_3$ 계산 값 401.26; 측정 값 401.5; $[M-Boc+H]^+$ 301.5. 잔류 시간 (anal. HPLC: 6분에 걸쳐 2-90% MeCN/H_2O) = 3.7 분 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-$_d$6): δ (ppm) 1.20 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 1.72 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 3.22 (septet, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.11 (t, 1H).

[0288] d. 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성

[0289] 0℃에서 디클로로메탄(50 mL)에 용해시킨 4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(10.8 g, 27.0 mmol)의 용액에, 트리플루오로아세트산(50 mL)을 5 mL 분량으로 천천히 첨가하였다. 얻은 용액을 실온까지 가온하였고, 20분 동안 더 교반하였고, 그런 다음 진공에서 용매를 증발시켰다. 초과량의 트리플루오로아세트산을 톨루엔과 함께 동시-증발(co-evaporation)로 제거하였다. 그런 다음, 얻은 잔여물을 최소 용량의 디클로로메탄에 녹였고, 0℃에서 디에틸 에테르에 천천히 첨가하였다. 그 결과 얻은 슬러리를 2 시간 동안 실온에서 교반하였고, 그런 다음 여과하여, 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물의 비스-트리플루오로아세테이트 염(12.7 g, 24.0 mmol, 89%)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{24}N_4O$ 계산 값 301.21; 측정 값 301.5. 잔류 시간 (anal. HPLC: 6분에 걸쳐 2-50% MeCN/H_2O) = 1.65 분. 1H NMR (300 MHz, MeOD-d3): δ (ppm) 1.59 (d, 6H), 1.60 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.63 (septet, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.04 (t, 1H).

[0290] **제조예 2: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성**

[0291] a. 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르의 제조

[0292] 실온에서 질소 하에서 디클로로메탄(65 mL)에 넣은 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드 비스-트리플루오로아세테이트(6.84 g, 12.95 mmol)의 현탁액에, N,N-디이소프로필에틸아민(1.67 g, 2.25 mL), 디클로로메탄(5 mL)에 넣은 1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복스알데히드(3.16 g, 14.89 mmol), 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(3.84 g, 18.13 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였고, 그런 다음 1M 염산 수용액으로 pH 1까지 산성화시켰다. 수용액 층을 제거하였고, 유기 층에서 생성물이 남아있지 않을 때까지 유기 층을 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 합한 수용액 층을 디클로로메탄으로 수세하였고, 0℃까지 냉각시켰고, 소듐 히드록시드 펠렛을 가지고 pH 12까지 염기성으로 만들었다. 그런 다음, 수용액 층에서 생성물이 남아있지 않을 때까지 디클로로메탄으로 추출하였고, 합한 유기 층을 브라인으로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였고, 농축하여, 갈색 오일로서 목표로 하는 생성물(5.4 g, 10.8 mmol, 84 %)을 얻었고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{43}N_5O_3$ 계산 값 498.35; 측정 값 498.5.

[0293] b. 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 (1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성

[0294] 이전 단계의 생성물(5.4 g, 10.8 mmol)을 디클로로메탄(40 mL)에 녹였고, 0℃까지 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(30 mL)을 첨가하였고, 얻은 용액을 0℃에서 0.5 시간 더 교반하였다. 그런 다음, 얻은 혼합물을 농축하였고, 진공에서 디클로로메탄과 함께 2회 동시 증발시로 용매를 제거하였다. 그 결과 얻은 잔여물을 디클로로메탄(20 mL)에 녹였고, 0℃까지 냉각시켰고, 20% w/w 소듐 히드록시드 수용액(50 mL)으로 염기성으로 만들었다. 얻은 용액을 10분에 걸쳐 실온까지 가온하였고, 그런 다음 여과하였다. 얻은 고체를 아세토니트릴로 수세하였고, 진공에서 건조시켜 밝은 회색 분말(3.09 g, 7.8 mmol, 72 %)을 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{35}N_5O$ 계산 값 398.29; 측정 값 398.4.

[0295] **제조예 3: 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성**

[0296] a. 2-아미노-3-(2,2-디메틸프로피오닐아미노)벤조산 메틸 에스테르의 제조

[0297] 실온에서 피리딘(40 mL)에 넣은 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르(2.3 g, 13.8 mmol)의 용액에, 2,2-디메틸프로피오닐 클로라이드(1.7 g, 14.0 mmol)를 첨가하였다. 얻은 용액을 16시간 동안 교반하였고, 용매를 증발시켰고, 얻은 잔여물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 1M 염산 수용액(100 mL)으로 분배하였다. 얻은 유기 층을 분리하였고, 염산 수용액(100 mL) 으로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 용매를 증발시켜, 어두운 오일로서 표제 화합물(2.7 g, 10.8 mmol, 78 %)을 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}N_2O_3$ 계산 값 251.14; 측정 값 250.8

[0298] b. 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산의 제조

[0299] 4M 염산 수용액(100 mL)에 넣은 이전 단계의 생성물(2.7 g, 10.8 mmol)의 슬러리를 환류 상태에서 24 시간 동안 교반하여, 균일한 용액을 얻었다. 용매를 증발시켜, 벽돌과 같은 붉은 색의 고체로서 표제 중간체의 히드로클로라이드 염(2.5 g, 9.8 mmol, 91 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{12}H_{14}N_2O_2$ 계산 값 219.12; 측정 값 219.3. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-$_d$6): δ (ppm) 1.45 (d, 9H), 3.39 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

[0300] c. 4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르의 제조

[0301] 무수 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 넣은 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 히드로클로라이드(1.11 g, 4.37 mmol)의 용액에, 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.77g, 4.75 mmol)을 첨가하였다. 얻은 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였고, 그런 다음 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(0.94 g, 4.39 mmol)를 첨가하였고, 그 다음에 1,4-디아자비시클로[2,2,2]옥탄(1.46 g, 13 mmol)을 첨가하였다. 얻은 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반하였고, 냉각하였고, 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 수용액 층을 제거하였고, 얻은 유기 층을 물(20 mL)로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 진공에서 농축하여 표제 중간체(1.32 g, 3.18 mmol, 73 %)를 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{34}N_4O_3$ 측정 값 415.27; 계산 값 415.5.

[0302] d. 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드의 제조

[0303] 4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(13.5 g, 32.6 mmol)를 디옥산(200 mL)에 넣은 4N HCl에 녹였고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 결과 얻은 고체를 여과하여, 표제 화합물의 비스 히드로클로라이드 염(11.3 g, 29.3 mmol, 89 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{26}N_4O$ 계산 값 315.22; 측정 값 315.3. 1H NMR (300 MHz , D2O + MeOD-d3): 1.54 (s, 8H), 1.96 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 3.31 (br s, 1H), 3.45 (d, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.89-7.92 (m, 2H).

[0304] e. 4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르의 제조

[0305] 실온에서 디클로로메탄(55 mL)에 넣은 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드의 비스 HCl 염(4.28 g, 11.06 mmol)의 현탁액에, N,N-디이소프로필에틸아민(1.71g, 2.31 mL), 1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복스알데히드(2.58 g, 12.17 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(3.28 g,15.48 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였고, 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 합한 수용액 층을 소듐 히드록시드 펠렛을 가지고 pH 12까지 염기성으로 만들었고, 그런 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층에서 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였고, 용매를 증발시켰다. 그 결과 얻은 잔여물을 고 진공 하에서 건조시켜 밝은 갈색의 포말(foam)(4.9 g, 9.6 mmol, 87 %)을 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{45}N_5O_3$ 계산 값 512.35, 측정 값: 512.4.

[0306] f. 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드의 합성

[0307] 이전 단계에서 준비한 정제되지 않은 상태의 4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(5.1 g, 10 mmol)를 트리플루오로아세트산(40 mL)과 디클로로메탄(40 mL)의 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 처리하였다. 얻은 혼합물을 진공에서 농축하였고, 디클로로메탄(25 mL)에서 다시 녹였고, 1M 소듐 히드록시드 수용액(15 mL)으로 염기성으로 만들었다. 얻은 유기

층을 제거하였고, 수용액 층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 합한 유기 층에서 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였고, 진공에서 농축하여, 갈색 포말로서 목표 생성물(3.6 g, 8.8 mmol, 88 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}N_5O$ 계산 값 412.31, 측정 값 412.6.

[0308] **제조예 4: 4-(4-아미노메틸피페리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성**

[0309] a. 4-[4-(터트-부톡시카르보닐아미노-메틸)피페리딘-1-일메틸]-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0310] 디클로로메탄(100 mL)에 넣은 4-터트-부톡시카르보닐아미노메틸피페리딘(3.62 g, 16.9 mmol)의 용액에, 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(2.89 g, 16.9 mmol)와 아세트산(0.96 mL)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(5.4 g, 25.5 mmol)를 첨가하였다. 얻은 최종 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화시킨 소듐 바이카보네이트 용액(50 mL)을 첨가하여, 반응을 종결하였다. 얻은 혼합물을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하였고, 얻은 유기층에서 $MgSO_4$로 물을 제거하였다. 얻은 유기 용액에서 용매를 증발시켜, 엷은 노란색의 오일 상태의 잔여물을 얻었다. 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2), 표제 중간체(4.4 g)를 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{19}H_{35}N_3O_4$ 계산 값 370.27; 측정 값 370.5.

[0311] b. 4-(4-아미노메틸피페리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성

[0312] 디클로로메탄(20 mL)에 넣은 4-[4-(터트-부톡시카르보닐아미노-메틸)피페리딘-1-일메틸]-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(4.4 g, 10.8 mmol) 용액에, 트리플루오로아세트산(20 mL)을 첨가하였다. 20분 동안 실온에서 교반한 후에, 얻은 용액을 진공에서 용매를 제거하여, 엷은 노란색 오일로서 표제 화합물의 비스-트리플루오로아세테이트 염을 얻었고, 추가로 처리하지 않고 사용하였다. (m/z): [M+H] C14H27N3O2 계산 값 270.22; 측정 값 270.5. 1H-NMR (CD3OD) δ (ppm) 4.0 (br d, 2H), 3.6 (m, 5H), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.2-1.0 (m, 4H).

[0313] **실시예 1: 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성**

[0314] 디클로로메탄(50 mL)에 넣은 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 (1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(2.9 g, 7.3 mmol)의 현탁액에, N,N-디이소프로필에틸아민(1.05 mL, 7.3 mmol)을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 0℃까지 냉각시켰고, 메틸 클로로포르메이트(576 ㎕, 7.3 mmol)를 적가하였다. 얻은 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였고, 아세트산(1 mL)으로 반응을 중지시켰고, 진공에서 용매를 제거하여 베이지색 고체(4.8 g)를 얻었고, 제조용 역상 HPLC[5-10-25%의 농도 구배 (10분 동안 5-10%; 50분 동안 10-25%); 유속 15 mL/분; 검출 파장 280 nm]로 정제하여, 흰색 고체로서 표제 화합물의 비스 트리플루오로아세테이트 염(3.5 g, 5.1 mmol, 70 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_5O_3$ 계산 값 456.30; 측정 값 456.3. 잔류 시간 (anal. HPLC: 6분에 걸쳐 2-50% MeCN/H_2O) = 3.06 분.

[0315] **실시예 2: 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 페닐 에스테르의 합성**

[0316] 디클로로메탄(5.0 mL)에 넣은 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(0.22 g, 0.55 mmol)와 N,N-디이소프로필에틸아민(0.19 mL)의 용액에, 페닐 클로로포르메이트(70 ㎕)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 그런 다음 진공에서 농축하였고, 제조용 역상 HPLC로 정제하여, 흰색 고체로서 표제 화합물의 비스 트리플루오로아세테이트 염(98.4 mg, 0.13 mmol, 24 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 계산 값 518.32; 측정 값 518.6. ^1H NMR (300MHz , MeOD-d3): δ (ppm) 1.14-1.28 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 6H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 4H), 2.82-2.97 (m, 6H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 9.02-9.32 (brs, 1H).

[0317] **실시예 3: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-클로로벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드의 합성**

[0318] 실온에서 테트라히드로푸란(26 mL)에 넣은 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(2.1 g, 5.29 mmol)의 현탁액에, N,N-디이소프로필에틸아민(2.05 g, 15.87 mmol), 디클로로메탄(12 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 현탁액에, o-클로로벤조일 클로라이드(1.02 g, 5.82 mmol)를 천천히 첨가하였고, 얻은 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻은 용액을 진공에서 농축하였고, 그 결과 얻은 잔여물을 아세트산(7.5 mL)과 물(0.5 mL)로 희석하였고, 얻은 생성물을 역상 제조용 HPLC로 정제하였다. 정제된 염을 디클로로메탄과 1M 소듐 히드록시드 수용액으로 분배하였고, 유기 층을 제거하였고, 얻은 수용액 층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였고, 합한 유기 층을 브라인으로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 진공에서 농축하여 흰색 포말로서 표제 화합물(1.75 g, 3.26 mmol, 62 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}ClN_5O_2$ 계산 값 536.28; 측정 값 536.3. 1H NMR (300 MHz, DMSO-$_d$6): 0.90 (br m, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.45 (br m, 2H), 1.68 (br m, 8H), 1.96 (m, 1H), 2.72 (br m, 5H), 3.08 (m, 2H), (3.20, m, 3H), 4.40 (br m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H).

[0319] **실시예 4-6**

[0320] o-클로로벤조일 클로라이드를 적절한 클로라이드 반응 시약으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 3과 유사한 제조 방법을 사용하여, 실시예 4-6의 화합물을 제조하였다.

[0321] 실시예 4: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2,4-디플루오로-벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$ 계산 값, 538.30; 측정 값 538.2. 잔류 시간(anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-60% MeCN/H_2O) = 2.12 분. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$_d$6): 0.92 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.07 (d, 2H), 2.73-2.85 (br m, 3H), 3.05 (t, 1H), 3.22 (septet, 1H), 3.38 (br m, 3H), 4.44 (br d, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 10.10 (br s, 1H).

[0322] 실시예 5: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 {1-[1-(푸란-2-카르보닐)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{37}N_5O_3$ 계산 값 492.30; 측정 값 492.2. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 1.68 분.

[0323] 실시예 6: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 {1-[1-(티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{37}N_5O_2S$ 계산 값 508.28; 측정 값 508.2. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 1.94 분.

[0324] **실시예 7: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드의 합성**

[0325] 실온에서 디메틸포름아미드(4 mL)에 넣은 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 벤조산(100 mg, 0.48 mmol)의 용액에, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(200 mg, 0.48mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 0.25 시간 동안 교반하였고, 그런 다음 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(210 mg, 0.48 mmol)와 N,N-디이소프로필에틸아민(0.184 mL, 0.96 mmol)을 첨가하였고, 0.5 시간 더 계속해서 교반하였다. 얻은 용액을 진공에서 용매를 증발시켰고, 얻은 정제되지 않은 상태의 생성물을 역상 HPLC[5-10-25%의 농도 구배 [(10분 동안 5-10%; 50분 동안 10-25%); 유속 15 mL/분; 검출 파장 280 nm]로 정제하여, 흰색 고체로서 표제 화합물의 비스 트리플루오로아세테이트 염(70 mg, 0.09 mmol, 18 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{37}F_4N_5O_2$ 계산 값 588.30; 측정 값 588.2. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-60% MeCN/H_2O) = 2.39 분.

[0326] **실시예 8: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 {1-[1-(2-플루오로-페닐카르바모일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}-아미드의 합성**

[0327] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(220 mg, 0.55 mmol)를 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL)에 녹였다. 얻은 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(143.2 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였고, o-플루오로페닐이소시아네이트(75.4 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 그 결과 얻은 혼

합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 진공에서 농축하였고, 얻은 잔여물을 제조용 역상 HPLC로 정제하여 흰색 고체로서 표제 화합물의 비스 트리플루오로아세테이트 염(92.6 mg, 0.12 mmol, 22 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{39}FN_6O_2$ 계산 값535.32; 측정 값 535.2. 잔류 시간(anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 2.09 분.

[0328] **실시예 9: 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산[1-(1-메탄술포닐피페리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일메틸]아미드의 합성**

[0329] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 (1-피페리딘-4-일메틸피페리딘-4-일메틸)아미드(40 mg, 0.1 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1.0 mL)에 실온에서 녹였다. 얻은 이 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.175 mL, 1 mmol)을 첨가하였고 그 다음에 메탄술포닐 클로라이드(11.5 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였고, 그런 다음 진공에서 농축하였고, 얻은 잔여물을 제조용 역상 HPLC로 정제하여, 흰색 고체로서 표제 화합물의 비스 트리플루오로아세테이트 염(27.2 mg, 0.04 mmol, 40 %)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}N_5O_3S$ 계산 값 476.27; 측정 값 476.2. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 1.66 분.

[0330] **실시예 10: 4-(4-{[(2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐아미노]-메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성**

[0331] 실온에서 디클로로메탄(29 mL)에 넣은 제조예 3의 정제되지 않은 생성물(2.4 g, 5.8 mmol)에, N,N-디이소프로필에틸아민(1.5 g, 11.6 mmol)을 첨가하였다. 그 결과 생성되는 혼합물을 0℃까지 냉각하였고, 메틸 클로로포르메이트(660 mg, 6.98 mmol)를 적가하였다. 얻은 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고 10분 더 교반하였다. 얻은 용액을 농축하였고, 물에 넣은 50 % 아세트산에 다시 녹였고, 여과하였고, 제조용 역상 HPLC로 정제하였다. 그 결과 얻은 고체를 디클로로메탄에 녹였고, 1M 소듐 히드록시드 수용액으로 수세하였다. 분리한 수용액 층을 디클로로메탄으로 2회 수세하였고, 합한 유기 층을 브라인으로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였고, 농축하여 흰색 포말로서 표제 화합물(1.3 g, 2.8 mmol, 48 %)을 얻었다 (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{39}N_5O_3$ 계산 값 470.32, 측정 값 470.6. ^1H NMR (300 MHz , MeOD-d5): δ (ppm) 1.02-1.16 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47-1.7 (m, 4H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.74-2.94 (m, 6H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.98-4.03 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 9.35 (brs, 1H).

[0332] **실시예 11-13**

[0333] 메틸 클로로포르메이트를 적절한 클로라이드 반응시약으로 치환한 것을 제외하고는, 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 실시예 11 내지 13의 화합물을 제조하였다.

[0334] 실시예 11: 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 {1-[1-(2-플루오로-벤조일)피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{40}FN_5O_2$ 계산 값 534.33; 측정 값 534.4. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 2.09 분.

[0335] 실시예 12: 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산{1-[1-(3-메틸-벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{43}N_5O_2$ 계산 값 530.35; 측정 값 530.42. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H2O) = 2.22 분.

[0336] 실시예 13: 2-터트-부틸-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산 {1-[1-(4-플루오로벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일메틸}아미드; (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{40}FN_5O_2$ 계산 값 534.33; 측정 값 534.4. 잔류 시간 (anal. HPLC: 4분에 걸쳐 2-65% MeCN/H_2O) = 2.17 분.

[0337] **실시예 14: 4-[4-({[2-(1-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐]아미노}메틸)피페리딘-1-일메틸]피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성**

[0338] a. 2-(1-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산의 제조

[0339] 4 M HCl(50 mL)에 넣은 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르(1.5 g, 9.2 mmol) 용액에, 2-히드록시이소부티르산(2.87 g, 27.6 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 ~90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 얻은 혼합물을 소듐

히드록시드 수용액을 사용하여 중화시켜 pH 3으로 만들었고, 건조 상태가 될 때까지 농축하였다. 얻은 잔여물을 메탄올에 현탁시켰고, 여과지를 통해 여과시켰다. 얻은 여과액을 농축시켰고, 얻은 잔여물을 에테르로 수세하였다. 남아있는 고체 잔여물을 에틸 아세테이트에 녹였고, 브라인 용액으로 수세하였다. $MgSO_4$로 물을 제거한 후에, 얻은 유기 용액을 진공에서 용매 증발시켜, 엷은 노란색 오일로서 표제 중간체(~800 mg)를 얻었다. 정제되지 않은 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_3$ 계산 값 221.09; 측정 값 221.1. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.8 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 1.3 (s, 6H).

[0340] b. 4-[4-({2-(1-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐]아미노}메틸)피페리딘-1-일메틸]피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성

[0341] 디메틸포름아미드 (50 mL)에 넣은 이전 단계의 벤조이미다졸 카르복시산 생성물(0.7 g, 3.18 mmol), 비스-TFA 염인 제조예 4의 아미노메틸피페리딘 생성물(1.2 g, 3.13 mmol) 및 히드록시벤조트리아졸(HOBt)(0.43 g, 3.18 mmol)의 용액에, 트리에틸아민(1.3 mL, 9.3 mmol)과 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC)(0.67 g, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였고, 진공에서 건조 상태가 될 때까지 농축하였다. 얻은 잔여물을 디클로로메탄(150 mL)과 포화시킨 소듐 바이카보네이트로 분배하였다. 얻은 유기층을 MgSO4로 물을 제거하였고, 건조 상태가 될 때까지 용매를 증발시켜, 엷은 노란색의 오일 잔여물을 얻었다. 얻은 잔여물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물의 비스-트리플루오로아세테이트 염을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_5O_4$ 계산 값 472.29; 측정 값 472.5. 잔류 시간 (anal. HPLC: 6분에 걸쳐 5-30% MeCN/H_2O) = 3.67 분. 1H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 4.0 (br d, 2H), 3.6 (s, 5H), 2.9-2.75 (br m, 5H), 2.05-1.9 (br d, 3H), 1.68 (m, 6H), 1.15 (m, 4H).

[0342] **실시예 15: 4-[4-({[2-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐]아미노}메틸)-피페리딘-1-일메틸]피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성**

[0343] a. 2-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산의 제조

[0344] 4 M HCl(90 mL)에 넣은 2,3-디아미노벤조산 메틸 에스테르(2.1 g, 14.1mmol) 용액에, 2-메틸-3-히드록시프로피온산 메틸 에스테르(5 g, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 ~90℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 얻은 혼합물을 소듐 히드록시드 수용액으로 중화하여 pH 3까지 만들었고, 건조 상태가 될 때까지 농축시켰다. 얻은 잔여물을 메탄올에 현탁시켰고, 여과지를 통해 여과하였다. 얻은 여과액을 농축시킨 후에, 남아있는 고체 잔여물을 물에 녹였고, 에틸 아세테이트로 수세하였다. 얻은 수용액을 진공에서 용매를 증발시켜 엷은 노란색 오일로서 표제 중간체(~800 mg)를 얻었다. 얻은 정제되지 않은 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_3$ 계산 값 221.09; 측정 값 221.3. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (t, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

[0345] b. 4-[4-({2-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐]아미노}메틸)피페리딘-1-일메틸]피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성

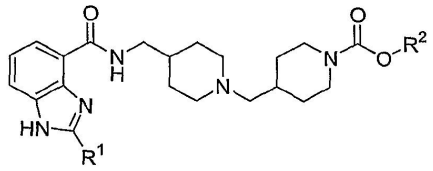
[0346] 디메틸포름아미드(50 mL)에 넣은 이전 단계의 생성물인 벤조이미다졸 카르복시산 생성물(0.45 g, 1.75 mmol), 및 비스-트리플루오로아세테이트 염인 제조예 4의 아미노메틸피페리딘 생성물(0.8 g, 1 ,6 mmol), 및 HOBt(0.237 g, 1.75 mmol)의 용액에, 트리에틸아민(0.98 mL, 7.0 mmol)과 EDC(0.353 g, 1.84 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였고, 감압 하에서 건조 상태가 될 때까지 농축시켰다. 얻은 잔여물을 디클로로메탄(150 mL)과 포화시킨 소듐 바이카보네이트로 분배하였다. 얻은 유기층을 MgSO4로 물을 제거하였고, 건조 상태가 될 때까지 용매를 증발시켜, 엷은 노란색 오일 잔여물을 얻었다. 얻은 잔여물을 제조용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물의 비스-트리플루오로아세테이트 염(0.2 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_5O_4$ 계산 값 472.29; 측정 값 472.5. 잔류 시간 (anal. HPLC: 6분에 걸쳐 10-40% MeCN/H_2O) = 3.31 분. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 4.0 (br d, 2H), 3.85-3.7 (m, 2H), 3.6 (br s, 6H), 3.3 (br, 2H), 2.9-2.6 (br m, 6H), 2.0-1.8 (br, 4H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.4 (m, 3H), 1.1-1.0 (m, 4H).

[0347] **본원발명의 추가적인 화합물**

[0348] 실시예 1-13의 방법과 이들의 변형을 사용하여, 표 I 내지 IX의 화합물을 제조하였고, 질량 분광계에 의해 확인

하였다. 하기 표에서, 기재되지 않은 곳은 수소를 나타낸다.

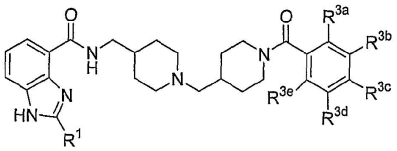
표 I



[0349]

실시예	R^1	R^2	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
16	iPr	-CH_2-phenyl	$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
17	iPr	iPr	$C_{27}H_{41}N_5O_3$	484.32	484.2
18	tBu	phenyl	$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
19	tBu	-CH_2-phenyl	$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
20	tBu	iPr	$C_{28}H_{43}N_5O_3$	498.34	498.4

표 II



[0350]

실시예	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
21	tBu	Cl					$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.6
22	iPr						$C_{30}H_{39}N_5O_2$	502.31	502.4
23	iPr	F					$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
24	iPr	CH_3					$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
25	iPr	CF_3					$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2
26	iPr		F				$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
27	iPr		CH_3				$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
28	iPr		CF_3				$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2

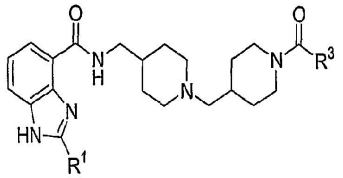
[0351]

실시예	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
29	iPr		Cl				$C_{30}H_{38}ClN_5O_2$	536.27	536.2
30	iPr			CF_3			$C_{31}H_{38}F_3N_5O_2$	570.30	570.2
31	iPr			CH_3			$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
32	iPr			Cl			$C_{30}H_{38}ClN_5O_2$	536.27	536.2
33	iPr			OCH_3			$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
34	iPr			F			$C_{30}H_{38}FN_5O_2$	520.30	520.2
35	iPr	F				F	$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
36	iPr	F			F		$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
37	iPr		F	F			$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
38	iPr	F	F				$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
39	iPr		F		F		$C_{30}H_{37}F_2N_5O_2$	538.29	538.2
40	iPr	F		Cl			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.4
41	iPr		CF_3		CF_3		$C_{32}H_{37}F_6N_5O_2$	638.29	638.2
42	iPr	Cl		F			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.2
43	iPr		Cl		Cl		$C_{30}H_{37}Cl_2N_5O_2$	570.23	570.2
44	iPr			OCF_3			$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
45	iPr		CF_3	F			$C_{31}H_{37}F_4N_5O_2$	588.29	588.2
46	iPr		Cl	F			$C_{30}H_{37}ClFN_5O_2$	554.26	554.2
47	iPr	OCH_3		Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_3$	566.28	566.2
48	iPr	CN					$C_{31}H_{38}N_6O_2$	527.31	527.2
49	iPr	Cl		Cl			$C_{30}H_{37}Cl_2N_5O_2$	570.23	570.2
50	iPr		F	CF_3			$C_{31}H_{37}F_4N_5O_2$	588.29	588.2
51	iPr			CN			$C_{31}H_{38}N_6O_2$	527.31	527.2
52	iPr			$OCHF_2$			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_3$	568.30	568.8
53	tBu	Cl		F			$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
54	tBu		Cl		Cl		$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_2$	584.25	584.2
55	tBu		CN				$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.4
56	tBu			OCF_3			$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2
57	tBu		CF_3	F			$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.2
58	tBu		Cl	F			$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
59	tBu	OCH_3		Cl			$C_{32}H_{42}ClN_5O_3$	580.30	580.2
60	tBu	CN					$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.4
61	tBu	Cl		Cl			$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_2$	584.25	584.2

[0352]

실시예	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}	R^{3d}	R^{3e}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
62	tBu		F	CF_3			$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.2
63	tBu	F			CF_3		$C_{32}H_{39}F_4N_5O_2$	602.30	602.4
64	tBu			CN			$C_{32}H_{40}N_6O_2$	541.32	541.2
65	tBu			$OCHF_2$			$C_{32}H_{41}F_2N_5O_3$	582.32	582.4
66	tBu						$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.2
67	tBu	CH_3					$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
68	tBu	CF_3					$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
69	tBu		F				$C_{31}H_{40}FN_5O_2$	534.32	534.2
70	tBu		CF_3				$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
71	tBu		Cl				$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
72	tBu			CF_3			$C_{32}H_{40}F_3N_5O_2$	584.31	584.4
73	tBu			CH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
74	tBu			Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
75	tBu			OCH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
76	tBu	F				F	$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
77	tBu	F			F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
78	tBu		F	F			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
79	tBu	F	F				$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
80	tBu		F		F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.4
81	tBu	F		F			$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
82	tBu	F			Cl		$C_{31}H_{39}ClFN_5O_2$	568.28	568.2
83	tBu		CF_3		CF_3		$C_{33}H_{39}F_6N_5O_2$	652.30	652.2
84	iPr	OCF_3					$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
85	iPr		OCF_3				$C_{31}H_{38}F_3N_5O_3$	586.29	586.2
86	tBu	OCF_3					$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2
87	tBu		OCF_3				$C_{32}H_{40}F_3N_5O_3$	600.31	600.2

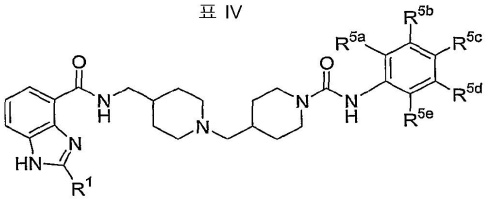
표 III



실시예	R^1	R^3	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
88	iPr	$N(CH_3)_2$	$C_{26}H_{40}N_6O_2$	469.32	469.4
89	iPr	morpholin-1-yl	$C_{28}H_{42}N_6O_3$	511.33	511.4
90	iPr	CH_3	$C_{25}H_{37}N_5O_2$	440.30	440.2
91	iPr	tetrahydrofuran-2-yl	$C_{28}H_{41}N_5O_3$	496.32	496.4
92	iPr	$-CH_2$-thiophen-3-yl	$C_{29}H_{39}N_5O_2S$	522.28	522.2
93	iPr	2,2-dimethylpropyl	$C_{29}H_{45}N_5O_2$	496.36	496.4
94	iPr	$-CH_2$-thiophen-2-yl	$C_{29}H_{39}N_5O_2S$	522.28	522.2
95	iPr	cyclohexyl	$C_{30}H_{45}N_5O_2$	508.36	508.4
96	iPr	(*S*)-1-methylpropyl	$C_{28}H_{43}N_5O_2$	482.34	482.4
97	iPr	$-CH_2$-naphth-1-yl	$C_{35}H_{43}N_5O_2$	566.34	566.4
98	iPr	cyclopentyl	$C_{30}H_{45}N_5O_2$	508.36	508.4
99	iPr	(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl	$C_{28}H_{41}N_5O_3$	496.32	496.4
100	tBu	furan-2-yl	$C_{29}H_{39}N_5O_3$	506.31	506.2
101	tBu	$-CH_2$-thiophen-3-yl	$C_{30}H_{41}N_5O_2S$	536.30	536.2
102	tBu	2,2-dimethylpropyl	$C_{30}H_{47}N_5O_2$	510.37	510.4
103	tBu	$-CH_2$-thiophen-2-yl	$C_{30}H_{41}N_5O_2S$	536.30	536.2
104	tBu	(*S*)-1-methylpropyl	$C_{29}H_{45}N_5O_2$	496.36	496.4
105	tBu	$-CH_2$-naphth-1-yl	$C_{36}H_{45}N_5O_2$	580.36	580.4
106	tBu	(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl	$C_{29}H_{43}N_5O_3$	510.34	510.4
107	tBu	(*S*)-4-oxo-azetidin-2-yl	$C_{28}H_{40}N_6O_3$	509.32	510.4
108	tBu	pyridin-2-yl	$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.2

[0353]

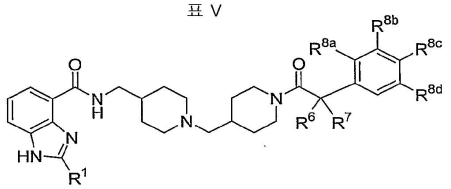
표 IV



실시예	R^1	R^{5a}	R^{5b}	R^{5c}	R^{5d}	R^{5e}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
109	iPr	CH_3					$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.4
110	iPr		F				$C_{30}H_{39}FN_6O_2$	535.31	535.2
111	iPr	CF_3					$C_{31}H_{39}F_3N_6O_2$	585.31	585.2
112	iPr	OCF_3					$C_{31}H_{39}F_3N_6O_3$	601.30	601.2
113	iPr			$OCHF_2$			$C_{31}H_{40}F_2N_6O_3$	583.31	583.2
114	iPr						$C_{30}H_{40}N_6O_2$	517.32	517.4
115	iPr	CH_3				CH_3	$C_{32}H_{44}N_6O_2$	545.35	545.4
116	iPr			OCF_3			$C_{31}H_{39}F_3N_6O_3$	601.30	601.2
117	iPr	tBu					$C_{34}H_{48}N_6O_2$	573.38	573.4
118	iPr	Cl					$C_{30}H_{39}ClN_6O_2$	551.28	551.2
119	tBu	Cl					$C_{31}H_{41}ClN_6O_2$	565.30	565.2
120	tBu	CH_3					$C_{32}H_{44}N_6O_2$	545.35	545.5
121	tBu	F					$C_{31}H_{41}FN_6O_2$	549.33	549.2
122	tBu	CF_3					$C_{32}H_{41}F_3N_6O_2$	599.32	599.2
123	tBu	OCF_3					$C_{32}H_{41}F_3N_6O_3$	615.32	615.2
124	tBu			$OCHF_2$			$C_{32}H_{42}F_2N_6O_3$	597.33	597.4
125	tBu	F					$C_{31}H_{41}FN_6O_2$	549.33	549.2
126	tBu						$C_{31}H_{42}N_6O_2$	531.34	531.4
127	tBu	CH_3				CH_3	$C_{33}H_{46}N_6O_2$	559.37	559.4
128	tBu			OCF_3			$C_{32}H_{41}F_3N_6O_3$	615.32	615.2
129	tBu	tBu					$C_{35}H_{50}N_6O_2$	587.40	587.4

[0354]

표 V



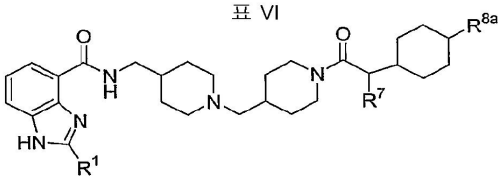
실시예	R^1	R^6	R^7	R^{8a}	R^{8b}	R^{8c}	R^{8d}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
130	iPr		(*S*)-OH					$C_{31}H_{41}N_5O_3$	532.32	532.2
131	iPr	oxo						$C_{31}H_{39}N_5O_3$	530.31	530.2
132	iPr					Cl		$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	550.2
133	iPr		(*S*)-CH_3					$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4
134	iPr	-$(CH_2)_2$-						$C_{33}H_{43}N_5O_2$	542.34	542.4
135	iPr			F		F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
136	iPr				F			$C_{31}H_{40}FN_5O_2$	534.32	534.2
137	iPr				Cl			$C_{31}H_{40}ClN_5O_2$	550.29	551.2
138	iPr				F	F		$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	552.2
139	iPr				F		F	$C_{31}H_{39}F_2N_5O_2$	552.31	553.2
140	iPr							$C_{31}H_{41}N_5O_2$	516.33	516.4
141	tBu		(*S*)-OH					$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
142	tBu					F		$C_{32}H_{42}FN_5O_2$	548.33	548.2
143	tBu	oxo						$C_{32}H_{41}N_5O_3$	544.32	544.4
144	tBu					Cl		$C_{32}H_{42}ClN_5O_2$	564.30	565.2
145	tBu		CH_3			2-methylpropyl		$C_{37}H_{53}N_5O_2$	600.42	600.4
146	tBu		(*S*)-CH_3					$C_{33}H_{45}N_5O_2$	544.36	544.4
147	tBu	-$(CH_2)_2$-						$C_{34}H_{45}N_5O_2$	556.36	556.4
148	tBu			Cl		Cl		$C_{32}H_{41}Cl_2N_5O_2$	598.26	599.2
149	tBu			F		F		$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.2
150	tBu				F			$C_{32}H_{42}FN_5O_2$	548.33	548.4
151	tBu					CF_3		$C_{33}H_{42}F_3N_5O_2$	598.33	598.4
152	tBu				CF_3			$C_{33}H_{42}F_3N_5O_2$	598.33	598.2
153	tBu				Cl			$C_{32}H_{42}ClN_5O_2$	564.30	564.2
154	tBu				F	F		$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.2

[0355]

실시예	R^1	R^6	R^7	R^{8a}	R^{8b}	R^{8c}	R^{8d}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
155	tBu				F		F	$C_{32}H_{41}F_2N_5O_2$	566.32	566.4
156	tBu							$C_{32}H_{43}N_5O_2$	530.34	530.4

[0356]

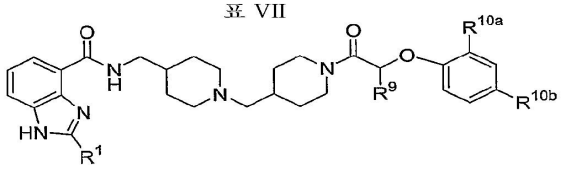
표 VI



실시예	R^1	R^7	R^{8a}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
157	iPr	(*R*)-OH		$C_{31}H_{47}N_5O_3$	538.37	538.4
158	iPr			$C_{31}H_{47}N_5O_2$	522.37	522.4
159	tBu	(*R*)-OH		$C_{32}H_{49}N_5O_3$	552.38	552.4
160	tBu			$C_{32}H_{49}N_5O_2$	536.39	536.4

[0357]

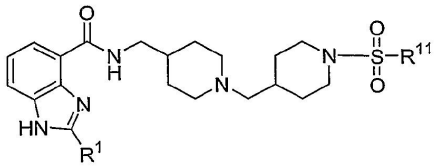
표 VII



실시예	R^1	R^9	R^{10a}	R^{10b}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
161	iPr			CH_3	$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
162	iPr		Cl	Cl	$C_{31}H_{39}Cl_2N_5O_3$	600.24	601.2
163	iPr	CH_3		Cl	$C_{32}H_{42}ClN_5O_3$	580.30	581.2
164	iPr	CH_3			$C_{32}H_{43}N_5O_3$	546.34	546.4
165	tBu			CH_3	$C_{33}H_{45}N_5O_3$	560.35	560.4
166	tBu		Cl	Cl	$C_{32}H_{41}Cl_2N_5O_3$	614.26	615.2
167	tBu	CH_3		Cl	$C_{33}H_{44}ClN_5O_3$	594.31	595.2
168	tBu	CH_3			$C_{33}H_{45}N_5O_3$	560.35	560.4

[0358]

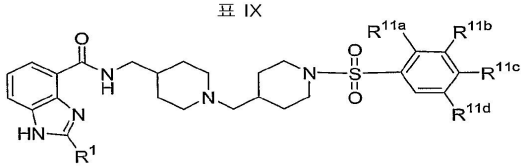
표 VIII



실시예	R^1	R^{11}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
169	iPr	CH_3	$C_{24}H_{37}N_5O_3S$	476.26	476.2
170	iPr	2,4-dimethylisoxazol-2yl	$C_{28}H_{40}N_6O_4S$	557.28	557.2
171	iPr	-CH_2-phenyl	$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
172	tBu	2,4-dimethylisoxazol-2yl	$C_{29}H_{42}N_6O_4S$	571.30	571.2
173	tBu	-CH_2-phenyl	$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2

[0359]

표 IX



실시예	R^1	R^{11a}	R^{11b}	R^{11c}	R^{11d}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
174	iPr	CF_3				$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
175	iPr	CN				$C_{30}H_{38}N_6O_3S$	563.27	563.2
176	iPr			OCH_3		$C_{30}H_{41}N_5O_4S$	568.29	568.2
177	iPr		Cl			$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2
178	iPr	F				$C_{29}H_{38}FN_5O_3S$	556.27	556.2
179	iPr			CF_3		$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
180	iPr			iPr		$C_{32}H_{45}N_5O_3S$	580.32	580.4
181	iPr	Cl				$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2
182	iPr	CH_3			F	$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2
183	iPr	Cl		F		$C_{29}H_{37}ClFN_5O_3S$	590.23	590.2
184	iPr	CH_3	Cl			$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
185	iPr			tBu		$C_{33}H_{47}N_5O_3S$	594.34	594.4
186	iPr	OCH_3			Cl	$C_{30}H_{40}ClN_5O_4S$	602.25	602.2
187	iPr			Cl		$C_{29}H_{38}ClN_5O_3S$	572.24	572.2

[0360]

실시예	R^1	R^{11a}	R^{11b}	R^{11c}	R^{11d}	분자식	$[M+H]^+$ 계산값	$[M+H]^+$ 측정값
188	iPr					$C_{29}H_{39}N_5O_3S$	538.28	538.2
189	iPr			F		$C_{29}H_{38}FN_5O_3S$	556.27	556.2
190	iPr		CH_3			$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
191	iPr			CH_3		$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
192	iPr		CF_3			$C_{30}H_{38}F_3N_5O_3S$	606.27	606.2
193	iPr	CH_3				$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
194	tBu	CN				$C_{31}H_{40}N_6O_3S$	577.29	577.2
195	tBu			CF_3		$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
196	tBu			iPr		$C_{33}H_{47}N_5O_3S$	594.34	594.4
197	tBu	Cl				$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
198	tBu	CH_3			F	$C_{31}H_{42}FN_5O_3S$	584.30	584.2
199	tBu	Cl		F		$C_{30}H_{39}ClFN_5O_3S$	604.24	604.2
200	tBu	CH_3	Cl			$C_{31}H_{42}ClN_5O_3S$	600.27	600.2
201	tBu			tBu		$C_{34}H_{49}N_5O_3S$	608.36	608.4
202	tBu	OCH_3			Cl	$C_{31}H_{42}ClN_5O_4S$	616.26	616.2
203	tBu		CH_3			$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.4
204	tBu			CH_3		$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2
205	tBu		CF_3			$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
206	tBu	CH_3				$C_{31}H_{43}N_5O_3S$	566.31	566.2
207	tBu	CF_3				$C_{31}H_{40}F_3N_5O_3S$	620.28	620.2
208	tBu			OCH_3		$C_{31}H_{43}N_5O_4S$	582.30	582.2
209	tBu		Cl			$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
210	tBu	F				$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2
211	tBu			Cl		$C_{30}H_{40}ClN_5O_3S$	586.25	586.2
212	tBu					$C_{30}H_{41}N_5O_3S$	552.29	552.2
213	tBu			F		$C_{30}H_{40}FN_5O_3S$	570.28	570.2

[0361]

[0362] **실시예 214. 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 또 다른 합성**

[0363] a. 4-히드록시메틸-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0364] 4-히드록시메틸피페리딘(1.0 g, 8.6 mmol)을 물(15 ml)에 녹였고 0℃까지 냉각시켰다. 얻은 이 용액에, 물(10 mL)에 넣은 포타슘 카보네이트(4.8 g, 34.7 mmol) 용액을 적가하였고, 그 다음에 메틸 클로로포르메이트(2.68 mL, 34.7 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 격렬하게 교반하였고, 실온까지 2 시간에 걸쳐 가온시켰다. 밤새 교반한 후에(16 시간), 얻은 혼합물을 6M 염산 수용액으로 산성으로 만들었고, 디클로로메탄으로 추출하였다(3 x 60 mL). 얻은 추출액을 합하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였다. 얻은 여과액에서 용매를 증발시켜 무색 오일로서 표제 중간체(1.4 g, 8.1 mmol, 93%)를 얻었다. (m/z): $C_8H_{15}NO_3$ 계산 값 173.11; 측정 값 156.2 $[M-H_2O+H]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO-$_d$6): δ (ppm) 0.98 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.63 (br d, 2H), 2.72 (br m, 2H), 3.23 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.95 (br d, 2H), 4.48 (br s, 1H).

[0365] b. 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0366] -78℃에서 디클로로메탄(4 mL)에 넣은 옥살릴 클로라이드(4.1 mL, 8.2 mmol) 용액에, 디클로로메탄(4 mL)에 넣은 디메틸술폭시드(1.2 mL, 16.4 mmol) 용액을 적가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄(5 mL)에 넣은 4-히드록시메틸-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(1.3 g, 7.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 그 결과 얻은 용액을 추가로 5분 동안 교반하였고, 그런 다음 트리에틸아민(5.2 mL, 37.3 mmol)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 -10℃까지 가온시켰다. 1시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄(100 mL)을 첨가하였고, 얻은 유기층을 1M 인산 수용액, 1M 소듐 히드록시드 수용액, 및 브라인으로 수세하였다. 얻은 용액에서 소듐 술페이트로 물을 제거하였고 그런 다음 용매를 증발시켜 무색의 오일로서 표제 중간체(1.0 g, 5.8 mmol, 78%)를 얻었다. ^1H NMR (300MHz, DMSO-$_d$6): δ (ppm) 1.36 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.48 (br m, 1H), 2.93 (br t, 2H), 3.56 (s,

3H), 3.80 (br d, 2H), 9.56 (s, 1H).

[0367] c. 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성

[0368] 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드(비스 TFA 염; 1.1 g, 2.0 mmol)를 디클로로메탄(20 mL)에 현탁시켰고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.72 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 얻은 현탁액이 투명한 용액이 되었을 때, 아세트산(0.13 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였고, 디클로로메탄(20 mL)에 넣은 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(0.54 g, 3.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 5분 동안 실온에서 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(0.628 g, 3.1 mmol)를 첨가하였고, 얻은 반응 혼합물을 1시간 더 교반하였다. 그런 다음, 얻은 수용액 층을 1M 소듐 히드록시드 수용액(35 mL)으로 알칼리성으로 만들었고, 디클로로메탄으로 추출하였다(2 x 20 mL). 합한 유기층을 브라인으로 수세하였고, 소듐 술페이트로 물을 제거하였고 용매를 증발시켜 갈색 고체로서 정제되지 않은 상태의 생성물(1.41 g)을 얻었다.

[0369] 상기 정제되지 않은 상태의 생성물을 제조용 HPLC(역상)[5-10-25%의 농도 구배: 10분에 걸쳐 5% MeCN/물 (0.1% TFA)에서 10% MeCN으로 선형 농도 구배; 유속 = 15 mL/분; 검출 파장 280 nm]를 통해 정제하여 비스 트리플루오로아세테이트 염으로 표제 화합물을 얻었고, 그런 다음 동결건조 하였다. 동결건조된 비스 트리플루오로아세테이트 염에, 1M 소듐 히드록시드와 디클로로메탄의 혼합물(1 : 1, 100 mL)을 첨가하였다. 유기층에서 소듐 술페이트로 물을 제거하였고, 여과하였고, 용매를 증발시켰고, 얻은 고체를 동결건조시켜, 흰색 고체로서 표제 화합물을 얻었다(0.93 g, 2 mmol, 수득률 98 %, 순도 97.5 %). (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_5O_3$ 계산 값 456.30; 측정 값 456.3. 잔류 시간(anal. HPLC: 6분에 걸쳐 2-50% MeCN/H_2O) = 3.06 분. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 0.92 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 7H), 2.07 (d, 2H), 2.73 (br m, 2H), 2.83 (br d, 2H), 3.22 (septet, 1H), 3.33 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.93 (br d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 10.10 (br s, 1H).

[0370] **실시예 215: 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 합성**

[0371] 실시예 214의 제조 방법에 따라 제조한, 무정형 고체 형태로 된 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(300 mg)를 아세토니트릴(15 mL)에 녹였고, 완전히 용해될 때까지 혼합하였고, 대기 중에 노출시켜 부분적으로 용매가 증발되도록 하였다. 2 시간 이내에 결정핵이 형성되어, 결정이 관찰되었다. 상기 결정의 화학적 조성을 ^1H NMR, 액체 크로마토그래피/질량 분광계(LC/MS), 및 x-선 구조 분석에 의해 확인하였다. 얻은 고체 생성물의 결정 성질을 분말 x-선 회절, 시차 주사 열량계, 및 x-선 구조 분석에 의해 확인하였다.

[0372] **실시예 216: 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 합성**

[0373] a. 4-히드록시메틸-피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0374] 4-히드록시메틸피페리딘(47.6 g , 1.0 당량)과 물(300 ml)을 플라스크에 넣었다. 그 결과 얻은 혼합물을 0-10℃까지 냉각시켰다. 10℃ 미만의 온도를 유지하면서, 물(150 mL)에 녹인 포타슘 카보네이트(85.7 g, 1.5 당량)과 메틸 클로로포르메이트(38.4 mL, 1.1 당량)를 첨가하였다. 첨가를 완료하였을 때, 얻은 반응 혼합물을 20-30℃까지 1시간 동안 가온하였다. 반응을 완료한 후에, 얻은 반응 혼합물에 디클로로메탄(500 mL)을 첨가하였다. 얻은 유기층을 모았고, 1M 인산 용액(200 mL), 포화시킨 소듐 바이카보네이트 용액(200 mL), 및 포화시킨 소듐 클로라이드 용액(200 mL)으로 수세하였다. 얻은 유기층에서 소듐 술페이트(50 g, 1 w/w eq)로 물을 제거하였고, 진공에서 용매를 증류시켜, 표제 중간체(67.0 g, 수득률 90%)를 얻었다.

[0375] b. 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 제조

[0376] 4-히드록시메틸피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(34.7 g, 1.0 당량)를 디클로로메탄에 녹였고, 0-10℃까지 냉각시켰다. 0-10℃로 온도를 유지하면서, 물(100 mL)에 넣은 소듐 바이카보네이트(2.35 g, 0.14 당량)와 소듐 브로마이드(2.40 g, 0.10 당량)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 얻은 혼합물에 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 유리 라디칼(2,2,6,6-Tetramethyl-1- piperidinyloxy free radical, TEMPO)(0.32 g, 0.01 당량)을 첨가하였고, 0-10℃의 온도를 유지하는 동안 잘 교반하면서 1 시간에 걸쳐 10-13% w/v의 하이포아염소산 소듐

용액(135 mL, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응을 완료한 후에, 층 분리를 하였고, 얻은 유기층을 물(150 mL)로 수세하였고, 소듐 술페이트(30 g, 1 w/w eq)로 물을 제거하였다. 증류로 용매를 제거하여 표제 중간체(31.0 g, 수득률 90%)를 얻었다.

[0377] c. 2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르복시산(피페리딘-4-일메틸)아미드의 제조

[0378] 10℃ 미만으로 온도를 유지하면서, 디클로로메탄(300 mL)에 4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-카르복시산 터트-부틸 에스테르(30.0 g, 1.0 당량)의 ~5℃ 용액을 포함하는 플라스크에 트리플루오로아세트산(56.0 mL, 10 당량)을 첨가하였다. 그 결과 생성된 혼합물을 20-30℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료하였을 때, 트리에틸아민(73.2 mL, 7.0 당량)과 아세트산(4.3 mL, 1.0 당량)을 첨가하여 대략 외관상 pH 4를 갖는 표제 중간체의 용액을 얻었고, 이것은 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0379] d. 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르의 합성

[0380] 20-30℃의 온도를 유지하면서, 이전 단계에서 제조한 용액에 4-포르밀피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(25.7 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 20-30℃ 온도를 유지하면서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(24.3 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻은 반응 혼합물을 20-30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후에, 1 M 염산(300 mL)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 생성물을 포함하는 수용액 층을 포집하였고 디클로로메탄(150 mL)으로 수세하였다. 얻은 수용액 층을 활성탄(Darco G60, 6 g, 20% w/w)으로 처리하여 색깔을 제거하였다. 얻은 현탁액을 1 시간 동안 교반하였고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 얻은 수용액에 디클로로메탄(300 mL)을 첨가하였고, 4 N 소듐 히드록시드를 사용하여 수용액 층의 pH를 12-13으로 조절함으로써, 생성물이 남아 있지 않도록 하였다. 얻은 유기 층을 모았고 물(300 mL)로 수세하였다. 얻은 유기층을 80℃에서 용매를 증류시켰고 용매를 아세토니트릴(2 x 300 mL)로 교환하여, 디클로로메탄과 남아있는 디클로로메탄을 제거하였다. 얻은 고체를 아세토니트릴(600 mL)에 현탁시켰고, 얻은 혼합물을 가열하여 고체가 녹도록 하였다(~75℃). 얻은 용액을 냉각시켜(~55-65℃) 결정핵이 형성되도록 하였고, 1 시간 동안 방치하였다. 얻은 슬러리를 2 시간에 걸쳐 20℃까지 냉각시켰고, 30분에 걸쳐 0-5℃까지 냉각시켰고, 그런 다음 0-5℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻은 고체를 여과하였고, 차가운 아세토니트릴(60 mL)로 수세하였다. 젖은 상태의 고체를 진공에서 60℃에서 6시간 동안 건조시켜 표제 화합물(28.3 g, 수득률 85%)을 얻었다.

[0381] **실시예 217: 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 합성**

[0382] 실시예 214의 방법에 따라 제조한, 무정형 고체 형태로 된 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르를 하기 표 X에서 기재된 비활성 희석제에 분산시켰다. 얻은 혼합물을 공기 중에서 노출시켜 용매가 완전히 증발되도록 하였다. 그 결과 생성된 고체를 분말 x-선 회절로 확인하였다. 모든 고체는 실시예 215의 시료로부터 얻은 하기 실시예 220에서 기재된 것과 일치하는 분말 x-선 회절 패턴을 갖는 결정형임이 입증되었다.

표 X: 결정 형태 합성

희석제	식 (I)의 화합물 (mg)	희석제의 부피 (mL)
에테르	4.60	0.230
시클로헥산	4.87	0.486
에틸 아세테이트	5.67	0.284

[0383]

[0384] **실시예 218: 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 II)의 합성**

[0385] 무정형 고체 형태로 된 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(42.2 mg)를 헥산(4.22 mL)에 실온에서 최종 농도가 10 mg/mL가 되도록 분산시켰다. 얻은 용액을 소니케이션 시켜 크기가 더 큰 고체를 분산시켰다. 실온(대략 22℃)에서 24 시간 지난 후에, 결정화가 되었다. 얻은 결정형 고체를 진공 여과(vacuum filtration)를 통해 분리하였고, 분석하였다.

[0386] **실시예 219: 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 III)의 합성**

[0387] 무정형 고체 형태로 된 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)-아미노]메틸}피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(38 mg)를 1:1 에탄올:메탄올 용매 혼합물(1.9 mL)에서 실온에서 최종 농도가 20 mg/mL이 되도록 녹였다. 얻은 용액을 30초 동안 소니케이션시켜, 완전히 용해되도록 하였다. 그런 다음, 얻은 용액을 뚜껑을 닫지 않은 바이알에서 방치하여 용매가 천천히 증발되도록 하였다. 실온에서 24시간 후에, 결정화가 되었다. 결정형 고체를 진공 여과로 분리하였다. 얻은 여과된 고체를 1:1 에탄올:물 용매 혼합물로 1회 수세하였고, 분석하였다.

[0388] **실시예 220: 분말 X-선 회절**

[0389] Si(Li) 고체-상태 검출기를 구비한 1.542 Å (45 kV, 40 mA)에서 Cu Kα 방사선을 사용하는 Thermo ARL X-Ray Diffractometer Model X'TRA (Thermo ARL SA, 스위스)를 가지고 분말 x-선 회절 패턴을 얻었다. 통상적으로, 2Θ 각도 2° - 35° 범위에 걸쳐 포인트 한 개당 0.03° 의 단계적 크기로 2° /분의 스캔 속도에서 분석을 수행하였다. 얻은 그대로 상태의 분말 또는 미세한 잘게 부순 상태의 시료를 분석용 기구 탑-로딩 시료 컵(instrument top-loading sample cup)에 장착되도록 설계된 직경 7.8 mm 깊이 0.5 mm인 석영 인서트(quartz insert)에 천천히 충진하였다. 실리콘 금속 표준 물질과 비교하면서 2Θ 각도 ±0.02° 내에서 기구 교정을 매주 확인하였다. 손으로 분말 상태가 될 때까지 잘게 부순 실시예 215의 결정형 화합물(형태 I)의 대표적인 PXRD 패턴을 도 1에서 보여준다. Cu Kα (30 kV, 15 mA) 방사선을 사용한 리가쿠 회절계(Rigaku diffractometer)로 얻은 결정형 III의 시료를 위한 대표적인 PXRD 패턴을 도 5에서 보여준다.

[0390] **실시예 221: X-선 구조 분석**

[0391] a. 형태 I

[0392] 실시예 215에서 제조하였고 0.33 x 0.17 x 0.11 mm의 크기를 갖는 덩어리 결정형을 유리 섬유(glass fiber)에 올려 놓았다. Cu Kα 방사선을 사용하는 SMART 버젼 5.630 소프트웨어(Bruker, 2003)로 조절되고, 13.5 cm의 윈도우 직경(window diameter)을 갖는 Bruker SMART 6K CCD-레이 에리어 검출기(CCD-ray area detector)를 사용하여 X-선 구조 데이타를 얻었다. 검출기와 시료 간의 거리는 5.039 cm이었다. -153±1℃에서 데이타를 모았고, SHELXS 버젼 6.14 (Bruker, 2003) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 하기의 격자 파라미터를 얻었다. 단위 격자는 a = 16.9053 Å, b = 9.5172 Å, c = 15.4659 Å 치수를 갖는 사방정계이고; 공간 군은 $Pna2_1$이고; 계산된 밀도는 1.22 g/cm^{3}이다. 얻은 원자의 위치로부터 예상되는 분말 x-선 회절 피크는 표 XI에서 보여지는 바와 같이, 실시예 220에서 기술되는 바와 같이 얻은 관찰된 결과와 상당히 일치한다.

표 XI: PXRD 피크 위치

관찰된 2θ (degrees)	예상한 2θ (degrees)
15.08 ±0.20	15.1 ±0.2
15.41 ±0.20	15.6 ±0.2
19.00 ±0.20	19.2 ±0.2
19.70 ±0.20	19.5 ±0.2
23.68 ±0.20	23.7 ±0.2

[0393]

[0394] b. 형태 III

[0395] 실시예 219에서 제조하였고 0.33 x 0.17 x 0.11 mm의 크기를 갖는 덩어리 결정형을 상기에서 기술한 방법으로 분석하였다. 하기의 격자 파라미터를 얻었다: 단위 격자는 a = 14.8101 Å, b = 9.9985 Å, c = 17.9222 Å; β = 106.3020 ° 치수를 갖는 단사정계이고, 공간 군은 $P2_1/n$이고; 계산된 밀도는 1.23 g/cm^{3}이다.

[0396] **실시예 222: 열 분석(thermal analysis)**

[0397] TA Instruments Model Q-100 모듈을 사용하여 시차 주사 열량계(DSC)를 수행하였다. 데이타를 모았고, TA

Instruments Thermal Advantage for Q Series™ 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 뚜껑이 있는 알루미늄 팬에 약 7 mg의 시료를 정확하게 무게를 재었다. 약 5℃ 내지 약 200℃에서 10℃/분의 선형 가열 경사(linear heating ramp)를 사용하여 시료를 평가하였다. 사용하는 동안 DSC 셀에 건조 상태의 질소를 충진하였다.

[0398] TA Instruments Model Q-500 모듈을 사용하여 열중량 분석(TGA)을 수행하였다. 데이타를 모았고, TA Instruments Thermal Advantage for Q Series™ 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 약 2 mg 무게가 나가는 시료를 백금 크레이들(platinum cradle)에 있는 알루미늄 팬에 놓고, 실온부터 약 300℃까지 10℃/분의 선형 가열 속도로 스캔하였다. 저울과 노 챔버(furnace chamber)를 사용하는 동안 질소로 충전하였다.

[0399] 결정형 I(실시예 216의 방법에 따라 제조함), 결정형 II 및 결정형 III 물질의 대표적인 DSC 및 TGA 자취를 각각 도 2, 4 및 6에서 보여준다.

[0400] **실시예 223: 동적 수분 흡수 측정**

[0401] VTI 대기 미량저울(atmospheric microbalance)인 SGA-100 시스템(VTI Corp., Hialeah, FL 33016)을 사용하여, 25℃에서 동적 수분 흡수 측정을 수행하였다. 대략 5-10 mg 시료 크기를 사용하였고, 분석을 시작할 때의 주변 값으로 습도를 고정하였다. 통상적인 DMS 분석은 3회의 스캔으로 구성되어 있다: 5 % RH/단계의 스캔 속도로 주변 값에서 2% 상대 습도(relative humidity, RH), 2% RH에서 90% RH, 90% RH에서 5% RH. 질량을 2분 마다 측정하였고, 시료의 질량이 5개의 연속적인 시점 동안 0.02 % 이내로 안정하게 되었을 때 RH를 다음 값(± 5 % RH)으로 변경하였다. 실시예 215의 결정형 화합물(형태 I)의 대표적인 DMS 등온 자취(isotherm)를 도 3에서 보여준다.

[0402] 본원 발명의 결정형 화합물은 2 % 내지 90 % RH의 전 범위에 걸쳐 0.25 % 미만의 중량 변화와, 40 % 내지 75 % RH의 임계적 습도 범위에 걸쳐 0.1 % 미만의 중량 변화로, 가역적인 흡수/탈습 프로파일을 나타낸다.

[0403] **실시예 224: 적외선 분석(infrared analysis)**

[0404] 니콜레트(Nicolet) 감쇠 전 반사(attenuated total reflection, ATR) 시료 홀더가 장착되어 있는 Avatar 360 FT-IR 스펙트로미터를 사용하고 4000 내지 675 cm-1의 주파수 범위에 걸쳐, 실시예 215의 결정형 화합물(형태 I)의 적외선(IR) 흡수 스펙트럼을 결정하였다. 본원 발명의 결정형 화합물의 시료의 대표적인 IR 흡수 스펙트럼은 766±1, 1097±1, 1251±1, 1413±1, 1449±1, 1579±1, 1609±1, 1640±1, 및 1696±1 cm^{-1}에서 유효 흡수 밴드를 가졌다.

[0405] **실시예 225: 고체 상태 안정성 평가**

[0406] 실시예 216의 방법에 따라 제조한 형태 I의 결정형 화합물 시료를 40℃와 75 % RH에서 다중 개방형(multiple open) 유리 바이알에 보관하였다. 특정 간격으로, 대표적인 바이알의 내용물을 제거하였고, DSC, TGA, PXRD에 의해, 그리고 화학적 순도를 위해서는 HPLC에 의해 분석하였다. 보관한 지 3개월 경과 후에, DSC 또는 TGA 온도 기록도에서 및 PXRD 패턴에서 검출가능한 변화가 없었다. 보관되었던 시료의 화학적 순도는 99.5% 이었다.

[0407] **분석 1: 5-$HT_{4(C)}$ 인간 수용체에서 방사성리간드 결합 분석**

[0408] a. 막 제조 5-$HT_{4(C)}$

[0409] 4,500 mg/L D-글루코스와 피리독신 히드로클로라이드(GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: Cat #11965)를 포함하고, 10% 우 태아 혈청(fetal bovine serum, FBS)(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10437), 2 mM L-글루타민 및 (100 유니트)페니실린-(100 ㎍)스트렙토마이신/ml(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140)를 보충한 둘베코 변형된 이글스 배지(Dulbecco's Modified Eagles Medium DMEM)에서, T-225 플라스크에서, 37℃에서 5% CO_2 가습된 배양기에서, 인간 5-$HT_{4(C)}$ 수용체 cDNA로 안정하게 트랜스펙션시킨(transfected) HEK(human embryonic kidney)-293 세포($[^3H]$-GR113808 막 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 결정된 바와 같이, Bmax = ~6.0 pmol/mg 단백질)를 길렀다. 배지에 800 ㎍/mL 제네티신(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) 첨가로 연속된 선택 압력(continuous selection pressure) 하에서 세포를 길렀다.

[0410] 대충 60-80% 컨플루언시(confluency)(< 35 2차 배양 연속 계대)가 될 때까지 세포를 길렀다. 수확하기 20-22 시간 전에, 세포를 혈청이 없는 DMEM으로 2회 수세하였고 혈청이 없는 DMEM을 넣어주었다. 막 제조의 모든 단계를 얼음에서 수행하였다. 약한 기계적 교반과 25 mL 피펫을 이용한 분쇄에 의해, 세포 단일 층을

들어올렸다. 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 세포를 포집하였다.

[0411] 막 제조를 위해서는, 얻은 세포 펠렛을, 얼음으로-냉각시킨 50 nM 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산(HEPES), pH 7.4(막 제조용 버퍼)에서 재현탁시켰고(30-40 T225 플라스크에서, 40 mL/전체 세포 수득률), 얼음에서 폴리트론 분열기(polytron disrupter)(세팅 19, 2 x 10 s)를 사용하여 균질화하였다. 그 결과 얻은 균질 현탁액을 1200 g에서 5 분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 얻은 펠렛을 버리고, 상층액을 40,000 g(20 분)에서 원심분리하였다. 얻은 펠렛을 막 제제용 버퍼와의 재 현탁에 의해 1회 수세하였고, 40,000 g(20 분)에서 원심분리하였다. 얻은 최종 펠렛을 50 mM HEPES, pH 7.4(분석용 버퍼)(당량 1 T225 flask/1 mL)에 재현탁시켰다. 얻은 막 현탁액의 단백질 농도를 브래드포드(Bradford, 1976) 방법으로 결정하였다. 막을 부분으로 나누어 -80℃에서 냉동 보관하였다.

[0412] b. 방사성 리간드 결합 분석

[0413] 소 혈청 알부민(bovine serum albumin, BSA) 0.025%를 포함하는, 50 mM HEPES pH 7.4에 넣은 2 ㎍ 막 단백질을 포함하는 400 ㎕의 전체 분석 용량에서 1.1 ml 96-딥 웰(96-deep well) 폴리프로필렌 분석 플레이트(Axygen)에서 방사성 리간드 결합 분석을 수행하였다. 0.001 nM - 5.0 nM 범위의 8개 내지 12개의 서로 다른 농도에서 [^{3}H]-GR113808 (Amersham Inc., Bucks, UK: Cat #TRK944; 비활성도(specific activity) ~82 Ci/mmol)을 사용하여, 방사성 리간드의 K_d 값을 결정하기 위한 포화 결합(Saturation binding) 연구를 수행하였다. 10 pM - 100 μM 범위의 11개의 서로 다른 농도의 화합물과 0.15 nM의 [^{3}H]-GR113808을 가지고, 화합물의 pKi 값을 결정하기 위한 치환 분석(displacement assay)을 수행하였다.

[0414] DMSO에 넣은 10 mM 스톡 용액(stock solution)으로 테스트 화합물을 받았고, 0.1% BSA를 포함하는 50 mM HEPES pH 7.4로 25℃에서 400 μM까지 희석하였고, 동일한 버퍼로 계대 희석(serial dilution)(1:5)을 하였다. 비표지화된 1 μM GR1113808 존재 하에서, 비-특이적 결합을 결정하였다. 얻은 분석물을 실온에서 60분 동안 배양하였고, 그런 다음 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 침지시킨 96-웰 GF/B 유리 섬유 필터 플레이트(glass fiber filter plate)(Packard BioScience Co., Meriden, CT)를 통해 빨리 여과시켜, 결합 반응을 종결하였다. 상기 필터 플레이트를 여과용 버퍼(얼음으로 냉각시킨 50mM HEPES, pH 7.4)로 3회 수세하여 결합되지 않은 방사성 활성 물질을 제거하였다. 플레이트를 건조시켰고, 각각의 웰에 마이크로신트-20(Microscint-20) 액체형 신틸레이션 유체(scintillation fluid)(Packard BioScience Co., Meriden, CT) 35 ㎕를 첨가하였고, 패커드 탑카운트 액체 신틸레이션 카운터(Packard Topcount liquid scintillation counter)(Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 플레이트를 계수하였다.

[0415] 1-부위(one-site) 경쟁에 대해 3-파라미터 모델을 사용하는 그래패드 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism Software package)(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)를 가지고 비선형 회귀 분석에 의해 결합 데이타를 분석하였다. GR113808 1 μM 존재 하에서 결정한 바와 같이, 비특이적 결합을 위한 값으로 BOTTOM(곡선 최소값)을 고정하였다. 프리즘에서, 최적-맞추어진 IC_{50} 값과 방사성 리간드의 K_d 값으로부터, [L] = [^{3}H]-GR113808 농도인 쳉-프루소프 방정식(Cheng-Prusoff equation, Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 3099-108): $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$)을 사용하여, 테스트 화합물의 Ki 값을 계산하였다. 그 결과를 K_i 값의 음의 십진 로그 값인, pK_i로 표현하였다.

[0416] 이 분석에서 보다 높은 pK_i 값을 갖는 테스트 화합물은 5-HT4 수용체에 대해 더 높은 결합 친화력을 갖고 있다. 이 분석에서 테스트하였던 본원 발명의 화합물은 약 7.0 내지 약 10.0 범위의 pK_i 값을 가졌다.

[0417] **분석 2: 5-HT_{3A} 인간 수용체에서 방사성 리간드 결합 분석: 수용체 서브타입 선택성의 결정**

[0418] a. 막 제조 5-HT_{3A}

[0419] 인간 5-HT3A 수용체 cDNA로 안정하게 트랜스펙션시킨 HEK(human embryonic kidney)-293 세포를 Michael Bruess(University of Bonn, GDR) 박사로부터 얻었다([^{3}H]-GR65630 막 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 결정된 바와 같이, Bmax = ~ 9.0 pmol/mg 단백질). 가열로 비활성화된 우 태아 혈청(FBS)(Hyclone, Logan, UT: Cat #SH30070.03) 10%와 (50 유니트)페니실린-(50㎍)스트렙토마이신/ml(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140)을 보충한 50% 둘베코 변형된 이글스 배지(DMEM) (GIBCO-hivitrogen Corp., Carlsbad, CA: Cat #11965)와 50%

Ham's F12(GBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11765)에서, 5% CO_2 가습된 배양기에서 37℃에서, T-225 플라스크 또는 세포 공장(cell factory)에서 세포를 길렀다. 대충 70-80% 컨플루언시(< 35 2차 배양 연속 계대)가 될 때까지 세포를 길렀다. 막 제조의 모든 단계를 얼음에서 수행하였다. 세포를 수확하기 위하여, 배지를 흡인기로 빨아내었고(aspiration), 세포를 Ca^{2+}, Mg^{2+}이 없는 둘베코 포스페이트 완충 식염수(Dulbecco's phosphate buffered saline, dPBS)로 헹구었다. 약한 기계적 교반으로 세포 단일층을 들어올렸다. 1000 rpm (5 분)에서 원심분리하여 세포를 모았다. 막 제조를 위한 이후의 단계는 5-$HT_{4(C)}$ 수용체를 발현하는 막에 대해 상기에서 기술한 프로토콜을 따른다.

[0420] b. 방사성 리간드 결합 분석

[0421] 0.025% BSA 분석용 버퍼를 포함하는, 50 mM HEPES pH 7.4에 넣은 1.5-2 ㎍ 막 단백질을 포함하는 전체 분석 용량 200 ㎕에서 96-웰 폴리프로필렌 분석 플레이트에서, 방사성 리간드 결합 분석을 수행하였다. 0.005 nM 내지 20 nM 범위의 12개의 서로 다른 농도에서 [^{3}H]-GR65630(PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA: Cat #NET1011, 비활성도 ~85 Ci/mmol)을 사용하여, 방사성 리간드의 K_d 값을 결정하기 위한 포화 결합 연구를 수행하였다. 10 pM 내지 100 μM 범위의 11개의 서로 다른 농도의 화합물과 0.50 nM의 [^{3}H]-GR65630을 가지고, 화합물의 pK_i 값을 결정하기 위한 치환 분석을 수행하였다. DMSO에 넣은 10 mM 스톡 용액으로 테스트 화합물을 받았고(섹션 3.1을 참조한다), 0.1% BSA를 포함하는 50 mM HEPES pH 7.4로 25℃에서 400 μM까지 희석하였고, 동일한 버퍼로 계대 희석(1:5)을 하였다. 비표지화된 MDL72222 10 μM 존재 하에서, 비-특이적 결합을 결정하였다. 얻은 분석물을 60분 동안 실온에서 배양하였고, 0.3% 폴리에틸렌이민으로 미리 침지시켜 놓은 96-웰 GF/B 유리 섬유 필터 플레이트(Packard BioScience Co., Meriden, CT)를 통해 빨리 여과시켜, 결합 반응을 종결하였다. 필터 플레이트를 여과용 버퍼(얼음으로 냉각시킨 50mM HEPES, pH7.4)로 3회 수세하여 결합되지 않은 방사성 활성 물질을 제거하였다. 플레이트를 건조시켰고, 각각의 웰에 마이크로신트-20 액체형 신틸레이션 유체(Packard BioScience Co., Meriden, CT) 35 ㎕를 첨가하였고, 패커드 탑카운트 액체 신틸레이션 카운터(Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 플레이트를 계수하였다. Ki 값을 결정하기 위해 상기에서 기술한 비-선형 회귀 방법을 사용하여, 결합 데이타를 분석하였다. MDL72222 10 μM 존재 하에서 결정한 바와 같이, 비특이적 결합을 위한 값으로 BOTTOM(곡선 최소값)을 고정하였다. 쳉-프루소프 방정식에서 함량 [L]을 [^{3}H]-GR65630 농도로 규정하였다.

[0422] 5-HT3 수용체 서브타입에 대한 5-HT4 수용체 서브타입의 선택성을 K_i(5-HT_{3A})/K_i(5-$HT_{4(c)}$)) 비율로서 계산하였다. 이 분석에서 테스트하였던 본원발명의 화합물은 약 4000 내지 400,000 이상 범위의 5-HT_4/5-HT_3 수용체 서브타입 선택성을 가졌다.

[0423] **분석 3: 인간 5-$HT_{4(C)}$ 수용체를 발현하는 HEK-293 세포를 가지고 전체-세포 cAMP 축적 플래쉬플레이트 분석 (Whole-cell cAMP Accumulation Flashplate Assay)**

[0424] 이 분석에서, 5-HT4 수용체를 발현하는 HEK-293 세포를 서로 다른 농도의 테스트 화합물과 접촉시켰을 때 생성되는 사이클릭 AMP의 함량을 측정함으로써, 테스트 화합물의 기능성 역가(functional potency)를 결정하였다.

[0425] a. 세포 배양

[0426] 클로닝된 인간 5-$HT_{4(C)}$ 수용체 cDNA로 안정하게 트랜스펙션시킨 HEK(human embryonic kidney)-293 세포를 두 개의 서로 다른 농도에서: (1) [^{3}H]-GR113808 막 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 결정된 바와 같이, 약 0.5-0.6 pmol/mg 단백질의 농도에서, 및 (2) 약 6.0 pmol/mg 단백질의 농도에서 수용체를 발현하도록 제조하였다. 4,500 mg/L D-글루코스(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11965)를 포함하고, 10% 소 태아 혈청(FBS)(GBCO-hivitrogen Corp.: Cat #10437)과 (100 유니트)페니실린-(100㎍)스트렙토마이신/ml(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140)을 보충한 둘베코 변형된 이글스 배지(DMEM)에서 T-225 플라스크에서 5% CO_2 가습된 배양기에서 37℃에서 세포를 길렀다. 배지에 800 ㎍/mL 제네티신(GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) 첨가로 연속된 선택 압력 하에서 세포를 길렀다.

[0427] b. 세포 제조

[0428] 대충 60-80% 컨플루언시까지 세포를 길렀다. 분석하기 20시간 내지 24시간 전에, 세포를 2회 수세하였고,

4,500 mg/L D-글루코스(GBCO-Invitrogen Corp. : Cat #11965)를 포함하는 무-혈청 DMEM을 주었다. 세포를 수확하기 위하여, 흡인기로 빨아내었고, 각각의 T-225 플라스크에 Versene (GIBCO-mvitrogen Corp.: Cat #15040) 10 mL를 첨가하였다. 세포를 5분 동안 RT에서 배양하였고, 기계적 교반에 의해 플라스크로부터 제거하였다. 얻은 세포 현탁액을, 미리 가열시킨(37℃) 동일 부피의 dPBS를 포함하는 원심분리용 튜브에 옮겼고, 5분 동안 1000 rpm에서 원심분리하였다. 상층액을 버렸고, 얻은 펠렛을 미리 가열시킨(37℃) 촉진용 버퍼(stimulation buffer)(2-3 T-225 플라스크 당 10 mL 당량)에 다시 현탁시켰다. 이 시간을 기록하였고, 시간 0으로 표시하였다. 쿠울터 카운터(Coulter counter)로 세포를 계수하였다(8 ㎛ 초과를 카운트, 플라스크 수득률은 1-2 x 10^7 세포/플라스크이었다). 미리 가열시킨(37℃) 촉진용 버퍼(플래쉬플레이트 키트에서 제공됨)에서 5 x 10^5 세포/ml의 농도로 세포를 다시 현탁시켰고, 37℃에서 10분 동안 미리 배양시켰다.

[0429] 제조자의 지시 사항에 따라 ^{125}I-cAMP를 갖는 플래쉬플레이트 아데닐일 시클라제 분석 시스템(Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System)(SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)을 사용하여 방사성면역분석 포매트에서 cAMP 분석을 수행하였다.

[0430] 상기에서 기술한 바와 같이 세포를 길렀고 제조하였다. 분석에서 세포의 최종 농도는 25 x 10^3 세포/웰이었고 최종 분석 용량은 100 ㎕ 이었다. DMSO에 넣은 10 mM 스톡 용액으로 테스트 화합물을 받았고, 0.1% BSA를 포함하는 50 mM HEPES pH 7.4로 25℃에서 400 μM까지 희석하였고, 동일한 버퍼로 계대 희석(1:5)을 하였다. 10 pM 내지 100 μM(최종 분석 농도) 범위의 11개의 서로 다른 농도의 화합물을 가지고, 시클릭 AMP 축적 분석을 수행하였다. 모든 플레이트에서 5-HT 농도-븐응성 곡선(10 pM 내지 100 μM)이 포함되도록 하였다. 세포를 교반시키면서, 37℃에서 15분 동안 배양하였고, 각각의 웰에 얼음으로 냉각시킨 검출용 버퍼(detection buffer)(플래쉬플레이트 키트에서 제공됨) 100 ㎕를 첨가하여, 반응을 종결시켰다. 플레이트를 밀봉하였고, 4℃에서 밤새 배양하였다. 톱카운트(Packard BioScience Co., Meriden, CT)를 사용하는 신틸레이션 근접 분광기(scintillation proximity spectroscopy)를 가지고, 결합된 방사성 활성 물질을 정량하였다.

[0431] 제조자의 사용자 메뉴얼에서 제공되는 지시사항에 따라, 반응액 1 ml 당 생성된 cAMP의 함량을 cAMP 표준 곡선으로부터 외삽법으로 밝혀내었다. 3-파라미터 시그모이달 용량-반응성 모델(sigmoidal dose-response model)을 사용하는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism Software package)를 가지고 비선형 회귀 분석에 의하여, 데이타를 분석하였다(기울기가 단일하도록 하였다). EC_{50} 값의 음의 십진 로그 값인 pEC_{50} 값으로서 역가 데이타를 기록하였고, 이때 EC_{50}은 50% 최대 반응을 위한 유효 농도이다.

[0432] 이 분석에서 더 높은 pEC_{50} 값을 나타내는 테스트 화합물은 5-HT4 수용체에 효능하는(agonizing) 더 높은 역가를 갖고 있다. 이 분석에서 테스트하였던 본원 발명의 화합물은 예를 들면 약 0.5-0.6 pmol/mg 단백질의 농도를 갖는 세포주에서 약 7.5 내지 약 9.5 범위의 pEC_{50} 값을 가졌다.

[0433] **분석 4: hERG 심장 포타슘 채널을 발현하는 전체 세포에서 포타슘 이온 전류 억제의 인 비트로 볼타지 클램프 분석**

[0434] hERG cDNA로 안정하게 트랜스펙션시킨 CHO-K1 세포를 위스콘신 대학교의 Gail Robertson으로부터 얻었다. 세포를 필요로 할 때까지 극저온 보관소에 유지하였다. 10% 우 태아 혈청과 200 ㎍/ml 제네티신을 보충한 둘베코 변형된 이글스 배지/F12에서 세포를 확장시켰고 통과시켰다. 35 mm^2 디쉬(dish)(2 mL 배지를 포함)에서 폴리-D-리신(100 ㎍/mL) 코팅된 유리 커버 슬립(coverslip) 위에, 분리된 세포들이 전체 세포 볼타지-클램프 연구를 위해 선택되도록 하는 밀도로, 세포를 시딩(seeding)하였다. 상기 디쉬를 가습된, 5% CO_2 조건에서 37℃에서 유지하였다. 적어도 7일마다 세포외 용액(extracellular solution)을 제조하였고 사용하지 않을 때에는 4℃에서 보관하였다. 세포외 용액은 다음을 포함하고 있고(mM): NaCl (137), KCl(4), $CaCl_2$(1.8), $MgCl_2$(1), 글루코스(10), 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산(HEPES)(10). NaOH로 pH 7.4가 된다. 테스트 화합물이 존재하지 않는 또는 존재하는 세포외 용액을 레저버(reservoir)에 넣었고, 이것은 대략 0.5 mL/분으로 기록 챔버로 흘렀다. 세포내 용액을 제조하였고, 부분으로 나누었고, 사용하는 날까지 -20℃에서 보관하였다. 세포내 용액은 다음을 포함하고 있고(mM): KCl (130), $MgCl_2$(1), 에틸렌 글리콜-비스(베타-아미노에틸 에테르) N,N,N',N'-테트라아세트산염(EGTA)(5), MgATP(5), 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산(HEPES)(10). KOH로 pH 7.2이다. 모든 실험을 실온(20-22℃)에서 수행하였다.

[0435] 세포가 시딩되어 있는 커버슬립을 기록 챔버로 옮겼고 연속적으로 뿌렸다. 세포와 패치 전극(patch electrode) 사이에 기가옴 밀봉(Gigaohm seal)을 형성하였다. 일단 안정한 패치를 얻고난 후에, -80 mV에서 최초 유지 전위(holding potential)로, 볼타지 클램프 모드에서 기록을 개시하였다. 안정한 전체-세포 전류를 얻고난 후에, 세포를 테스트 화합물에 노출시켰다. 표준 볼타지 프로토콜은 다음과 같다: 4.8초 동안 -80 mV 내지 +20 mV의 유지 전위로부터, 5초 동안 -50 mV까지 재분극 상태가 되고 다시 원래의 유지 전위(-80 mV)로 되돌아온다. 이 볼타지 프로토콜을 15초마다 1회씩(0.067 Hz) 실시하였다. 재분극 상태 동안의 피크 전류 진폭을 피클램프 소프트웨어(pClamp software)를 사용하여 결정하였다. 3 μM 농도의 테스트 화합물을 5분 동안 세포에 관류시켰고, 화합물이 없는 상태에서 5분간의 수세 기간을 거치도록 하였다. 마지막으로 세포의 기능을 테스트하기 위하여, 양성 대조군(시사프라이드, 20 nM)를 얻은 관류액(perfusate)에 첨가하였다. -80 mV에서 +20 mV으로의 단계는 hERG 채널을 활성화시켜, 외향 전류(outward current)를 일으킨다. -50 mV로 되돌아오는 단계는 채널이 비활성 상태로부터 회복하여 불활성화되기 때문에 외향 꼬리 전류를 일으킨다.

[0436] 재분극 상태 동안의 피크 전류 진폭을 피클램프 소프트웨어를 사용하여 결정하였다. 대조군과 테스트 물질의 데이타를, 개별적인 전류 진폭이 화합물이 없는 상태에서 최초 전류 진폭까지 정상화되는 Origin®(OriginLab Corp., Northampton MA)로 이출하였다. 각각의 상태에서 정상화된 표준 전류 평균과 표준 오차를 계산하였고, 실험 시간 경과 대비로 작성하였다.

[0437] 테스트 물질 또는 비히클 대조군(일반적으로 0.3 % DMSO)에 5분 동안 노출시킨 후 관찰된 K^+ 전류 억제를 비교하였다. 2-집단, 독립표본 t-테스트(independent t-test)(Microcal Origin v. 6.0)를 사용하여, 실험 그룹간의 통계학적인 비교를 수행하였다. 편차는 $p < 0.05$에서 유의성 있다고 간주하였다.

[0438] 이 분석에서는, 포타슘 이온 전류의 억제 퍼센트가 더 작을수록, 치료제로 사용되었을 때 심장 재분극의 패턴을 변화시키기 위한 테스트 화합물의 포텐셜이 더 작아진다. 예를 들면, 이 분석 3 μM 농도로 테스트된 실시예 1-14의 화합물은 약 20% 미만을 포함하는 약 30% 미만의 포타슘 이온 전류 억제를 나타내었다.

[0439] **분석 5: 인 비트로 모델에서 경구 생체 이용가능성: Caco-2 투과 분석**

[0440] 경구 투여 이후에 소장을 통과하여 혈류로 들어가는 테스트 화합물의 능력을 모델링하기 위하여 Caco-2 투과 분석을 수행하였다. 용액 상태의 테스트 화합물이, 인간 소장 단일 층의 견고한 연접을 모방하도록 설계된 세포 단일 층을 투과하는 속도를 결정하였다.

[0441] Caco-2(결장, 선암; 인간) 세포를 ATCC(American Type Culture Collection; Rockville, MD)로부터 얻었다. 투과 연구를 위하여, 미리-적셔놓은 트란스웰 폴리카보네이트 필터(Costar; Cambridge, MA)에 63,000 세포/cm^2의 밀도로 세포를 시딩하였다. 배양액에서 21일 이후에 세포 단일 층이 생성되었다. 트란스웰 플레이트에서 세포 배양시킨 후에, 세포 단일 층을 포함하는 막을 트란스웰 플레이트에서 떼어내고, 확산 챔버(diffusion chamber)(Costar; Cambridge, MA)에 넣었다. 온도 조절을 위하여 온도가 일정하게 조절되는 37℃ 물이 외부에서 순환하도록 하는 히팅 블록(heating block)에 상기 확산 챔버를 넣었다. 에어 매니폴드(air manifold)는 확산 챔버의 각각의 반에 95% O_2/5% CO_2를 공급해 주었고, 세포 단일 층을 따라 층상의 흐름 유동 패턴(laminar flow pattern)을 생성하였으며, 이것은 교반되지 않는 경계 부위의 층을 감소시키는데 효과적이었다.

[0442] 100 μM 농도의 테스트 화합물과, 단일 층의 결합력을 모니터하기 위한 ^{14}C-만니톨을 가지고, 투과 연구를 수행하였다. 모든 실험을 37℃에서 60분 동안 수행하였다. 챔버의 주게 측(donor side)과 받게 측(receiver side) 모두에서 0, 30 및 60분에 시료를 채취하였다. 테스트 화합물과 만니톨 농도에 대해 HPLC 또는 액체 신틸레이션 카운팅(liquid scintillation counting)으로 시료를 분석하였다. cm/sec로 투과 계수(permeation coefficient)(K_p)를 계산하였다.

[0443] 이 분석에서, 약 10×10^{-6} cm/sec보다 더 큰 K_p 값은 양호한 생체 이용가능성의 지표로서 간주된다. 이 분석에서 테스트된 본원 발명의 화합물은 약 10×10^{-6} cm/sec 내지 약 50×10^{-6} cm/sec의 K_p 값을 나타내었다.

[0444] **분석 6: 랫트에서 약동력학 연구**

[0445] 약 5 내지 약 6의 pH로, 0.1% 젖산에서 테스트 화합물의 수용액 제제를 제조하였다. 수컷 스프라그-돌리 랫트(Sprague-Dawley rat)(CD strain, Charles River Laboratories, Wilmington, MA)에게, 2.5 mg/kg의 투여량으로 정맥내(intravenous, IV) 투여 또는 5 mg/kg 투여량으로 경구 삽입(oral gavage, PO)에 의하여 테스트 화합

물을 투여하였다. 투여 용량은 IV의 경우 1 mL/kg이었고 PO 투여인 경우 2 mL/kg이었다. 투여하기 전 동물로부터, 및 투여하고 2분(IV 경우에만), 5분, 15분, 및 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 및 24시간 후에 동물로부터 일련의 혈액 시료를 포집하였다. 혈액 혈청에 있는 테스트 화합물의 농도를 1 ng/mL의 정량 최저 한계로 액체 크로마토그래피-질량 분광계(LC-MS/MS)(MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) 분석에 의해 결정하였다.

[0446] WinNonlin (Version 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA)을 사용하여, 표준 약동력학 파라미터를 비-구분적(non-compartmental) 분석(IV의 경우 Model 201 및 PO의 경우 Model 200)으로 평가하였다. 시간 대비 혈액 혈장에 있는 테스트 화합물 농도 곡선의 최대 값을 C_{max}로 나타낸다. 투여한 시점부터 마지막 측정가능한 농도까지의 시간 대비 농도 곡선 아래의 면적(AUC(0-t)을 선형 수치 적분 방법으로 계산하였다. 경구 생체 이용가능성(F(%)), 즉 PO 투여를 위한 AUC(0-t)와 IV 투여를 위한 AUC(0-t)의 투여량-정상화된 비율을 다음과 같이 계산하였다.

[0447] $F(\%) = AUC_{PO}/AUC_{IV} \times 투여량_{IV}/투여량_{PO} \times 100\%$

[0448] 이 분석에서 파라미터 C_{max}, AUC(0-t), 및 F(%)가 더 큰 값을 나타내는 테스트 화합물은 경구로 투여될 때 더 큰 생체 이용가능성을 가질 것으로 기대된다. 본원 발명의 바람직한 화합물은 통상적으로 약 0.06 내지 약 0.8 ㎍/ml 범위의 C_{max}와 통상적으로 약 0.14 내지 약 1.2 ㎍.시간/ml 범위의 AUC(0-t)를 가졌다. 예를 들면, 실시예 1의 화합물은 0.8 ㎍/ml의 C_{max} 값, 1.2 ㎍.시간/ml의 AUC(0-t) 값, 및 랫트 모델에서 약 75%의 경구 생체 이용가능성(F(%)을 가졌다.

[0449] 본원 발명이 특정 실시예를 참조로 하여 기술되어 있지만, 본원 발명의 본질적인 정신과 범위를 벗어나지 않는다면 다양한 변경이 가해질 수 있고 등가물로 치환될 수 있음이 당해 분야의 당업자에게 이해되어야만 한다. 또한, 본원 발명의 목적, 정신 및 범위에 특정 조건, 물질, 물질의 조성, 제조 방법, 제조 단계 또는 단계들을 적용시키기 위한 많은 변형을 가할 수 있다. 이러한 모든 변형은 첨부된 청구 범위 내에 포함되어 있다. 또한, 상기에서 인용된 모든 공개 문헌, 특허, 및 특허 서류는 참조를 위해 개별적으로 통합되어 있는 것처럼 본원 명세서에서 전문으로 참조로 통합되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0267] 본원 발명의 다양한 실시 형태가 첨부되는 도면을 참조하여 설명된다.

[0268] 도 1은 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 분말 x-레이 회절(PXRD) 패턴이다.

[0269] 도 2는 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 시차 주사 열량계(DSC) 자취(trace)(위쪽 자취, 오른쪽 수직 축)와 열중량분석(TGA) 자취(아래쪽 자취, 왼쪽 수직 축)을 보여준다.

[0270] 도 3은 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 I)의 동적 수분 흡수(dynamic moisture sorption, DMS) 등온선을 보여준다.

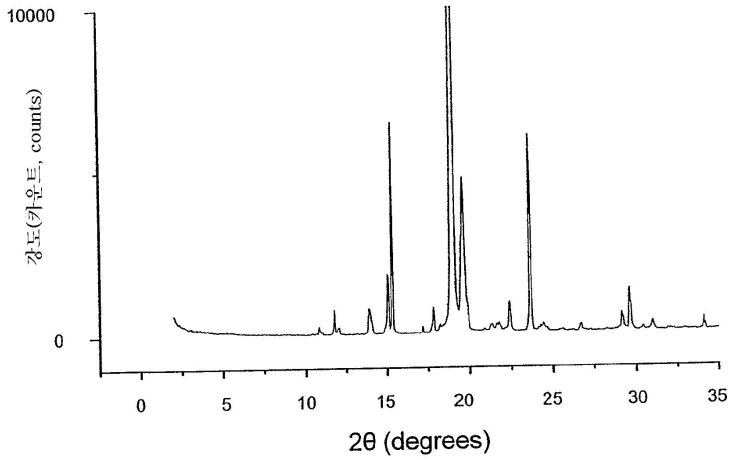
[0271] 도 4는 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 II)의 시차 주사 열량계(DSC) 자취(위쪽 자취, 오른쪽 수직 축)와 열중량분석(TGA) 자취(아래쪽 자취, 왼쪽 수직 축)를 보여준다.

[0272] 도 5는 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 III)의 분말 x-레이 회절(PXRD) 패턴을 보여준다.

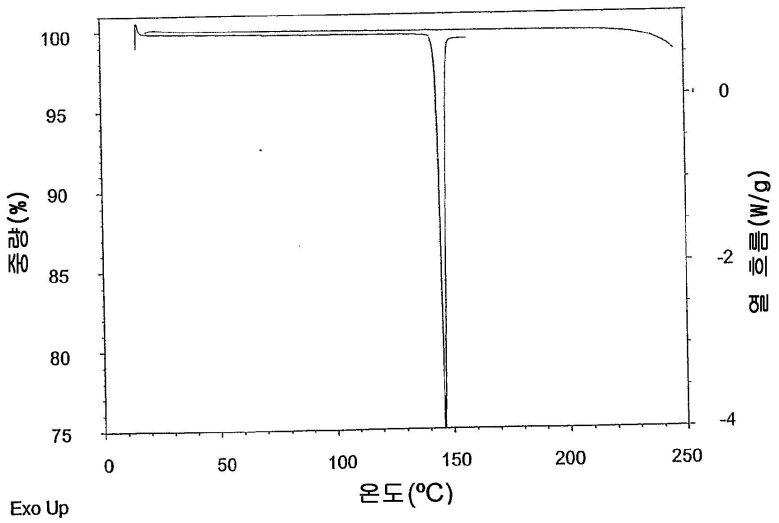
[0273] 도 6은 결정형 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복시산 메틸 에스테르(형태 III)의 시차 주사 열량계(DSC) 자취(위쪽 자취, 오른쪽 수직 축)와 열중량분석(TGA) 자취(아래쪽 자취, 왼쪽 수직 축)를 보여준다.

도면

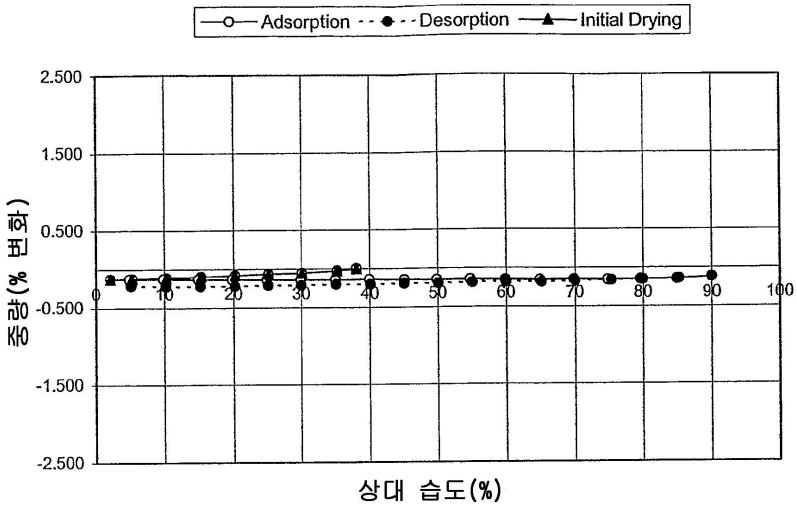
도면1


10000
0
강도(카운트, counts)
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (degrees)

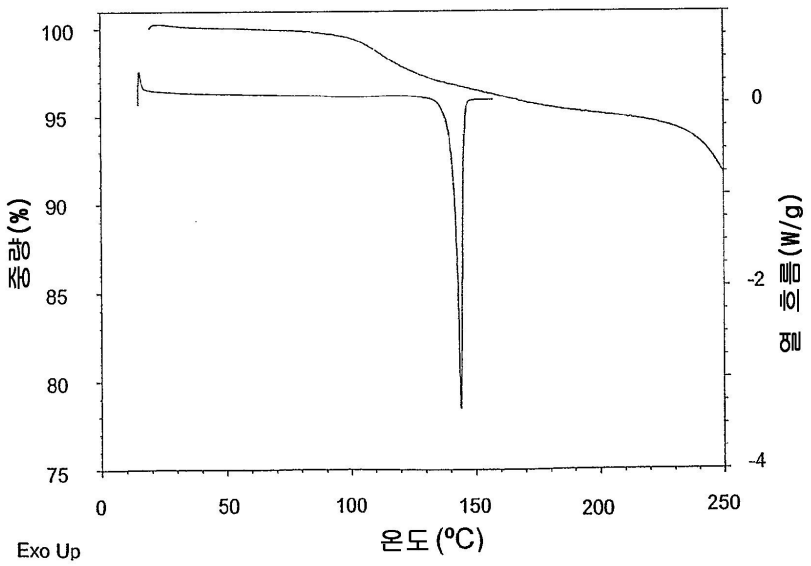
도면2


100
95
90
85
80
75
중량(%)
0
-2
-4
열 흐름 (W/g)
0
50
100
150
200
250
온도(°C)
Exo Up

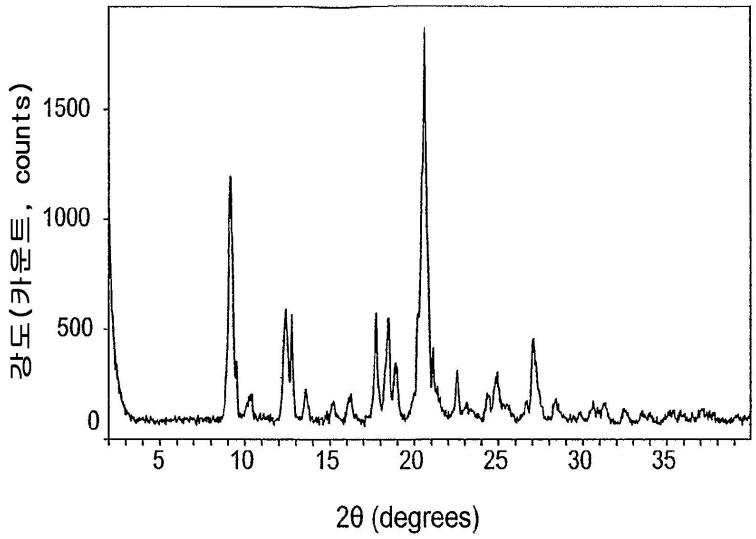
도면3


Adsorption
Desorption
Initial Drying
2.500
1.500
0.500
-0.500
-1.500
-2.500
중량(% 변화)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
상대 습도(%)

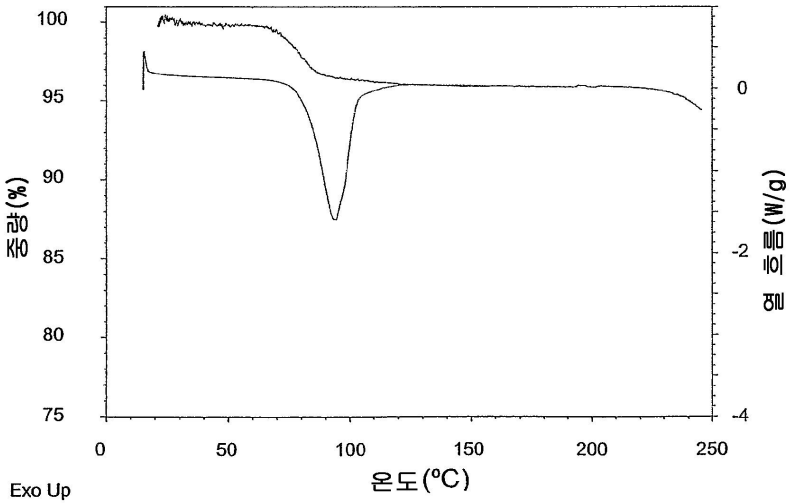
도면4


100
95
90
85
80
75
중량(%)
0
-2
-4
열 흐름(W/g)
0
50
100
150
200
250
온도(°C)
Exo Up

도면5


강도(카운트, counts)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (degrees)

도면6


100
95
90
85
80
75
중량(%)
0
-2
-4
열 흐름(W/g)
0
50
100
150
200
250
온도(°C)
Exo Up