



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년08월13일  
 (11) 등록번호 10-1429484  
 (24) 등록일자 2014년08월06일

- |  |   |
|--|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br>C07D 409/10 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)<br>A61P 9/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)<br>(21) 출원번호 10-2007-7025440<br>(22) 출원일자(국제) 2006년04월12일<br>심사청구일자 2011년04월12일<br>(85) 번역문제출일자 2007년11월01일<br>(65) 공개번호 10-2008-0009275<br>(43) 공개일자 2008년01월28일<br>(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/001319<br>(87) 국제공개번호 WO 2006/109048<br>국제공개일자 2006년10월19일<br>(30) 우선권주장<br>60/670,251 2005년04월12일 미국(US)<br>(56) 선행기술조사문헌<br>WO2004046141 A1 | (73) 특허권자<br>바이코어 파마 아베<br>스웨덴, 고테보그 에스이-413 14, 하랄드스가탄 5, 에이 플러스 사이언스 에이비/씨알아이<br>(72) 발명자<br>엘터맨 마티아스<br>스웨덴, 스톡홀름 에스-112 33, 크로노베르스가탄 28<br>할베르그 안데르스<br>스웨덴, 읍살라 에스-751 23, 피 오 박스 574, 읍살라유니버시티, 바이오메디칼 센터, 다파트먼트 오브 메디시널케미스트리<br>우 지은규<br>스웨덴, 읍살라 에스-751 23, 피 오 박스 574, 읍살라유니버시티, 바이오메디칼 센터, 다파트먼트 오브 메디시널케미스트리<br>(74) 대리인<br>특허법인씨엔에스 |
|--|---|

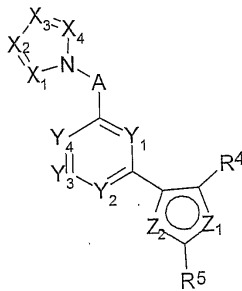
전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **신규한 트리시클릭 안지오텐신 II 아고니스트**

**(57) 요약**

화학식 I의 화합물

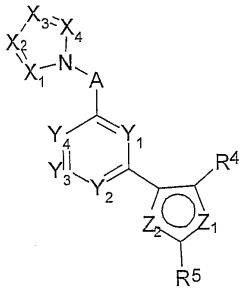


(상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상세한 설명에 주어진 의미를 가짐), 및 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되며, 이 화합물은 AT<sub>2</sub> 리셉터의 선택적 아고니스트로서 유용하며, 이에 따라 특히, 그중에서도 소화불량증, IBS 및 MOF와 같은 위장 컨디션 및 심혈관 질환의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



A는 -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나는 -N-을 나타내며 다른 하나는 -C(R<sup>1</sup>)-을 나타내며;

X<sub>3</sub>는 -N- 또는 -C(R<sup>2</sup>)-를 나타내며;

X<sub>4</sub>는 -N- 또는 -C(R<sup>3</sup>)-를 나타내며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬, Ar<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Ar<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub> 알콕시-Ar<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> 알콕시-Het<sup>3</sup>, 할로, -C(O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)-Ar<sup>4</sup> 또는 -C(O)-Het<sup>4</sup>를 나타내며; 또는

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 연결되어 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 0 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-멤버 방향족 고리를 형성할 수 있으며, 상기 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되며;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, 및 Ar<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 C<sub>6-10</sub> 아릴기이거나 또는 =O, -OH, 시아노, 할로, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, -N(H)C(O)OR<sup>11a</sup>로 종결된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 페닐, -N(R<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup>, -C(O)R<sup>12c</sup>, -C(O)OR<sup>12d</sup>, -C(O)N(R<sup>12e</sup>)R<sup>12f</sup>, -N(R<sup>12g</sup>)C(O)R<sup>12h</sup>, -N(R<sup>12i</sup>)C(O)N(R<sup>12j</sup>)R<sup>12k</sup>, -N(R<sup>12m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>11d</sup> 및 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12n</sup>)R<sup>12p</sup>로 부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴기이며;

Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> 및 Het<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-멤버 헤테로시클릭 기를 나타내며, 이 헤테로시클릭 기는 =O, -OH, 시아노, 할로, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, -N(H)C(O)OR<sup>11a</sup>로 종결된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 페닐, -N(R<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup>, -C(O)R<sup>12c</sup>, -C(O)OR<sup>12d</sup>, -C(O)N(R<sup>12e</sup>)R<sup>12f</sup>, -N(R<sup>12g</sup>)C(O)R<sup>12h</sup>, -N(R<sup>12i</sup>)C(O)N(R<sup>12j</sup>)R<sup>12k</sup>, -N(R<sup>12m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>11d</sup> 및 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12n</sup>)R<sup>12p</sup>로 부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며;

R<sup>11a</sup> 내지 R<sup>11d</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내며;

R<sup>12a</sup> 내지 R<sup>12p</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내며;

n은 0, 1 또는 2를 나타내며;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub>는 독립적으로 -CH- 또는 -CF-를 나타내며;

Z<sub>1</sub>은 -S- 또는 -CH=CH-를 나타내며;

Z<sub>2</sub>는 -CH-를 나타내며;

R<sup>4</sup>는 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며, 또는 Z<sub>1</sub>이 -CH=CH-를 나타내는 경우에 R<sup>4</sup>는 -N(H)S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>7</sup> 또는 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타낼 수 있으며;

R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 디-C<sub>1-3</sub>-알킬아미노-C<sub>1-4</sub>-알킬을 나타내며;

R<sup>6</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노를 나타내며; 그리고

R<sup>7</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타낸다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서, A는 -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 3

제 1항에 있어서, X<sub>3</sub>는 -C(R<sup>2</sup>)-를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 4

제 1항에 있어서, X<sub>4</sub>는 -C(R<sup>3</sup>)-를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 5

제 1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하나 이상의 플루오로 원자에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬, Ar<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup> 또는 -C(O)-C<sub>1-3</sub> 알킬을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 6

제 1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 7

제 1항에 있어서, R<sup>3</sup>는 H를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 8

제 1항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 연결되어 추가의 벤젠 고리, 또는 하나 또는 두 개의 질소를 함유하는 벤젠 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 9

제 8항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 연결되어 추가의 벤젠 또는 피리딘 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 10

제 1항에 있어서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  및  $Y_4$ 는 모두  $-CH-$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제 1항에 있어서,  $Z_1$ 은  $-S-$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제 1항에 있어서,  $R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 15**

제 14항에 있어서,  $R^5$ 는 *iso*-부틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 16**

제 1항에 있어서,  $R^4$ 가  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ ,  $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^6$  또는  $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 를 나타내는 경우에  $R^6$ 는 *n*-부톡시메틸, *iso*-부톡시 또는 *n*-부톡시를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 17**

제 1항에 있어서,  $R^4$ 는  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

제 17항에 있어서,  $R^6$ 는 *n*-부톡시메틸, *iso*-부톡시 또는 *n*-부톡시를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

제 16항에 있어서,  $R^6$ 는 *n*-부톡시를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

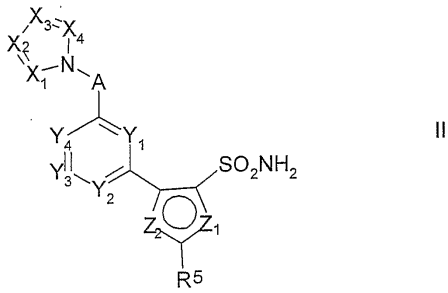
삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

(i)  $R^4$ 가  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$  또는  $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^6$  를 나타내며,  $R^6$ 는 제 1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 II의 화합물



(상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 제 1항에서 정의된 바와 같음)

과 화학식 III의 화합물



(상기 식에서 G는 -C(O)- 또는 -S(O)<sub>2</sub>- 를 나타내며, L<sup>1</sup>은 이탈기를 나타내며 그리고 R<sup>6</sup>는 제 1항에서 정의된 바와 같음)

의 반응;

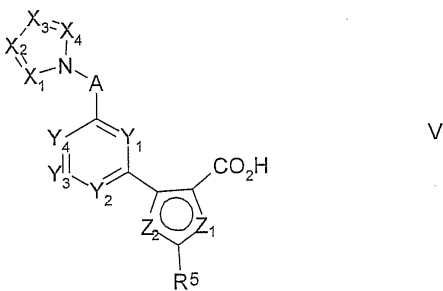
(ii) R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내고 R<sup>6</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물과 화학식 IV의 화합물



(상기 식에서 R<sup>6a</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬을 나타냄)

의 커플링;

(iii) R<sup>4</sup>가 -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며, R<sup>6</sup>가 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 V의 화합물



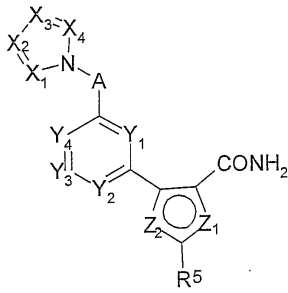
(상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)과 화학식 VI의 화합물



(상기 식에서 R<sup>6</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)

의 커플링;

(iv) R<sup>4</sup>가 -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며 R<sup>6</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 VII의 화합물



VII

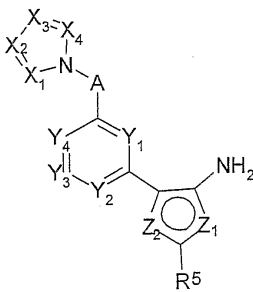
(상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)과 화학식 VIII의 화합물



(상기 식에서 R<sup>6</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)

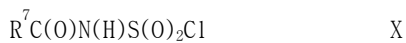
의 커플링;

(v) R<sup>4</sup>가 -N(H)S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 IX의 화합물



IX

(상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)과 화학식 X의 화합물



(상기 식에서 R<sup>7</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)

의 반응;

(vi) R<sup>4</sup>가 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IX의 화합물과 화학식 XI의 화합물



(상기 식에서 R<sup>x</sup>는 이탈기를 나타내며 R<sup>7</sup>는 제 1항에서 정의한 바와 같음)

의 반응;

(vii) R<sup>4</sup>가 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>가 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IX의 화합물과 화학식 XII의 화합물



(상기 식에서  $R^7$ 는 제 1항에서 정의한 바와 같음)

의 반응;

(viii)  $R^4$ 가  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 를 나타내며  $R^6$ 는  $C_{1-6}$  알킬아미노를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물과 화학식 XIII의 이소시아네이트 화합물



(상기 식에서  $R^{6b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬임)

의 반응;

(ix)  $R^4$ 가  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 를 나타내며  $R^6$ 는 디- $C_{1-6}$  알킬아미노를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해,  $R^4$ 는  $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 를 나타내며  $R^6$ 는  $C_{1-6}$  알콕시를 나타내는 화학식 I에 상응하는 화합물과 화학식 XIV의 화합물



(상기 식에서  $R^{6c}$  및  $R^{6d}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬을 나타냄)

의 반응; 또는

(x)  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 가 할로를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 가 이탈기를 나타내는 화학식의 화합물에 상응하는 화합물과 할라이드 이온 공급원의 반응

을 포함하는 제 1항에 정의된 화합물의 제조 방법.

### 청구항 39

제 38항에 정의된 화학식 II의 화합물 또는 이의 보호 유도체로서,

상기 보호 유도체는

(a) 상기 화학식 II의 화합물에서 하나 이상의 설폰아미드, 아미도 또는 아미노기가 하나 이상의 *tert*-부틸옥시 카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 또는 *tert*-부틸기로 유도체화된 화합물, 또는

(b) 상기 화학식 II의 화합물에서 하나 이상의 알데히드가 메탄올, 에탄올, 1,3-프로판디올 또는 1,2-에탄디올로 아세탈 형태로 유도체화된 화합물인,

제 38항에 정의된 화학식 II의 화합물 또는 이의 보호 유도체.

### 청구항 40

제 38항에 정의된 화학식 V의 화합물 또는 이의 보호 유도체로서,

상기 보호 유도체는

(a) 상기 화학식 V의 화합물에서 하나 이상의 설폰아미드, 아미도 또는 아미노기가 하나 이상의 *tert*-부틸옥시 카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 또는 *tert*-부틸기로 유도체화된 화합물, 또는

(b) 상기 화학식 V의 화합물에서 하나 이상의 알데히드가 메탄올, 에탄올, 1,3-프로판디올 또는 1,2-에탄디올로 아세탈 형태로 유도체화된 화합물인,

제 38항에 정의된 화학식 V의 화합물 또는 이의 보호 유도체.

### 청구항 41

제 38항에 정의된 화학식 VII의 화합물 또는 이의 보호 유도체로서,

상기 보호 유도체는

- (a) 상기 화학식 VII의 화합물에서 하나 이상의 설펜아미드, 아미도 또는 아미노기가 하나 이상의 *tert*-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 또는 *tert*-부틸기로 유도체화된 화합물, 또는
  - (b) 상기 화학식 VII의 화합물에서 하나 이상의 알데히드가 메탄올, 에탄올, 1,3-프로판디올 또는 1,2-에탄디올로 아세탈 형태로 유도체화된 화합물인,
- 제 38항에 정의된 화학식 VII의 화합물 또는 이의 보호 유도체.

**청구항 42**

제 38항에 정의된 화학식 IX의 화합물 또는 이의 보호 유도체로서,

상기 보호 유도체는

- (a) 상기 화학식 IX의 화합물에서 하나 이상의 설펜아미드, 아미도 또는 아미노기가 하나 이상의 *tert*-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐 또는 *tert*-부틸기로 유도체화된 화합물, 또는
  - (b) 상기 화학식 IX의 화합물에서 하나 이상의 알데히드가 메탄올, 에탄올, 1,3-프로판디올 또는 1,2-에탄디올로 아세탈 형태로 유도체화된 화합물인,
- 제 38항에 정의된 화학식 IX의 화합물 또는 이의 보호 유도체.

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 신규한 약학적으로 유용한 화합물, 특히 안지오텐신 II(AngII) 아고니스트인 화합물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 AngII 타입 2 리셉터(이하 AT2 리셉터라 함)의 아고니스트, 특히 상기 리셉터에 선택적으로 바

[0001]

인당하는 아고니스트인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 의약 용도, 이를 함유하는 약학 조성물, 및 이의 제조를 위한 합성 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0002] 내인성 호르몬 AngII는 선형 옥타펩타이드(Asp<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Val<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ile<sup>5</sup>-His<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>)이며 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)의 활성 성분이다. 이는 레닌 및 안지오텐신 전환 효소(ACE)에 의한 프로호르몬 안지오텐시노겐의 연속 공정에 의해 생성된다.
- [0003] 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)은 혈압, 체액 및 전해질 항상성 조절에 중요한 역할을 한다. Ang II는 신장, 부신, 심장, 혈관, 뇌, 위장관 및 생식 기관을 포함하는 많은 기관에서 이러한 생리학적 작용을 나타낸다(de Gasparo *et al*, *Pharmacol. Rev.*(2000) **52**, 415-472).
- [0004] 두 가지 주요 부류의 AngII 리셉터가 확인되었으며 타입 1 리셉터(이하 AT1 리셉터라 함) 및 AT2 리셉터로 명명되었다. AT1 리셉터는 대부분의 기관에서 발현되며 AngII의 대부분의 생물학적 영향을 초래하는 것으로 여겨진다. AT2 리셉터는 태아 조직, 성인 난소, 부신 수질 및 췌장에서 AT1보다 널리 퍼져있다. 동일한 분포가 뇌 및 자궁에서 보고되었다(Ardailou, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **10**, S30-39(1999)).
- [0005] 성인 개체에서의 여러 연구는 AngII 자극을 수반하는 반응의 조절에서 AT2 리셉터의 활성화가 AT1 리셉터에 의해 매개되는 활성화에 상반되는 영향을 미치는 것으로 나타났다.
- [0006] AT2 리셉터는 또한 아포토시스 및 세포 증식의 억제에 연루되는 것으로 나타났다(참조 de Gasparo *et al*, 위와 같음). 또한, 이는 혈압 조절에 작용을 하는 것으로 보인다. 예를 들어, AT2 리셉터가 결여된 트랜스제닉 마우스에서 이들의 혈압이 상승된 것으로 나타났다. 또한, AT2 리셉터는 탐색적 작용, 통증 감도 및 열 조절에 연루되는 것으로 결론지어졌다.
- [0007] AT2 리셉터의 발현은 또한 혈관 손상, 창상 치유 및 심부전과 같은 병리학적 상황에서 증가하는 것으로 나타났다(참조 de Gasparo *et al*, 위와 같음).
- [0008] AT2 리셉터의 상승작용(agonism)의 예측된 약학적 효과는 de Gasparo *et al*(위와 같음)에 일반적으로 설명되어 있다.
- [0009] 보다 최근에, AT2 리셉터 아고니스트는 소화불량 및 과민성 장증후군과 같은 소화관 질환 뿐만 아니라 복합 장기 부전의 치료 및/또는 예방에 잠재적 이용성이 있는 것으로 나타났다(참조 국제 특허 출원 WO 99/43339).
- [0010] (AT1 및/또는 AT2 리셉터에 바인딩하는) AngII 길항제는 그중에서도 국제 출원 WO 93/04045, WO 93/04046, WO 94/11379 및 WO 94/28896, 미국 특허 번호 5,312,820 및 5,512,681, 유럽 특허 출원 EP 0 499 415, EP 399 731 및 EP 399 732 및 Pandya *et al*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**, 291-300(2001)에 개시되어 있다. 이러한 문헌에 개시된 화합물의 AngII, 특히 AT2 리셉터의 아고니스트로서의 용도는 예측되지 않는다.
- [0011] 미국 특허 번호 5,444,067에는 AngII 아고니스트로서 페닐티오펜부에 메틸렌 결합을 통해 결합된 이미다졸릴기를 포함하는 화합물이 개시되어 있다. 이러한 분자에서 페닐티오펜부의 페닐고리는 (메틸렌 결합을 통해

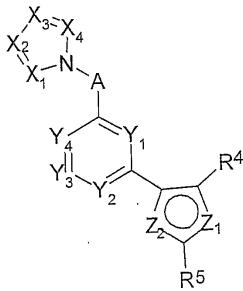
결합된) 티오펜 및 이미다졸릴기와 1,4-이중치환된다.

[0012] 보다 최근에, 국제 특허 출원 WO 02/96883, WO 03/064414, WO 2004/085420, WO 2004/046141 및 WO 2004/046137 에는 AngII의 아고니스트로서, 특히 선택적인 AT2 리셉터 아고니스트로서 여러 다환식 화합물이 개시되어 있다. 이러한 문헌에 개시된 화합물에서, 중심 아릴 고리는 상기 1,4(파라) 형태로 이중치환된다. 이러한 문헌에는 이러한 아릴기가 1,3(메타) 형태로 이중치환되는 화합물에 대해 언급하거나 제시하고 있지 않다.

[0013] 본 출원인은 이러한 화합물이 효과적이며 그리고/또는 선택적인 AT2 리셉터 아고니스트임을 발견하였으며 이에 따라 그중에서도 상기 언급한 컨디션에서의 활용성을 발견하는 것이 예상된다.

**발명의 상세한 설명**

[0014] 본 발명에 따라 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.



- [0015]
- [0016] 상기 식에서,
- [0017] A는 -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)-CH<sub>2</sub>-(여기서 -C(O)-기는 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub>를 갖는 고리에 부착됨) 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;
- [0018] X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나는 -N-을 나타내며 다른 하나는 -C(R<sup>1</sup>)-을 나타내며;
- [0019] X<sub>3</sub>는 -N- 또는 -C(R<sup>2</sup>)-를 나타내며;
- [0020] X<sub>4</sub>는 -N- 또는 -C(R<sup>3</sup>)-를 나타내며;
- [0021] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬, Ar<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Ar<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub> 알콕시-Ar<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> 알콕시-Het<sup>3</sup>, 할로, -C(O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)-Ar<sup>4</sup> 또는 -C(O)-Het<sup>4</sup>를 나타내며; 또는
- [0022] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 연결되어 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 임의로 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-멤버 방향족 고리를 형성할 수 있으며;
- [0023] Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, 및 Ar<sup>4</sup> 각각은 독립적으로 C<sub>6-10</sub> 아릴기이며, 이 기는 임의로 =O, -OH, 시아노, 할로, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬(임의로 -N(H)C(O)OR<sup>11a</sup>로 종결된), C<sub>1-6</sub> 알콕시, 페닐, -N(R<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup>, -C(O)R<sup>12c</sup>, -C(O)OR<sup>12d</sup>, -C(O)N(R<sup>12e</sup>)R<sup>12f</sup>, -N(R<sup>12g</sup>)C(O)R<sup>12h</sup>, -N(R<sup>12i</sup>)C(O)N(R<sup>12j</sup>)R<sup>12k</sup>, -N(R<sup>12m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>11d</sup> 및 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12n</sup>)R<sup>12p</sup>로 부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되며;
- [0024] Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> 및 Het<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 12-멤버 헤테로시클릭 기를 나타내며, 이 헤테로시클릭 기는 임의로 =O, -OH, 시아노, 할로,

니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬(임의로 -N(H)C(O)OR<sup>11a</sup>로 종결된), C<sub>1-6</sub> 알콕시, 페닐, -N(R<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup>, -C(O)R<sup>12c</sup>, -C(O)OR<sup>12d</sup>, -C(O)N(R<sup>12e</sup>)R<sup>12f</sup>, -N(R<sup>12g</sup>)C(O)R<sup>12h</sup>, -N(R<sup>12i</sup>)C(O)N(R<sup>12j</sup>)R<sup>12k</sup>, -N(R<sup>12m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>11d</sup> 및 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12n</sup>)R<sup>12p</sup>로 부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되며;

- [0025] R<sup>11a</sup> 내지 R<sup>11d</sup>는 본 명세서에 사용된 각각의 경우에 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내며;
- [0026] R<sup>12a</sup> 내지 R<sup>12p</sup>는 본 명세서에 사용된 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내며;
- [0027] n은 0, 1 또는 2를 나타내며;
- [0028] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub>는 독립적으로 -CH- 또는 -CF-를 나타내며;
- [0029] Z<sub>1</sub>은 -CH-, -O-, -S-, -N- 또는 -CH=CH-를 나타내며;
- [0030] Z<sub>2</sub>는 -CH-, -O-, -S- 또는 -N-을 나타내며;
- [0031] 단:
- [0032] (a) Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 동일하지 않으며;
- [0033] (b) Z<sub>1</sub>이 -CH=CH-를 나타내는 경우, Z<sub>2</sub>는 단지 -CH- 또는 -N-을 나타낼 수 있으며; 그리고
- [0034] (c) Z<sub>1</sub>이 -CH=CH-를 나타내고 Z<sub>2</sub>가 -CH-를 나타내는 특정 경우 이외에, Z<sub>1</sub>과 Z<sub>2</sub> 중의 하나가 -CH-를 나타내는 경우 다른 하나는 -O- 또는 -S-를 나타내며;
- [0035] R<sup>4</sup>는 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며, 또는 Z<sub>1</sub>이 -CH=CH-를 나타내는 경우에 R<sup>4</sup>는 -N(H)S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>7</sup> 또는 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타낼 수 있으며;
- [0036] R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 디-C<sub>1-3</sub>-알킬아미노-C<sub>1-4</sub>-알킬을 나타내며;
- [0037] R<sup>6</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노를 나타내며; 그리고
- [0038] R<sup>7</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타낸다.
- [0039] 이러한 화합물 및 염들은 함께 이하 "본 발명의 화합물"로 칭하여진다.
- [0040] 약학적으로 허용되는 염은 산 첨가 염 및 염기 첨가 염을 포함한다. 이러한 염들은 예를 들어, 유리 산 또는 유리 염기 형태의 본 발명의 화합물과 하나 이상 당량의 적절한 산 또는 염기의 반응, 임의로 용매내에서, 또는 상기 염기 불용성인 매질내에서 상기 반응, 그 다음 표준 기술(예, 진공내 또는 동결-건조)을 이용한 상기 용매 또는 상기 매질의 제거에 의한 것과 같은 통상적인 수단에 의해 형성될 수 있다. 염들은 또한 염 형태의 본 발명의 화합물의 카운터 이온을 적절한 이온 교환 수지를 이용하는 것과 같이 또 다른 카운터-이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0041] 달리 특정하지 않는 한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기, 및 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬-아릴, 알킬-헥테로시클릭 기, 알콕시-아릴 및 알콕시-헥테로시클릭 기의 알킬 부분은 직쇄일 수 있으며, 또는 충분한 수(즉, 적절히 최소 둘 또는 셋)의 탄소 원자가 존재하는 경우 분지쇄이거나 그리고/또는 고리형일 수 있다. 또한, 충분한 수(즉, 최소 4)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한

부분 고리형일 수 있다. 이러한 알킬기, 및 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로시클릭 기, 알콕시-아릴 및 알콕시-헤테로시클릭 기의 알킬 부분은 또한 포화될 수 있으며, 또는 충분한 수(즉, 최소 2)의 탄소 원자가 존재하는 경우 불포화될 수 있다. 달리 특정하지 않는 한, 이러한 기는 또한 하나 이상의 할로, 특히 플루오로 원자로 치환될 수 있다.

[0042] 의심을 불식하기 위해, 알콕시 및 알콕시알콕시기는 그 기내의 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합되며, 알킬아미노 기는 그 기의 아미노 부의 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합되며, 알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 알킬-아릴 및 알킬-헤테로시클릭기는 그 기의 알킬 부를 통해 분자의 나머지에 결합되며, 그리고 알콕시-아릴 및 알콕시-헤테로시클릭 기는 그 기의 알콕시 부의 알킬 부를 통해 분자의 나머지에 결합된다.

[0043] 본 명세서에 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

[0044] 의심을 불식하기 위해, 본 발명의 화합물에서 둘 이상의 치환체(예,  $R^1$  및  $R^2$ )의 정체는 동일할 수 있으며, 각 치환체의 실제 정체는 어느 식이든 서로 의존적이지 않다. 예를 들어,  $R^1$  및  $R^1$  모두  $C_{1-6}$  알킬기를 나타내는 상황에서, 문제의 두 알킬기는 동일하거나 다를 수 있다. 마찬가지로, 아릴 및 헤테로시클릭 기가 본 명세서에 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체로 치환되는 경우에, 각 치환체의 정체는 서로 의존적인 것으로 간주되지 않는다.

[0045]  $C_{6-10}$  아릴기는 페닐, 나프틸 등(바람직하게 페닐)을 포함한다. 방향족 기상의 바람직한 임의의 치환체는 할로, -OH, 시아노, 니트로,  $C_{1-6}$ (예,  $C_{1-3}$ ) 알킬기(메틸과 같은) 및  $C_{1-6}$ (예,  $C_{1-3}$ ) 알콕시기를 포함한다.

[0046] 언급될 수 있는 Het( $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  및  $Het^4$ ) 기는 (산소, 질소 및/또는 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된) 1-4 헤테로원자를 함유하는 것들을 포함하며, 여기서 그 고리 시스템내 총 원자 수는 5 내지 12이다. Het( $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  및  $Het^4$ ) 기는 특성상 완전히 포화된, 완전 방향족, 부분 방향족 및/또는 비시클릭일 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로시클릭 기는 벤조디옥사닐, 벤조디옥세파닐, 벤조디옥솔릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조모폴리닐, 벤조티오펜일, 크로마닐, 신놀리닐, 디옥사닐, 퓨라닐, 히단토이닐, 이미다졸릴, 이미다조[1,2- $\alpha$ ]피리디닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 말레이미도, 모폴리닐, 옥사졸릴, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리민디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 3-설포레닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퓨라닐, 티아졸릴, 티오펜일, 티오크로마닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함한다. 언급될 수 있는  $Het^1$ 의 값은 퓨라닐, 피리디닐, 티아졸릴 및 보다 특히 티오펜일(예, 2-티오펜일)을 포함한다. 언급될 수 있는  $Het^2$ 의 값은 퓨라닐, 티오펜일, 티아졸릴 및 보다 특히 피리디닐(예, 3-피리디닐)을 포함한다. 언급될 수 있는  $Het^3$  및  $Het^4$ 의 값은 피리디닐을 포함한다.

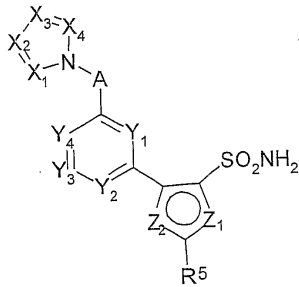
[0047] Het( $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  및  $Het^4$ )기상의 치환체는 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템내의 어느 원자상에 적절한 곳에 위치할 수 있다. Het( $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  및  $Het^4$ )기의 결합지점은 (어느 적절한 곳의) 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템내의 어느 원자를 통해서 있을 수 있으며, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 어느 융합 카보시클릭 고리상의 원자를 통해서 있을 수 있다. Het( $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  및  $Het^4$ )기는 또한 N- 또는 S-산화형으로 존재할 수 있다.

- [0048] 치환체  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  및  $Y_4$ 를 포함하는 바람직한 고리 시스템은 페닐기를 포함한다. 의심을 불식하기 위해,  $Z_1$  및  $Z_2$  기를 포함하는 화학식 I의 화합물에서 고리 시스템은 본래 방향족이다. 일부 경우에, 예를 들어  $Z_1$  및  $Z_2$  기 중 하나가 -N-를 나타내는 경우, 숙련자는 원자가의 법칙이 지켜지는 것이 확실해 지도록 부가적인 H 원자가 상기 N 원자에 당연히 결합될 수 있음을 인식할 것이다.  $Z_1$  및  $Z_2$ 를 포함하는 바람직한 고리 시스템은 옥사졸기, 티아졸기, 피리디닐기, 퓨라닐기를 포함하며 특히, 티오펜기 및 페닐기를 포함한다.
- [0049] 이러한 점에 있어서, 본 발명의 화합물은 토토크로미즘(tautomerism)을 나타낼 수 있다. 모든 토토크로미 형 및 이의 혼합물이 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0050] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하며 이에 따라 광학 및/또는 디아스테레오이소머리즘(diastereoisomerism)을 나타낼 수 있다. 디아스테레오이소머리즘은 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분획 결정화와 같은 통상적인 기술을 이용하여 분리될 수 있다. 여러 입체 이성질체가 예를 들어, 분획 결정화 또는 HPLC와 같은 통상적인 기술을 이용하여 상기 화합물의 라세믹 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 택일적으로 원하는 광학 이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 일으키지 않는 조건하에서 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해, 또는 예를 들어 호모키랄산을 이용한 유도체화 반응 후, 통상적인 수단(예, HPLC, 실리카를 이용한 크로마토그래피)에 의한 디아스테레오머릭 유도체의 분리에 의해 제조될 수 있다. 모든 입체 이성질체가 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0051] 본 발명의 바람직한 화합물은
- [0052] (i)  $X_1$ 이  $-C(R^1)-$ 을 나타내는 경우
- [0053] (a)  $X_3$ 는  $-C(R^2)-$ 를 나타내며,  $X_4$ 는 -N-을 나타내며;
- [0054] (b)  $X_3$  및  $X_4$  모두 N을 나타내며; 또는 보다 바람직하게,
- [0055] (c)  $X_3$ 는  $-C(R^2)-$ 을 나타내며,  $X_4$ 는  $-C(R^3)-$ 를 나타내며; 또는
- [0056] (ii)  $X_1$ 이 -N-을 나타내는 경우
- [0057] (a)  $X_3$ 는 -N-을 나타내며,  $X_4$ 는  $-C(R^3)-$ 를 나타내며;
- [0058] (b)  $X_3$  및  $X_4$  모두 -N-을 나타내며; 또는, 보다 바람직하게,
- [0059] (c)  $X_3$ 는  $-C(R^2)-$ 를 나타내며  $X_4$ 는  $-C(R^3)-$ 를 나타내는 것들 포함한다.
- [0060] 화학식 I의 바람직한 화합물은
- [0061] A가  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 를 나타내며;
- [0062]  $X_3$ 가  $-C(R_2)-$ 를 나타내며;
- [0063]  $X_4$ 가  $-C(R_3)-$ 를 나타내며;
- [0064]  $R^1$ 은:
- [0065] 수소;
- [0066] 할로(예, 클로로);

- [0067] 알킬기가 임의로 하나 이상의 플루오로 원자로 치환된(이에 따라 예를 들어, 트리플루오로메틸기를 형성하는) 메틸, 에틸 및 부틸(예, *n*-부틸)과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬;
- [0068] 페닐과 같은 Ar<sup>1</sup>;
- [0069] 티오펜(예, 2-티오펜 또는 3-티오펜) 또는 피리디닐(예, 2-피리디닐)과 같은 Het<sup>1</sup>; 또는
- [0070] -C(O)-C<sub>1-3</sub> 알킬(예, -C(O)-메틸)을 나타내며;
- [0071] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, 또는 특히 H를 나타내며;
- [0072] R<sup>3</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, 또는 특히 H를 나타내며; 또는
- [0073] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 추가의 벤젠 고리, 임의로 하나 또는 두개(예, 하나)의 헤테로원자(예, 질소)를 함유하는 추가의 벤젠 고리를 형성하도록 연결되어 예를 들어, 피리딘 고리를 형성하며;
- [0074] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub>는 모두 -CH-를 나타내며;
- [0075] Z<sub>1</sub>은 -CH=CH- 또는, 특히 -S-를 나타내며;
- [0076] Z<sub>2</sub>는 -CH-를 나타내며;
- [0077] R<sup>4</sup>는 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내며;
- [0078] R<sup>5</sup>는 *n*-부틸, 또는 보다 바람직하게 *iso*-부틸과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬을 나타내며;
- [0079] R<sup>6</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알콕시-C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시(*n*-부톡시메틸, *iso*-부톡시 및 특히, *n*-부톡시와 같은)를 나타내는 것들을 포함한다.
- [0080] 치환체 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>를 포함하는 바람직한 고리 시스템은 1,2,4-트리아졸기, 테트라졸기 및 보다 특히, 피라졸기 및 이미다졸기를 포함한다.
- [0081] R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 또는 -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내는 경우, R<sup>6</sup>의 바람직한 값은 *n*-부톡시메틸, *iso*-부톡시 및 특히, *n*-부톡시를 포함한다.
- [0082] X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>가 각각 -C(R<sup>2</sup>)- 및 -C(R<sup>3</sup>)-를 나타내고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 연결되는 경우, X<sub>1</sub>은 -C(R<sup>1</sup>)-을 나타내고, X<sub>2</sub>는 -N-을 나타내고; 그리고/또는
- [0083] 그 결과물인 바이아릴 고리 시스템은 벤조이미다졸릴(예, 벤조이미다졸-1-일)기 또는 아조벤조이미다졸릴(예, 이미다조[4,5-*b*]피리딘-3-일 또는 이미다조[4,5-*b*]피리딘-1-일)기와 같은 5,6-융합 바이아릴 고리 시스템을 나타내는 것이 바람직하다.
- [0084] 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 이하 기재된 실시예의 화합물을 포함한다.
- [0085] 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 이하 기재된 바와 같이 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려진 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0086] 본 발명의 다른 견지에 따르면,

[0087] (i) R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup> 또는 -S(O)<sub>2</sub>N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며, R<sup>6</sup>는 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 II의 화합물



II

[0088]

[0089] (상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의된 바와 같음)

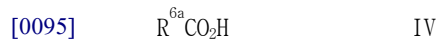
[0090] 과 화학식 III의 화합물



[0092] (상기 식에서 G는 -C(O)- 또는 -S(O)<sub>2</sub>- (적절히) 나타내며, L<sup>1</sup>은 할로(예, 클로로 또는 브로모)와 같은 적절한 이탈기를 나타내며 그리고 R<sup>6</sup>는 상기 정의된 바와 같음)

[0093] 의 예를 들어, 적절한 염기(예, 피롤리디노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디-*iso*-프로필아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 소듐 히드록시드, 소듐 카보네이트, 또는 이의 혼합물) 및 적절한 용매(예, 피리딘, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 트리에틸아민, 물, 또는 이의 혼합물)의 존재하에 대략 실온이상의 온도에서 반응(G가 -C(O)-인 화학식 III의 화합물에 대해 바람직한 염기/용매 시스템은 피롤리디노피리딘/피리딘, 피롤리디노피리딘/트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘/피리딘, 디메틸아미노피리딘/트리에틸아민, 소듐 카보네이트/디클로로메탄/물 또는 피롤리디노피리딘/트리에틸아민/디클로로메탄을 포함하며, G가 -S(O)<sub>2</sub>-인 화학식 III의 화합물에 대한 바람직한 염기/용매 시스템은 NaOH/THF를 포함한다);

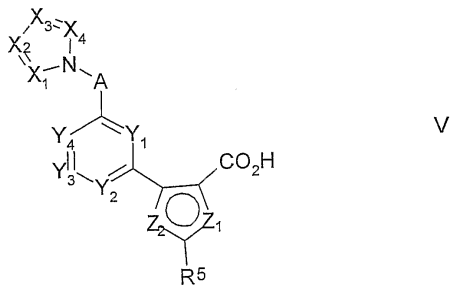
[0094] (ii) R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내고 R<sup>6</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물과 화학식 IV의 화합물



[0096] (상기 식에서 R<sup>6a</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬을 나타냄)

[0097] 의 예를 들어, 상기 공정 단계(i)에 기재된 것과 유사한 조건하에서, 적절한 커플링제(예, 1,1'-카보닐-디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N,N'-디숙신이미딜 카보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카보네이트), 적절한 염기(상기 공정 단계(i)에서 언급된 바와 같은) 및 적절한 용매(상기 공정 단계(i)에서 언급된 바와 같은)의 존재하에서 커플링;

[0098] (iii) R<sup>4</sup>가 -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며, R<sup>6</sup>가 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 V의 화합물



[0099]

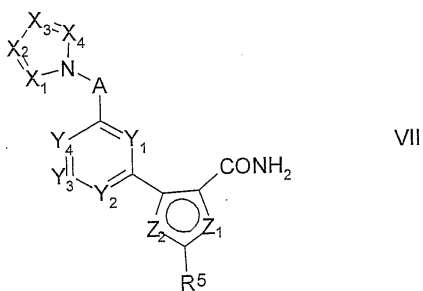
[0100] (상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음)과 화학식 VI의 화합물

[0101] R<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> VI

[0102] (상기 식에서 R<sup>6</sup>는 상기 정의한 바와 같음)

[0103] 의 예를 들어, 적절한 커플링제(상기 공정 단계(ii)에서 언급된 바와 같음)의 존재하에서, 그리고 R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내고 R<sup>6</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub>-알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물의 제조(즉, 공정 단계(ii))에 대해 상기한 바와 같은 유사한 반응 조건하에서 커플링;

[0104] (iv) R<sup>4</sup>가 -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>를 나타내며 R<sup>6</sup>는 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 VII의 화합물



[0105]

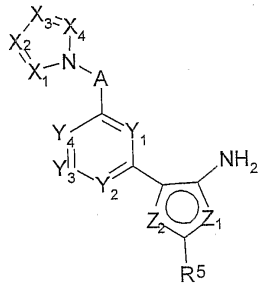
[0106] (상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음)과 화학식 VIII의 화합물

[0107] R<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>Cl VIII

[0108] (상기 식에서 R<sup>6</sup>는 상기 정의한 바와 같음)

[0109] 의 예를 들어, 약 50°C에서 적절한 염기(예, 소듐 하이드리드) 및 적절한 유기 용매(예, THF)의 존재하에서 커플링;

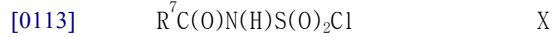
[0110] (v) R<sup>4</sup>가 -N(H)S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>는 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 화학식 IX의 화합물



IX

[0111]

[0112] (상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음)과 화학식 X의 화합물



[0114] (상기 식에서 R<sup>7</sup>는 상기 정의한 바와 같음)

[0115] 의 예를 들어, 약 실온에서 적절한 염기(예, 소듐 히드록시드 또는 트리에틸아민) 및 적절한 유기 용매(예, 벤젠 또는 디클로로메탄)의 존재하에서 반응;

[0116] (vi) R<sup>4</sup>가 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>는 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IX의 화합물과 화학식 XI의 화합물



[0118] (상기 식에서 R<sup>x</sup>는 할로(예, 클로로 또는 브로모) 기 또는 알콕시(예, -O-C<sub>1-2</sub> 알킬)과 같은 적절한 이탈기를 나타내며 R<sup>7</sup>는 상기 정의한 바와 같음)

[0119] 의 예를 들어, 약 실온에서 적절한 유기 용매(예, 디클로로메탄)의 존재하에서 반응(택일적으로 커플링 반응이 상기 공정(ii)와 관련하여 상기한 바와 같은 조건하에서 수행될 수 있는 경우에 R<sup>x</sup>는 -OH를 나타낼 수 있음);

[0120] (vii) R<sup>4</sup>가 -N(H)C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>를 나타내며 R<sup>7</sup>가 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IX의 화합물과 화학식 XII의 이소시아네이트 화합물



[0122] (상기 식에서 R<sup>7</sup>는 상기 정의한 바와 같음)

[0123] 의 예를 들어, 약 실온에서 적절한 유기 용매(예, 디클로로메탄)의 존재하에서 반응;

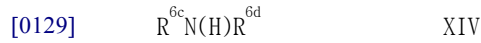
[0124] (viii) R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내며 R<sup>6</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬아미노를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, 상기 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물과 화학식 XIII의 이소시아네이트 화합물



[0126] (상기 식에서 R<sup>6b</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬임)

[0127] 의 예를 들어, 약 실온에서 적절한 염기(예, 소듐 히드록시드 또는 포타슘 히드록시드) 및 적절한 유기 용매(예, 아세톤 또는 아세토니트릴)의 존재하에서 반응;

[0128] (ix) R<sup>4</sup>가 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내며 R<sup>6</sup>는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, R<sup>4</sup>는 -S(O)<sub>2</sub>N(H)C(O)R<sup>6</sup>를 나타내며 R<sup>6</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알콕시를 나타내는 화학식 I에 상응하는 화합물과 화학식 XIV의 아민



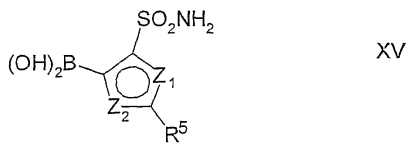
[0130] (상기 식에서 R<sup>6c</sup> 및 R<sup>6d</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)

[0131] 의 예를 들어, 실온 이상에서(예, 70-100°C에서) 적절한 유기 용매(예, 톨루엔)의 존재하에서 반응; 또는

[0132] (x) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup>가 할로를 나타내는 화학식 I의 화합물에 대해, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및/또는 R<sup>3</sup>가 적절한 이탈기(피리디늄기와 같은)를 나타내는 화학식의 화합물에 상응하는 화합물과 할라이드(예, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드) 이온 공급원의 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 반응 조건하에서의 반응

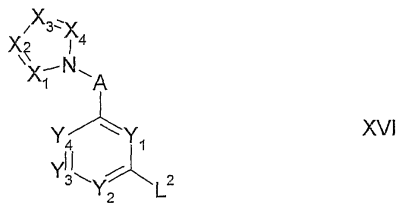
[0133] 을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0134] 화학식 II의 화합물은 화학식 XV의 화합물



[0135]

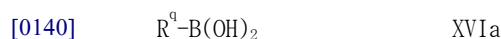
[0136] (상기 식에서 R<sup>5</sup>, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 상기 정의한 바와 같음) 또는 이의 N-보호 유도체와 화학식 XVI의 화합물



[0137]

[0138] (상기 식에서 L<sup>2</sup>는 메틸설포네이트(예, 트리플루오로메틸설포네이트), 또는 요오드 또는 브로모와 같은 할로와 같은 적절한 이탈기를 나타내며, A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub>는 상기 정의된 바와 같음)의 예를 들어, 적절한 커플링 촉매 시스템(예, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 또는 Pd(OAc)<sub>2</sub>/리간드와 같은 팔라듐 촉매(상기 식에서 리간드는 예를 들어, PPh<sub>3</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub> 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있음) 및 적절한 염기(예, 소듐 히드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 트리에틸아민 또는 디-*iso*-프로필아민), 뿐만 아니라 적절한 용매 시스템(예, 톨루엔, 에탄올, 디메톡시메탄, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디옥산 또는 이의 혼합물)의 존재하에서 반응에 의해 제조될 수 있다. 이 반응은 실온이상에서(예, 사용되는 용매 시스템의 환류 온도에서) 수행될 수 있다. 만일 보호된 형태의 화학식 XV의 화합물이 사용되는 경우에, 이러한 반응은 예를 들어, 이하 기재된 바와 같은 표준 조건하에서 SO<sub>2</sub>NH-기의 탈보호가 후속될 수 있다.

[0139] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 H 또는 할로를 나타내지 않는 화학식 II의 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및/또는 R<sup>3</sup>(적절한)가 할로(예, 브로모)를 나타내는 화학식 II에 상응하는 화합물과 화학식 XVIa의 화합물



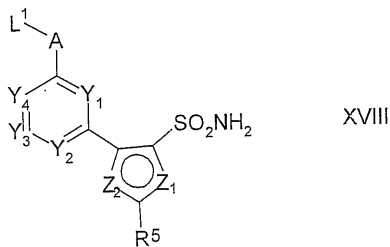
[0141] (상기 식에서 R<sup>9</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 또는 R<sup>3</sup>(적절히)를 나타내며, 단, 이는 H 또는 할로를 나타내지 않음)의 예를 들어, 화학식 II의 화합물 제조에 대한 제 1 공정과 관련하여 상기한 바와 같은 조건하에서의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0142] 화학식 II의 화합물은 택일적으로 화학식 XVII의 화합물



[0143]

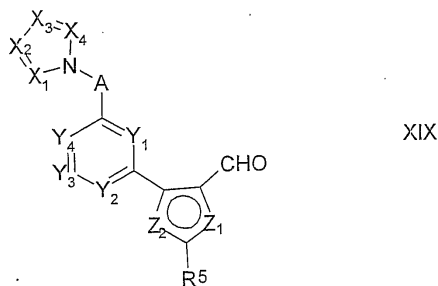
[0144] (상기 식에서 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 상기한 바와 같음)과 화학식 XVIII의 화합물



[0145]

[0146] (상기 식에서 A, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> 및 L<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음(L<sup>1</sup>은 특히 브로모를 나타낼 수 있음)) 또는 이의 N-보호 유도체의 예를 들어, 실온 주위, 이하 또는 바람직하게는 이상의 온도(예, 80°C)에서, 임의로 적절한 염기(예, 포타슘 테르트-부톡사이드, 포타슘 히드록사이드, 소듐 히드록사이드, 소듐 카보네이트, 트리에틸아민 또는 디-*iso*-프로필에틸아민) 및 적절한 유기 용매(예, DMSO, 디옥산, DMF, THF 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)의 존재하에서의 반응에 의해 제조될 수 있다. 염기가 사용되지 않는 경우에, 숙련자는 적어도 2 당량의 화학식 XVIII의 화합물이 사용하는데 요구될 수 있다는 것을 알 것이다. 만일 보호 형태의 화학식 XVIII의 화합물이 사용되는 경우에, 이러한 반응은 예를 들어, 이하 기재한 바와 같은 표준 조건하에서 SO<sub>2</sub>NH-기의 탈보호가 후속될 수 있다. 또한, Z<sub>1</sub>이 -CH=CH-이며 Z<sub>2</sub>는 -CH-인 화학식 II의 화합물은 특히 US 특허 제 5,312,820에 기술된 방법을 유추하여 제조될 수 있다. 또한, Z<sub>1</sub>이 -S-이며 Z<sub>2</sub>가 -CH-인 화학식 II의 화합물은 특히 UK 특허 출원 GB 2281298에 기술된 방법을 유추하여 제조될 수 있다.

[0147] 화학식 V의 화합물은 화학식 XIX의 화합물

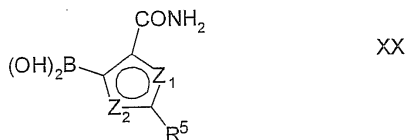


[0148]

[0149] (상기 식에서 A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음)의 포타슘 퍼망가네이트 또는 크로뮴(VI) 옥사이드와 같은 적절한 산화제의 존재하에서 표준 산화 조건하에서의 산화에 의해 제조될 수 있다.

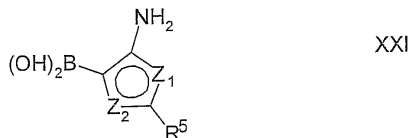
[0150] 화학식 VII 및 IX의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 화학식 XVI의 화합물과 (화학식 VII의 화합물의 경우에)

화학식 XX의 화합물



[0151]

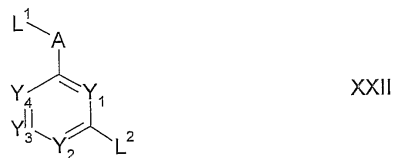
[0152] 또는 (화학식 IX의 화합물의 경우에) 화학식 XXI의 화합물



[0153]

[0154] (상기 식에서, 두 경우 모두에서, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음) 또는 이의 N-보호 유도체의 예를 들어, 화학식 II 화합물의 제조(제 1 공정)에 대해 상기한 바와 같은 조건하에서의 반응에 의해 제조될 수 있다. 만일 보호 형태의 화학식 XX 및 XXI의 화합물이 사용되는 경우에 이러한 반응은 표준 조건(예, 산 이용) 하에서 NH-기의 탈보호가 후속될 수 있다.

[0155] 화학식 XVI의 화합물은 예를 들어, 상기한 바와 같은 화학식 XVII의 화합물과 화학식 XXII의 화합물



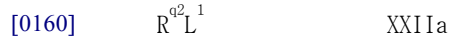
[0156]

[0157] (상기 식에서 A, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>는 상기한 바와 같음)의 예를 들어, 화학식 II의 화합물 제조(제 3 공정)에 대해 상기한 바와 같은 조건하에서의 반응에 의한 것과 같이 표준 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0158] A가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 나타내는 화학식 XVI의 화합물은 A가 각각 -C(O)- 또는 -C(O)-CH<sub>2</sub>를 나타내는 화학식 XVI에 상응하는 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다. 각 경우에 적절한 환원 조건(예, 화학선택적 환원제 이용)이 이용될 수 있다. 전자의 경우, 적절한 환원제는 보란 및 리튬 알루미늄 하이드리드를 포함한다. 후자의 경우, 적절한 조건은 산(예, CH<sub>3</sub>COOH 또는 CF<sub>3</sub>COOH)의 존재하에서 NaBH<sub>4</sub>의 이용; Wolff-Kishner 환원 조건(즉, 카보닐기의 히드라진으로의 전환 후, 염기 유도 제거); 카보닐의 티오아세탈 유도체로의 전환(예, 디티안과의 반응에 의함) 후 예를 들어, Raney 니켈을 이용한 환원; 이에 상응하는 알코올로의 환원(예, 알코올성 용매내에 용해된 NaBH<sub>4</sub>의 존재하에서) 후, 그 알코올의 이에 상응하는 티오에스테르로의 전환(예, 염기 및 용매(예, THF 내의 NaH)에 용해된 CS<sub>2</sub>를 이용한 이에 상응하는 알킬 티오에스테르로의 전환을 위한 알킬 할라이드와의 반응) 및 최종적으로 이렇게 형성된 알킬 티오에스테르를 (C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>SnH(예, (부틸)<sub>3</sub>SnH)와 촉매 량의 AIBN(아조-*iso*-부티로니트릴), 디-알킬(예, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬)포스피트 또는 차아인산과 같은 적절한 시약 또는 시약 혼합물로의 처리 또는 아세트산에서 차아인산과 요오드의 존재하에서 환원을 포함하며, 모두 당업자에게 알려진 반응 조건하에서(예를 들어, (C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>SnH와 AIBN의 반응의 경우에 적절한 용매(예, THF)의 존재하에서 증강된 온도(예, 환류)에서 수행된다.

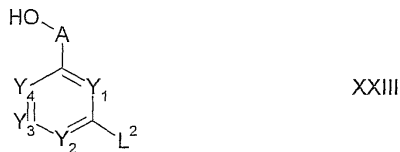
[0159] 화학식 XVII의 화합물은 쉽게 이용가능하다. 예를 들어, X<sub>1</sub> 및/또는 X<sub>1</sub>가 각각 -C(R<sup>1</sup>)- 및 -C(R<sup>3</sup>)-를 나타내고 R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>3</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알킬-Ar<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Het<sup>2</sup>, 할로, -C(O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)-

Ar<sup>4</sup> 또는 -C(O)-Het<sup>4</sup>를 나타내는 화학식 XVII의 화합물은 이하 기술된 문헌 방법에 따라 제조되거나 혹은 R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>3</sup>(적절히)가 수소를 나타내는 화학식 I에 상응하는 화합물과 적절한 염기(리튬 금속 염기(예, BuLi 및 특히, n-BuLi)와 같은)의 반응 후, 화학식 XXIIa의 화합물



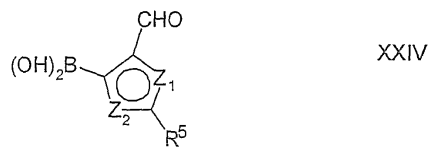
[0161] (상기 식에서 R<sup>α2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알킬-Ar<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬-Het<sup>2</sup>, 할로, -C(O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)-Ar<sup>4</sup> 또는 -C(O)-Het<sup>4</sup>를 나타내며 그리고 L<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같음)을 이용한 쿼칭에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 극성 비양성자성 용매(예, THF)와 같은 적절한 용매의 존재하에서 예를 들어, 실온 이하(예, 0°C 내지 -78°C)에서 수행된 후, 화학식 XXIIa의 화합물(예, C<sub>1-6</sub> 알킬기의 도입을 위해서 알킬 브로마이드 또는 -C(O)-CH<sub>3</sub>기의 도입을 위해서 CH<sub>3</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)의 첨가가 이루어질 수 있다. 숙련자는 화학식 XVII의 화합물의 NH기가 우선 (예, HC(OEt)<sub>3</sub>와 산(예, p-톨루엔설포산)의 반응에 의해 도입될 수 있는 디에톡시메틸기에 의해) 보호될 필요가 있으며, 후속적으로 (예, 산 가수분해에 의해) 제거될 수 있다는 것을 알 것이다.

[0162] 화학식 XVIII의 화합물은 그중에서도 US 특허 제 5,312,820, UK 특허출원 GB 2281298에 기재된 방법을 유추하여 및/또는 상기 정의한 바와 같은 화학식 XV의 화합물과 화학식 XXIII의 화합물



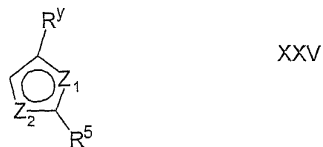
[0163] (상기 식에서 A, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> 및 L<sup>2</sup>는 상기 정의한 바와 같음)의 예를 들어, 화학식 II의 화합물 제조(제 1 공정)에 대해 상기 언급한 바와 같은 조건하에서의 반응 후, 그 결과물인 중간체에 있는 OH기의 적절한 이탈기, L<sup>1</sup>으로의 전환에 의해 제조될 수 있다(예, L<sup>1</sup>이 브로민인 경우에, 전환은 예를 들어, 염기(예, 트리페닐포스핀) 및 적절한 유기 용매(예, DMF)의 존재하에서 실온 또는 실온 주위에서 CBr<sub>4</sub>와의 반응에 의해 수행될 수 있다.). 택일적으로, 히드록실기는 적절한 시약(예, 토실 클로라이드, 메실 클로라이드 또는 트리플릭 안하이드리드와 같은 설포닐 할라이드)을 이용하여 설포네이트 이탈기(예, 메실레이트 또는 트리플레이트)로 전환될 수 있다.

[0165] 화학식 XIX의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 화학식 XVI의 화합물과 화학식 XXIV의 화합물



[0166] (상기 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의한 바와 같음), 또는 이의 보호(알데히드부에서) 유도체의 예를 들어, 화학식 II의 화합물 제조(제1 공정)에 대해 상기한 바와 같은 조건하에서 반응에 의해 제조될 수 있다. 만일 보호 형태의 화학식 XXIV 화합물이 사용되는 경우에 이러한 반응은 표준 조건(예, 산 가수분해)하에서 CHO-기의 탈보호가 후속될 수 있다.

[0168] 화학식 XV, XX, XXI 및 XXIV의 화합물 및 이의 보호 유도체는 화학식 XXV에 상응하는 화합물



[0169]

[0170] (상기 식에서  $R^y$ 는  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-NH_2$  또는  $-CHO$ (적절히)를 나타내며  $R^5$ ,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 상기 정의한 바와 같음) 또는 이의 적절한 보호 유도체와  $-B(OH)_2$ 를 적절한 고리 시스템내로 도입할 수 있는 시약 시스템과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적절한 시약 시스템은 트리알킬보레이트(예, 트리-*iso*-프로필보레이트)를 포함한다. 이러한 반응은 예를 들어, 저온(예,  $-100^\circ C$  내지  $0^\circ C$ , 예,  $-80^\circ C$ ( $-78^\circ C$ 와 같은) 내지  $-10^\circ C$ ( $-20^\circ C$ 와 같은))에서 적절한 염기(예, *n*-부틸 리튬) 및 적절한 유기 용매(예, THF)의 존재하에서 수행될 수 있으며, 이후 산 가수분해(예, 희석된 HCl의 존재하에서)가 후속될 수 있다.

[0171] 화학식 XXV의 화합물은 공지 기술을 이용하여 이용가능하다. 예를 들어:

[0172] (a)  $R^y$ 가  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$  또는  $-CHO$ 를 나타내는 화학식 XXV의 화합물 및 이의 보호 유도체는 화학식 XXVI의 화합물



[0173]

[0174] (상기 식에서  $R^{ya}$ 는  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$  또는  $-CHO$ 를 나타내며  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 상기 정의한 바와 같음) 또는 이의 보호 유도체와 화학식 XXVII의 화합물

[0175]  $R^5L^3$  XXVII

[0176] (상기 식에서  $L^3$ 는 적절한 이탈기(톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트 또는 브로모나 요오드와 같은 할로와 같은)를 나타내며  $R^5$ 는 상기 정의한 바와 같음)의 예를 들어, 실온이하의 온도에서(예, 약  $-35^\circ C$  내지  $-85^\circ C$ ) 적절한 염기(예, *n*-부틸 리튬) 및 적절한 용매(예, THF)의 존재하에서 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0177] (b)  $R^y$ 는  $-S(O)_2NH_2$ 인 화학식 XXV의 화합물 및 이의 N-보호 유도체는 화학식 XXVIII의 적절한 화합물



[0178]

[0179] (상기 식에서  $R^5$ ,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 상기 정의한 바와 같음)과 적절한 고리 시스템내로  $-S(O)_2NH_2$  기의 도입을 위한 적절한 시약(예를 들어, 클로로설포산, 또는 적절한 강산(예, 부틸 리튬)의 존재하에 티오닐 클로라이드)의 반응 후, 그 결과물인 중간체와 암모니아 또는 이의 보호 유도체(예, *테르트*-부틸아민)의 당업자에게 잘 알려진 조건하에서의 반응에 의해 제조될 수 있다.

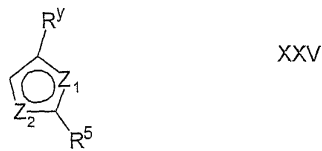
[0180] (c)  $R^y$ 가  $-C(O)NH_2$ 를 나타내는 화학식 XXV 화합물의 특정 보호 유도체(예, 예를 들어 *테르트*-부틸과 같은  $C_{1-6}$  알

킬과 같은 알킬 보호 유도체)는 상기 정의한 바와 같은 화학식 XXVIII의 화합물과 화학식 XXIX의 화합물

[0181]  $R^zN=C=O$  XXIX

[0182] (상기 식에서  $R^z$ 는 예를 들어, *테르트*-부틸과 같은  $C_{1-6}$  알킬을 포함하는 알킬기와 같은 적절한 보호기를 나타냄)의 예를 들어, 저온(예,  $-78^\circ\text{C}$  내지 약  $0^\circ\text{C}$ )에서 적절한 염기(예, *n*-부틸 리튬) 및 적절한 용매(예, THF)의 존재하에서 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0183] (d)  $R^y$ 가  $-C(O)NH_2$ 를 나타내는 화학식 XXV의 화합물의 특정 보호 유도체(예, 예를 들어 *테르트*-부틸과 같은  $C_{1-6}$  알킬과 같은 알킬 보호 유도체)가 또한 화학식 XXV의 화합물



[0184]

[0185] (상기 식에서  $R^3$ ,  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 상기 정의한 바와 같음)과 보호된(예, *테르트*-부틸-보호와 같은 (예,  $C_{1-6}$ ) 알킬) 암모니아 유도체(예, *테르트*-부틸아민)의 표준 커플링 조건(화학식 I의 화합물 제조(공정 단계(iii))에 대해 상기한 바와 같은 조건)하에서의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화학식 XXX의 화합물은 당해 기술분야에 알려져 있으며 또는 예를 들어,  $R^y$ 가  $-CHO$ 인 화학식 XXV에 상응하는 화합물의 화학식 V의 화합물 제조에 대해 상기한 바와 같은 조건하에서의 산화에 의한 것과 같은 표준 기술을 통해 제조될 수 있다.

[0186] (e)  $R^y$ 가  $-CHO$ 이며,  $Z_1$ 이  $-CH=CH-$ 를 나타내며  $Z_2$ 가  $-CH-$ 를 나타내는 화학식 XXV의 화합물 및 이의 보호 유도체는  $Z_1$ 이  $-CH=CH-$ 를 나타내며  $Z_2$ 가  $-CH-$ 를 나타내는 화학식 XXVIII의 화합물과 벤젠 고리내로 알데히드기의 도입을 위한 적절한 시약 시스템(예,  $Zn(CN)_2$  및 HCl 또는 바람직하게,  $TiCl_4/CHCl_3$ ,  $SnCl_4/CH_2Cl_2$  또는 1,3,5,7-아자아다만탄/TFA)의 표준 반응 조건하에서의 반응 후, (적절히) 그 결과물인 벤즈알데히드의 표준 조건하에서의 보호에 의해 제조될 수 있다.

[0187] (f)  $R^y$ 가  $-NH_2$ 이며,  $Z_1$ 은  $-CH=CH-$ 를 나타내며 그리고  $Z_2$ 는  $-CH-$ 를 나타내는 화학식 XXV의 화합물 및 이의 보호 유도체는  $Z_1$ 이  $-CH=CH-$ 를 나타내며  $Z_2$ 는  $-CH-$ 를 나타내는 화학식 XXVIII의 화합물의 질화 후, 그 결과물인 니트로벤젠의 환원 및 (적절히) 그 결과물인 아미노벤젠의 보호에 의해 제조될 수 있으며, 각 모든 단계는 표준 조건하에서 수행될 수 있다.

[0188] 화학식 III, IV, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV, XVIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX 및 XXX의 화합물은 상업적으로 이용가능하며 문헌으로 알려져 있으며, 또는 본 명세서에 기술한 공정과 유사한 방법으로 획득될 수 있으며, 또는 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 적절한 시약 및 반응 조건을 이용하여 표준 기술에 따라 통상적인 합성 방법에 의해 획득될 수 있다.

[0189] 본 발명의 화합물은 통상적인 기술을 이용하여 이의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0190] 당업자라면 상술한 그리고 후술한 공정에서 중간체 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있음을 알 수 있을 것이다.

- [0191] 보호가 원하여지는 작용기는 설펜아미도, 아미도, 아미노 및 알데히드를 포함한다. 설펜아미도, 아미도 및 아미노에 대한 적절한 보호기는 *테르트*-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 또는 *테르트*-부틸을 포함한다. 알데히드에 대한 적절한 보호기는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 및 1,3-프로판디올 또는 바람직하게 1,2-에탄디올(시클릭 아세탈을 형성하도록)과 같은 디올을 포함한다.
- [0192] 작용기의 보호 및 탈보호는 상기 언급한 스킴에서 반응 전 또는 후에 일어날 수 있다.
- [0193] 보호기는 당업자에게 잘 알려진 기술에 따라 그리고 이하 기재된 바와 같이 제거될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 보호 화합물/중간체는 표준 탈보호 기술(예, 프로틱산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 루이스산, 설펜리산, 톨루엔설펜산, 보론 트리클로라이드 또는  $Sc(OTf)_3$ 를 이용)을 이용하여 화학적으로 탈보호 화합물로 전환될 수 있다.
- [0194] 당업자라면 택일적으로, 일부 경우에는 보다 편리한 방법으로 본 발명의 화합물을 얻기 위해, 상기 언급한 각 공정 단계가 다른 순서로 수행될 수 있으며, 그리고/또는 각 반응은 전체 경로에서 다른 단계에서 수행될 수 있음을 알 수 있을 것이다(즉, 특정 반응과 함께 상기 언급한 중간체와 다른 중간체에 치환체가 추가될 수 있으며 그리고/또는 화학적 변형이 수행될 수 있다)
- [0195] 관련된 화학 타입은 그 합성을 수행하기 위한 시퀀스 뿐만 아니라 보호기의 필요성 및 타입을 지시할 것이다.
- [0196] 보호기의 사용은 "*Protective Groups in Organic Chemistry*" edited by J W F McOmie, Plenum Press(1973) 및 "*Protective Groups in Organic Synthesis*" 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience(1999)에 충분히 설명되어 있다.
- [0197] **의학 및 약학적 사용**
- [0198] 본 발명의 화합물은 약학 활성을 갖기 때문에 유용하다. 본 발명의 화합물은 따라서 약제로서 표시된다.
- [0199] 따라서 본 발명의 다른 견지에 따르면 본 발명 화합물의 약제로서의 용도가 제공된다.
- [0200] 특히, 본 발명의 화합물은 AngII의 아고니스트, 보다 특히 AT2 리셉터의 아고니스트, 특히 예를 들어, 하기 시험에서 입증될 수 있는 바와 같은 서브-리셉터의 선택적 아고니스트이다.
- [0201] 본 발명의 화합물은 AngII의 내생적 생성이 결핍된 그리고/또는 AngII의 효과가 증가되는 것이 원하여지거나 필요로 하는 조건에 유용하다.
- [0202] 본 발명의 화합물은 또한 AT2 리셉터가 발현되고 이들의 자극이 원하여지거나 필요로 하는 조건에 유용한 것으로 예측된다.
- [0203] 본 발명의 화합물은 또한 혈관 수축, 증가된 세포 성장 및/또는 분화, 증가된 심장 수축성, 증가된 심혈관

비대, 및/또는 증가된 체액 및 전해질 체류로 특징지어지는 컨디션의 치료에 지시된다.

- [0204] 본 발명의 화합물은 또한 스트레스 관련 질환의 치료, 및/또는 미소순환 및/또는 점막보호 메카니즘의 개선에 지시된다.
- [0205] 따라서, 본 발명의 화합물은 상기 표시된 바와 같이 특징지어질 수 있는 질환의 치료에 유용한 것으로 예측되며, 이는 예를 들어, 위장관, 심혈관 시스템, 기도, 신장, 눈, 여성 생식(배란) 시스템 및 중추 신경 시스템(CNS)이다.
- [0206] 언급될 수 있는 위장관 질환은 식도염, 배렷씨 식도, 위궤양, 소화불량증(비-궤양성 소화불량 포함), 위-식도 역류질환, 과민성 장증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 궤양염, 간 질환(간염과 같은), 당뇨병, 복합 장기 부전(MOF) 및 패혈증을 포함한다. 언급될 수 있는 다른 위장 질환은 구강건조증, 위염, 위무력증, 위산과다증, 바일러리 트랙 질환, 코엘리시아, 크론병, 궤양성 대장염, 설사, 변비, 산통, 연하 곤란, 구토, 구역질, 소화불량 및 쇼그렌 증후군을 포함한다.
- [0207] 언급될 수 있는 기도 질환은 천식, 폐색성 폐 질환(만성 폐색성 질환과 같은), 폐렴, 폐 고혈압 및 성인 호흡기 통증 증후군과 같은 염증성 질환을 포함한다.
- [0208] 언급될 수 있는 신장 질환은 신부전, 신장염 및 신장 고혈압을 포함한다.
- [0209] 언급될 수 있는 안과 질환은 당뇨병성 망막증, 조기 망막증 및 망막 미세혈관신생을 포함한다.
- [0210] 언급될 수 있는 여성 생식 시스템 질환은 배란 장애를 포함한다.
- [0211] 언급될 수 있는 심혈관 질환은 고혈압, 심장 비대, 심부전, 죽상경화증, 동맥 혈전, 정맥 혈전, 내피 기능장애, 내피 손상, 풍선 확장술 후 협착증, 신혈관생성, 당뇨병성 합병증, 미세혈관 기능장애, 협심증, 심 부정맥, 간혈성 파행증, 자간전증, 심근 경색, 재경색증, 허혈성 장애, 발기부전 및 네오인티마 증식을 포함한다.
- [0212] 언급될 수 있는 CNS 질환은 인식 장애, 섭식(배고픔/포만) 및 갈증 장애, 발작, 뇌출혈, 뇌 색전 및 뇌 경색을 포함한다.
- [0213] 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어, 비대성 질환, 전립선 증생, 자가면역 질환, 건선, 비만, 신경 재생, 궤양 치유, 지방질 조직 증생의 억제, 간 세포 분화 및 증식, 암(예, 위장관, 폐암 등에서의), 아포토시스, 종양(일반적) 및 비대, 당뇨, 신경 장애 및 기관 거부반응의 치료에서와 같이 성장 대사 및 증식의 조절에 유용할 수 있다.
- [0214] 본 발명의 화합물은 상기 컨디션의 치료적 및/또는 예방적 치료 모두에 지시된다.
- [0215] 본 발명의 다른 견지에 의하면, AngII의 내생적 생성이 결핍된 컨디션, 및/또는 AngII의 영향의 증가가 원하여 지거나 요구되는 컨디션, 및/또는 AT2 리셉터가 발현되고 이의 자극이 원하여지거나 요구되는 컨디션의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물을 이러한 컨디션으로부터 고통받거나 민

감한 자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0216] 본 발명의 화합물은 일반적으로 경구, 정맥내, 피하, 구강, 직장, 경피, 비강, 기도, 기관지를 통해, 어느 다른 비경구 경로에 의해 또는 흡입을 통해 약학적으로 허용되는 투여 형태로 투여될 것이다.
- [0217] 치료받는 컨디션이 복합 장기 부전인 경우, 바람직한 투여 경로는 비경구(예, 주사)이다. 이외에는 본 발명 화합물의 바람직한 투여 경로는 경구이다.
- [0218] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 바람직하게 경구 투여용 정제, 캡슐 또는 엘릭시르, 직장 투여용 좌약, 비경구 또는 근육내 투여용 멸균액 또는 서스펜션 등을 포함하는 공지 약학 배합물을 통해 투여된다.
- [0219] 이러한 배합물은 표준 및/또는 수용된 약학적 수행에 따라 제조될 수 있다.
- [0220] 본 발명의 다른 견지에 따르면, 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와의 혼합물로 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 배합물이 제공된다.
- [0221] 본 발명의 화합물은 또한 당해 기술분야에 알려진 다른 AT2 아고니스트와 함께 뿐만 아니라 로사탄(losartan)과 같이 당해 기술분야에 알려진 AT1 리셉터 길항제와 함께, 또는 엔지오텐신 전환 효소(ACE)의 억제제와 함께 투여될 수 있다.
- [0222] 본 발명의 다른 견지에 따르면,
- [0223] (A) 본 발명의 화합물; 및
- [0224] (B) AT1 리셉터 길항제, 또는 ACE 억제제
- [0225] 를 포함하며, 각 성분 (A) 및 (B)는 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와 함께 혼합물로 배합된 것을 특징으로 하는 복합물이 제공된다.
- [0226] 이러한 복합물은 AT1 리셉터 길항제 또는 ACE 억제제와 함께 본 발명의 화합물의 투여를 위해 제공되며, 따라서 별도의 배합물로서 존재할 수 있으며, 여기서 이러한 배합물중 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 포함하며, 그리고 적어도 하나는 AT1 리셉터 길항제 또는 ACE 억제제를 포함하며, 또는 복합 제조물(즉, 본 발명의 화합물 및 AT1 리셉터 길항제 또는 ACE 억제제를 포함하는 단일 배합물로서 존재)로서 존재(즉, 배합)할 수 있다.
- [0227] 따라서, 또한
- [0228] (1) 본 발명의 화합물 및 AT1 리셉터 길항제 또는 ACE 리셉터를 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와 함께 혼합물로 포함하는 약학 배합물; 및
- [0229] (2) 구성 요소:
- [0230] (a) 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와 함께 혼합물로 포함하는 약학 배합물; 및
- [0231] (b) AT1 리셉터 길항제, 또는 ACE 억제제를 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와 함께 혼합물로 포함하는 약학 배합물

- [0232] 을 포함하며, 구성 요소 (a) 및 (b)는 각각 서로 혼합하여 투여하기에 적절한 형태로 제공되는, 성분 키트
- [0233] 가 제공된다.
- [0234] 치료받고자 하는 질환 및 환자 그리고 투여 경로에 따라 본 발명의 화합물은 다양한 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0235] 환자마다 투여량이 달라질 것이지만, 적절한 일일 투여량은 단일 또는 다중 투여로 투여시 환자당 약 1-1000mg의 범위내이다. 보다 바람직한 일일 투여량은 환자당 2.5-250mg 범위내이다.
- [0236] 본 발명의 화합물의 개별적인 투여량은 1-100mg 범위내일 수 있다.
- [0237] 어느 이벤트에서 의사 또는 숙련자는 각 환자에 대해 가장 적절한 실제 투여량을 정할 수 있을 것이며, 이는 치료받게될 컨디션 뿐만 아니라 치료받게될 특정 환자의 나이, 체중, 성별 및 반응에 따라 달라지는 경향이 있다. 상기 언급된 투여량은 평균적인 경우의 예시이며, 물론 보다 높거나 낮은 투여량 범위가 받아 마땅한 사례가 있을 수 있으며 이는 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0238] 본 발명의 화합물은 AT<sub>2</sub> 리셉터에 선택적으로 바인딩하고 아고니스트 활성을 나타내는 잇점을 갖는다. AT<sub>2</sub> 리셉터에 "선택적으로 바인딩"하는 화합물은 관련 화합물에 대한 친화성 비(AT<sub>2</sub>:AT<sub>1</sub>)가 적어도 5:1, 바람직하게 적어도 10:1 그리고 보다 바람직하게 적어도 20:1인 것을 포함한다.
- [0239] 본 발명의 화합물은 또한 이들이 당해 기술분야에 알려진 화합물에 비해 보다 효율적이며, 덜 독성적이며, 보다 길게 작용하며, 보다 효능이 있으며, 보다 적은 부작용을 나타내며, 보다 쉽게 흡수되며, 그리고/또는 보다 우수한 약물동력학 프로파일(예, 보다 높은 경구 생체이용률 및/또는 보다 낮은 클리어런스)을 가지며, 그리고/또는 다른 유용한 약리적, 물리적 또는 화학적 특성을 갖는 잇점을 가질 수 있다.
- [0240] **생물학적 시험**
- [0241] 하기 시험 방법이 사용될 수 있다.
- [0242] 시험 A
- [0243] 랫트 간 멤브레인 AT<sub>1</sub> 리셉터를 이용한 리셉터 바인딩 어세이
- [0244] Dudley *et al*(*Mol. Pharmacol.* (1990) **38**, 370)의 방법에 따라 랫트 간 멤브레인을 제조하였다. [<sup>125</sup>I]Ang II의 멤브레인으로의 바인딩은 50mM Tris-HCl(pH 7.4), 100mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.025% 바시트라신, 0.2% BSA(bovine serum albumin), 5mg의 오리지널 조직 중량에 해당하는 간 균질현탁액, [<sup>125</sup>I]Ang II(70 000 cpm, 0.03 nM) 및 다양한 농도의 시험 물질을 함유하는 0.5mL의 최종 볼륨으로 수행하였다. 시료를 25°C에서 1 시간동안 배양하고, 바인딩을 Brandel 세포 수거기를 이용하여 Whatman GF/B 글래스-화이버 필터 시트를 통한 여과에 의해 완수하였다. 그 필터를 4×2mL의 Tris-HCl(pH 7.4)로 세정하고 튜브에 옮겼다. 감마 카운터로 방사능을 측정하였다. Ang II 바인딩 AT<sub>1</sub> 리셉터의 특성은 6개의 다른 농도(0.03-5 nmol/L)의 표지 [<sup>125</sup>I]AngII를 이용하여 검출되었다. 비특이적 바인딩은 1μM Ang II의 존재하에서 검출되었다. 특이적 바인딩은 총 바인딩된 [<sup>125</sup>I]AngII로부터 비-특이적 바인딩을 제외함으로써 검출되었다. 해리 상수(K<sub>d</sub>=1.7±0.1nM, [L]=0.057nM)는 GraFit(Erithacus Software, UK)를 이용하여 Ang II로 얻어진 데이터의 스캐차드 분석에 의해 검출되었다. 바

인딩 데이터는 원-사이트 피트로 최적화되었다. 모든 실험은 적어도 3회 수행되었다.

[0245] 시험 B

[0246] 돼지 미오메트리얼 멤브레인 AT<sub>2</sub> 리셉터를 이용한 리셉터 바인딩 어세이

[0247] 미오메트리얼 멤브레인을 Nielsen *et al*(*Clin. Exp. Pharm. Phys.* (1997) **24**, 309)에 의한 방법에 따라 돼지 자궁으로부터 준비하였다. AT<sub>1</sub> 리셉터에 대한 화합물의 바인딩에 의해 저해될 수 있는 어느 가능한 저해는 선택적 AT<sub>1</sub> 억제제 1 μM의 첨가에 의해 블로킹되었다. [<sup>125</sup>I]Ang II의 멤브레인에 대한 바인딩은 50mM Tris-HCl(pH 7.4), 100mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.025% 바시트라신, 0.2% BSA, 10mg의 오리지널 조직 중량에 해당하는 간 균질현탁액, [<sup>125</sup>I]Ang II(70 000 cpm, 0.03 nM) 및 다양한 농도의 시험 물질을 함유하는 0.5mL의 최종 볼륨으로 수행하였다. 시료를 25℃에서 1시간동안 배양하고, 바인딩을 Brandel 세포 수거기를 이용하여 Whatman GF/B 글래스-화이버 필터 시트를 통한 여과에 의해 완수하였다. 그 필터를 3×3mL의 Tris-HCl(pH 7.4)로 세정하고 튜브에 옮겼다. 감마 카운터로 방사능을 측정하였다. Ang II 바인딩 AT<sub>2</sub> 리셉터의 특성은 6개의 다른 농도 (0.03-5 nmol/L)의 표지 [<sup>125</sup>I]AngII를 이용하여 검출되었다. 비특이적 바인딩은 1 μM Ang II의 존재하에서 검출되었다. 특이적 바인딩은 총 바인딩된 [<sup>125</sup>I]AngII로부터 비-특이적 바인딩을 제외함으로써 검출되었다. 해리 상수(K<sub>d</sub>=0.7±0.1nM, [L]=0.057nM)는 GraFit(Erithacus Software, UK)를 이용하여 Ang II로 얻어진 데이터의 스캐차드 분석에 의해 검출되었다. 바인딩 데이터는 원-사이트 피트로 최적화되었다. 모든 실험은 적어도 3회 수행되었다.

[0248] 시험 C

[0249] 십이지장 점막 알칼리 분비 어세이

[0250] Flemstrom *et al*(*Am. J. Physiol.* (1982) **243**, G348)에 의해 기술된 방법에 따라 십이지장 점막 알칼리 분비의 원위치(*in situ*) 적정을 위해 바비츄레이트-감각상실화된 랫트에 화합물을 노출시켰다.

[0251] 본 발명은 하기 실시예를 통해 설명된다.

## 실시예

[0252] 실시예 1

[0253] N-부틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-iso-부틸티오-펜-2-설폰아미드

[0254] (a) N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0255] 티오펜-2-설폰닐 클로라이드(15g, 0.082mol)를 N<sub>2</sub> 분위기하에 CHCl<sub>3</sub>(200mL)에 용해한 다음 0℃로 냉각하였다. 테르트-부틸아민(25.9mL, 0.246mol)을 CHCl<sub>3</sub>(50mL)에 용해한 다음 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음 10분간 환류하였다. 톨루엔(700mL)을 첨가하고 유기상을 물(3×50mL)로 세정하고 진공하에 건조 및 농축하였다. 상기 부명칭의 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0256] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60(1H, dd, J=1.3, 3.8Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3, 5.0Hz), 7.02(1H, dd, J=5.0, 3.8Hz), 5.13(1H, m), 1.24(9H, m).

- [0257]  $^{13}\text{C}$  NMR(CDC $_3$ )  $\delta$  145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9.
- [0258] (b) 5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0259] N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(10g, 0.046mol, 참조 상기 단계(a))를 N $_2$  하에 THF(85mL)에 용해한 다음 -78 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. n-BuLi(1.6M, 76.9mL, 0.12mol)를 주사기를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 교반한 다음 -40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간동안 교반하였다. 요오드-2-메틸프로판(10.5mL, 0.09mol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 NH $_4$ Cl(aq.)을 이용하여 정지시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세정하고 진공하에 건조 및 농축하였다. 조 생성물을 컬럼크로마토그래피(Hex/EtOAc 10:1)로 정제하여 55% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(7.0g, 0.025mol).
- [0260]  $^1\text{H}$  NMR(CDC $_3$ )  $\delta$  7.43(1H, d, J=3.6Hz), 6.67(1H, d, J=3.8Hz), 4.83(1H, m), 2.67(2H, d, J=7Hz), 1.88(1H, m), 1.26(9H, m), 0.93(6H, J=6.6Hz).
- [0261]  $^{13}\text{C}$  NMR(CDC $_3$ )  $\delta$  145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9.
- [0262] (c) 5-iso-부틸-2-(N-테르트-부틸아미노술폰닐)티오펜-3-보론산
- [0263] 5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(10.6g, 0.039mol, 참조 상기 단계 (b))를 N $_2$  하에 THF(165mL)에 용해한 다음 -78 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. n-BuLi(1.6M, 60.19mL, 0.096mol)를 주사기를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4시간동안 교반하였다. 트리-iso-프로필보레이트(13.3mL, 0.058mol)를 주사기를 통해 첨가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 HCl(2M, 20mL)을 이용하여 정지시켰다. 유기상을 분리하고 EtOAc(3 $\times$ 100mL)로 수상을 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세정하고 진공하에 건조 및 농축하였다. 생성물을 추가 정제없이 사용하였다.
- [0264] MS(ESI $^+$ )m/z: 236.8.
- [0265] (d) 3-(3-히드록시메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0266] m-브로모벤질 알코올(1.05g, 5.80mmol), 5-iso-부틸-2-(N-테르트-부틸아미노술폰닐)티오펜-3-보론산(2.41g, 7.55mmol; 참조 단계 (c)), Pd(PPh $_3$ ) $_4$ (270mg, 0.235mmol), NaOH(19.1mL, 1.5M aq, 28.6mmol), EtOH(5.0mL) 및 톨루엔(30mL)로 이루어진 혼합물을 N $_2$ (g)하에 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 약 4시간 교반하였다. 냉각 후, 물(10mL)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조하고 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 30:70)에서 정제하여 57% 수율로 무색 시럽으로서 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(1.26g, 3.31mmol).
- [0267]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (CDC $_3$ ): 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 0.98(s, 9H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.66(d, J=7.1Hz, 2H), 3.28(br s, 1H), 4.67(s, 2H), 4.81(br s, 1H), 6.76(s, 1H), 7.30-7.50(m, 3H), 7.64(s, 1H).
- [0268]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (CDC $_3$ ): 22.1, 29.4, 30.4, 39.1, 54.4, 64.6, 127.1, 127.8, 128.5, 129.0, 134.9, 136.2, 141.2, 143.2, 148.2,
- [0269] MS(ESI) m/z: 382(M+1) $^+$ .
- [0270] IR v(neat, cm $^{-1}$ ): 3498, 3286, 2958, 2870, 1465, 1313.
- [0271] Anal. Calcd. for C $_{19}$ H $_{27}$ N $_3$ S $_2$ : C, 59.81; H, 7.13; N, 3.67. Found C, 60.05; H, 7.31; N, 3.90.

- [0272] (e) 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0273] DMF(5.0mL)에 담긴 3-(3-히드록시메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드(246mg, 0.644mmol; 참조 단계 (d)), CBr<sub>4</sub>(534mg, 1.61mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(422mg, 1.61mmol)로 이루어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 물(10mL)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물로 세정하고, 건조하고 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc 9:1)에서 정제하여 95% 수율로 백색 고형으로서 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(273mg, 0.612mmol).
- [0274] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.97(d, J=6.3Hz, 6H), 0.98(s, 12H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.69(d, J=7.1Hz, 2H), 4.18(br s, 1H), 4.54(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.37-7.44(2H, m), 7.50-7.56(m, 1H), 7.69(br s, 1H).
- [0275] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.2, 29.5, 30.5, 39.2, 54.4, 128.6, 128.8, 128.97, 129.02, 129.7, 135.5, 136.8, 138.3, 142.1, 148.5.
- [0276] MS(ESI) m/z: 444(M+H)<sup>+</sup>, 446((M+H)<sup>+</sup>+2).
- [0277] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3296, 2969, 2870, 1586, 1452, 1303.
- [0278] Anal. Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 51.34; H, 5.90; N, 3.15. Found: C, 51.44; H, 6.02; N, 3.22.
- [0279] (f) 3-(3-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0280] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드(58mg, 0.13mmol; 참조 단계 (e))의 용액에 이미다졸(22mg, 0.33mmol)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 80℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 68% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(38.4mg, 0.088mmol).
- [0281] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.85-1.05(m, 15H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.66(d, J=7.1Hz, 2H), 4.38(s, 1H), 5.19(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.22(apparent d, J=7.6Hz, 1H), 7.41(apparent t, J=7.6Hz, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.82(s, 1H).
- [0282] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 51.0, 54.5, 119.3, 127.4, 128.4, 128.9, 128.7, 129.1, 135.6, 136.2, 136.7, 137.1, 142.3, 148.6.
- [0283] MS(ESI) m/z: 432(M+H)<sup>+</sup>,
- [0284] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3287, 3063, 2961, 1439, 1311.
- [0285] Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 61.22; H, 6.77; N, 9.74. Found: C, 61.04; H, 6.60; N, 9.82.
- [0286] (g) N-부틸옥시카보닐-3-(3-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-iso-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0287] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-(3-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드(68.8mg, 0.159mmol; 참조 단계 (f))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산내에 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 1시간동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, 건조하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해 세정하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(69.8mg, 0.471mmol) 및 부틸 클로로포메이트(202.8 μL, 1.59mmol) 및 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 EtOAc로 추출하고, 건조하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해), 진공하에 농축하고, 그리고 그 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 59% 수율 2단계에 걸쳐 상기 명칭의 화합물을 얻었다(44.4mg, 0.093mmol)

[0288]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.97(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.18-1.34(m, 2H), 1.44-1.58(m, 2H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.67(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.01(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.93(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.76-7.10(m, 3H), 7.17(apparent t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52(s, 1H), 7.61(br s, 1H), 12.9(br s, 1H).

[0289]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 18.9, 22.2, 30.4, 30.7, 39.2, 51.1, 65.7, 119.6, 125.6, 126.5, 128.5, 128.8, 129.0, 129.3, 134.1, 134.7, 135.6, 136.2, 143.6, 149.7, 153.5.

[0290] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3130, 3057, 2958, 1740, 1656, 1450, 1344.

[0291] MS(ESI) m/z: 476(M+H) $^+$ .

[0292] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 58.08; H, 6.15; N, 8.83. Found: C, 57.87; H, 6.14; N, 8.74.

[0293] 실시예 2

[0294] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-메틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0295] (a) 3-[3-(2-메틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0296] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(105mg, 0.236mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액에 2-메틸이미다졸(58mg, 0.71mmol)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 1.5시간동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 77% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(81mg, 0.182mmol).

[0297]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90-1.10(m, 15H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.66(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.27(br s, 1H), 5.10(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.94(br s, 1H), 6.97(br s, 1H), 7.10(br d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40(apparent t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44(br s, 1H), 7.50(m, 1H).

[0298]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 12.8, 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 49.8, 54.5, 119.9, 126.3, 126.8, 127.9, 128.6, 128.8, 129.0, 135.7, 136.2, 136.6, 142.3, 144.7, 148.6.

[0299] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3262, 3060, 2960, 2869, 1603, 1433, 1391, 1310.

[0300] MS(ESI) m/z: 446(M+H) $^+$ .

[0301] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 61.99; H, 7.01; N, 9.43. Found: C, 61.77; H, 7.18; N, 9.34.

[0302] (b) N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-메틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-티오펜-2-설폰아미드

[0303] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-메틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(46.5mg, 0.104mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BCl<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.5mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(49.6mg, 0.467mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(14.5  $\mu$ L, 0.114mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고, 시트르산(10% aq), 염수, 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 잔류물을 LCMS(액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼; 물에 용해된 20-100% CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 65% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(33.2mg, 0.0678mmol).

[0304]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.84(t, J=7.2Hz, 3H), 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.16-1.33(m, 2H), 1.42-1.55(m, 2H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.62(d, J=6.9Hz, 2H), 3.94(t, J=6.7Hz, 2H), 4.98(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.86(d, J=1.6Hz, 1H), 6.95(d, J=7.7Hz, 1H), 7.01(d, J=1.6Hz, 1H), 7.14(apparent, J=7.7Hz, 1H), 7.43(d, J=7.7Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 12.04(br s, 1H).

[0305]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.9, 13.8, 19.0, 22.3, 30.4, 31.0, 39.2, 50.6, 64.9, 120.5, 120.7, 126.6, 128.4, 129.46, 129.49, 133.1, 136.7, 137.7, 141.4, 143.7, 147.3, 157.1.

[0306] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3145, 3058, 2958, 2871, 1664, 1611, 1455, 1386.

[0307] MS(ESI) m/z: 490(M+H) $^+$ .

[0308] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 58.87; H, 6.38; N, 8.58. Found: C, 58.70; H, 6.58; N, 8.45.

[0309] 실시예 3

[0310] *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-벤조이미다졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0311] (a) 3-(3-벤조이미다졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0312] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(71.8mg, 0.162mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액에 벤조이미다졸(57.3mg, 0.485mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 5.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:97)을 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 시럽으로서 93% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(72.3mg, 0.151mmol).

[0313]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85(s, 9H), 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.64(d, J=6.9Hz, 2H), 4.39(brs, 1H), 5.46(s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.20-7.34(m, 3H), 7.34-7.54(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.76-7.90(m, 1H), 8.42(br s, 1H).

[0314]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22.1, 29.3, 30.4, 39.1, 49.0, 54.4, 110.4, 119.8, 123.0, 123.7, 127.2, 128.2, 128.76, 128.83, 129.1, 133.1, 135.5, 135.6, 136.7, 142.0, 142.2, 142.9, 148.5.

[0315] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275, 3059, 2971, 2869, 1496, 1459, 1367.

[0316] MS(ESI) m/z: 482(M+H) $^+$ .

[0317] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.64; H, 6.57; N, 8.56. Found: C, 63.66; H, 6.30; N, 8.72.

[0318] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-벤조이미다졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0319] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-(3-벤조이미다졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(67.6mg, 0.14mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합물 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물을 피롤리디노피리딘(41.6mg, 0.28mmol) 및 부틸 클로로포메이트(178.4  $\mu\text{L}$ , 1.40mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 70% 수율로 상기 명칭의 화합

물을 얻었다(51.6mg, 0.098mmol).

[0320]  $^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.84(t, J=7.3Hz, 3H), 0.98(d, J=6.6Hz, 6H), 1.15-1.35(m, 2H), 1.45-1.60(m, 2H), 1.85-2.00(m, 1H), 2.68(d, J=6.8Hz, 2H), 4.06(t, J=6.7Hz, 2H), 5.34(s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.02(d, J=7.4Hz, 1H), 7.19(apparent t, J=7.6Hz, 1H), 7.30(d, J=7.7Hz, 1H), 7.32-7.50(m, 3H), 7.59(s, 1H), 7.87(br s, 1H), 8.79(br s, 1H), 9.00(br s, 1H).

[0321]  $^{13}\text{C NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ : 13.7, 18.8, 22.2, 30.47, 30.54, 39.3, 49.5, 66.3, 111.5, 118.1, 124.7, 125.0, 126.9, 128.8, 129.0, 132.0, 132.3, 134.1, 135.1, 136.8, 142.4, 144.5, 150.9, 151.4.

[0322] IR  $\nu(\text{CM}^{-1})$ : 2959, 1740, 1459, 1343.

[0323] MS(ESI) m/z: 526(M+H)<sup>+</sup>.

[0324] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 61.69; H, 5.94; N, 7.99. Found: C, 61.51; H, 6.07; N, 7.78..

[0325] 실시예 4

[0326] *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-피라졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0327] (a) 3-(3-피라졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0328] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(90.4mg, 0.203mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액에 피라졸(41.5mg, 0.609mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하고, 이후 또 다른 일부의 피라졸(60.4mg, 0.887mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 잔류물을 용출제로서 EtOAc:석유 에테르(2:8)를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 시럽으로서 98% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(86mg, 0.199mmol).

[0329]  $^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.87(s, 9H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.67(d, J=7.1Hz, 2H), 5.04(brs, 1H), 5.30(s, 2H), 6.28(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.27-7.34(m, 1H), 7.39(apparent t, J=7.4Hz, 1H), 7.45(apparent dt, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.78(s, 1H).

[0330]  $^{13}\text{C NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ : 22.1, 29.3, 30.4, 39.1, 54.1, 55.7, 105.9, 127.9, 128.2, 128.3, 128.8, 129.6, 135.2, 136.5, 137.2, 140.0, 141.8, 148.1.

[0331] IR  $\nu(\text{neat, cm}^{-1})$ : 3253, 3150, 2961, 2871, 1320.

[0332] MS(ESI) m/z: 432(M+H)<sup>+</sup>.

[0333] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 61.22; H, 6.77; N, 9.74. Found: C, 61.11; H, 6.59; N, 9.86.

[0334] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-피라졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0335]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)에 용해된 3-(3-피라졸-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(82.4mg, 0.191mmol; 참조 단계 (a))의 용액에  $\text{BCl}_3$ (헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물을 피롤리디노피리딘(42.7mg, 0.288mmol) 및 부틸 클로로포메이트(192.6  $\mu\text{L}$ , 1.91mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(5mL, 10% aq.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하고, (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 LCMS(물에 용해된 30-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ )에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 69% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(62.7mg, 0.132mmol).

[0336]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.99(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.02-1.16(m, 2H), 1.28-1.44(m, 2H), 1.86-2.04(m, 1H), 2.71(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.88(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.25(s, 2H), 6.26(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.22-7.42(3H, m), 7.51(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.95(s, 1H), 10.42(br s, 1H).

[0337]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.5, 18.6, 22.2, 30.2, 30.5, 39.3, 55.7, 66.1, 105.5, 128.0, 128.04, 128.3, 128.9, 129.8, 130.6, 132.3, 134.2, 135.6, 140.2, 144.1, 150.7, 150.8.

[0338] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2931, 2872, 1746, 1346.

[0339] MS(ESI) m/z: 476(M+H) $^+$ .

[0340] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 58.08; H, 6.15; N, 8.83. Found: C, 58.03; H, 6.41; N, 8.65.

[0341] 실시예 5

[0342] *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-에틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0343] (a) 3-[3-(2-에틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0344] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(70mg, 0.158mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액에 2-에틸이미다졸(45.4mg, 0.473mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 시럽으로서 85% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(61.2mg, 0.134mmol).

[0345]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95(s, 9H), 0.96(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.29(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.58-2.72(m, 4H), 4.11(br s, 1H), 5.08(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.08(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39(apparent t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.42(s, 1H), 7.51(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H).

[0346]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.9, 20.2, 22.1, 29.4, 30.5, 39.1, 49.1, 54.5, 119.6, 126.7, 127.5, 127.7, 128.5, 128.7, 129.0, 135.5, 136.6, 136.9, 142.3, 148.5, 149.4.

[0347] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3283, 3053, 2966, 2870, 1493, 1465, 1430, 1313.

[0348] MS(ESI) m/z: 460(M+H) $^+$ .

[0349] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 61.50; H, 7.31; N, 8.97. Found: C, 61.53; H, 7.36; N, 8.99.

[0350] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-에틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0351] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-[3-(2-에틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(55.1mg, 0.120mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BCl<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물을 피롤리디노피리딘(35.5mg, 0.240mmol) 및 부틸 칼로로포메이트(152.5  $\mu\text{L}$ , 1.20mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95 내지 8:92)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 73% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(44.3mg, 0.088mmol).

[0352]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.94(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.15(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.19-1.35(m, 2H), 1.40-1.55(m, 2H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.63(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.85(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.94(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 5.02(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.81(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.01(s, 1H), 7.16(apparent t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.56(s, 1H), 12.4(br s, 1H).

[0353]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 12.2, 13.7, 18.5, 19.0, 22.3, 30.4, 30.9, 39.2, 50.3, 65.0, 120.6, 121.2, 126.6, 128.3, 128.4, 129.5, 129.6, 133.3, 136.7, 137.6, 141.4, 147.7, 148.0, 157.1.

[0354] IR  $\nu$ (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3139, 3054, 2959, 2871, 1664, 1608, 1464, 1386, 1266.

[0355] MS(ESI)  $m/z$ : 504(M+H) $^+$ .

[0356] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 59.61; H, 6.60; N, 8.34. Found: C, 59.30; H, 6.59; N, 8.15.

[0357] 실시예 6

[0358] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-부틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0359] (a) 2-부틸-1H-이미다졸

[0360] 상기 명칭의 화합물은 문헌 방법(Journal of Organic Chemistry 1980, 45, 4038-4040)에 따라 제조되었다.

[0361] (b) 3-[3-(2-부틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0362] 디옥산(2.0mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(70mg, 0.158mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액에 2-부틸이미다졸(58.7mg, 0.473mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 시럽으로서 55% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(42.1mg, 0.087mmol).

[0363]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.95(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.96(s, 9H), 1.30-1.46(m, 2H), 1.64-1.78(m, 2H), 1.82-1.98(m, 1H), 2.64(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.66(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.06(br s, 1H), 5.08(s, 2H), 6.70(s, 2H), 6.87(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.98(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.48(m, 2H), 7.52(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H).

[0364]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.8, 22.1, 22.5, 26.6, 29.5, 30.0, 30.5, 39.1, 49.2, 54.5, 119.5, 126.7, 127.6, 127.7, 128.5, 128.8, 129.0, 135.6, 136.6, 137.0, 142.3, 148.6,

[0365] IR  $\nu$ (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3283, 3056, 2958, 2871, 1490, 1464, 1428, 1314.

[0366] MS(ESI)  $m/z$ : 488(M+H) $^+$ .

[0367] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 64.03; H, 7.65; N, 8.62. Found: C, 63.87; H, 7.80; N, 8.43.

[0368] (c) N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-부틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0369] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-부틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(18.4mg, 0.038mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.25mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음

EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.0mg, 0.17mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(5.8 μL, 0.045mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq.), 염수 및 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7:93)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 72% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(14.5mg, 0.027mmol).

[0370] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.70-0.91(m, 6H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.14-1.42(m, 4H), 1.44-1.56(m, 2H), 1.57-1.71(m, 2H), 1.82-1.98(m, 1H), 2.65(d, J=7.1Hz), 2.87(t, J=7.7Hz, 2H), 3.98(t, J=7.0Hz), 5.01(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.98(d, J=7.6Hz), 7.24(apparent t, J=7.6Hz, 1H), 7.45(d, J=7.5Hz), 7.58(s, 1H), 8.61(br s, 1H).

[0371] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 13.7, 13.8, 19.0, 22.3, 24.9, 30.1, 30.5, 30.9, 39.2, 50.3, 65.2, 120.3, 121.8, 126.6, 128.3, 128.5, 129.5, 129.9, 133.4, 136.7, 137.0, 141.8, 147.3, 147.9, 156.3.

[0372] IR ν(neat, cm<sup>-1</sup>): 3138, 3054, 2958, 2871, 1663, 1608, 1464, 1272.

[0373] MS(ESI) m/z: 532(M+H)<sup>+</sup>.

[0374] Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 60.99; H, 7.01; N, 7.90. Found: C, 60.91; H, 6.95; N, 7.80.

[0375] 실시예 7

[0376] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0377] (a) 3-[3-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0378] DMSO(1mL) 및 t-BuOK(40.5mg, 0.361mmol)에 용해된 2-트리플루오로메틸피라졸(116.8mg, 0.858mmol)의 예비교반된(주위 온도에서 40분간) 용액에 DMSO(1mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(76.3mg, 0.172mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 잔류물을 용출제로서 EtOAc:석유 에테르(15:85)를 이용하고 LCMS(물에 40-100% CH<sub>3</sub>CN)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 55% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(47mg, 0.095mmol).

[0379] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.90(s, 9H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.85-2.00(m, 1H), 2.67(d, J=7.1Hz, 2H), 4.12(s, 1H), 5.36(s, 2H), 6.55(d, J=2.1Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.44(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.62(m, 1H).

[0380] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 54.4, 56.4, 104.9, 121.2(q, J=267.0Hz, CF<sub>3</sub>), 128.0, 128.5, 129.0, 129.1, 131.1, 135.59, 135.61, 136.9, 142.1(q, J=38.3Hz, C-CF<sub>3</sub>), 143.0, 148.5.

[0381] IR ν(neat, cm<sup>-1</sup>): 3295, 3125, 2961, 2934, 1491, 1320.

[0382] MS(ESI) m/z: 500(M+H)<sup>+</sup>.

[0383] Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 55.29; H, 5.65; N, 8.41. Found: C, 55.38; H, 5.83; N, 8.26.

- [0384] (b) N-부틸옥시카보닐-3-[(3-(2-트리플루오로메틸피라졸-1-일메틸)페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0385] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-[3-(2-트리플루오로메틸-피라졸-1-일메틸)페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(43.5mg, 0.087mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(25.8mg, 0.174mmol) 및 부틸 클로로포메이트(110.7 μL, 0.87mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq)을 반응 혼합물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 LCMS(물에 40-100% CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 88% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(41.6mg, 0.076mmol).
- [0386] <sup>1</sup>H NMR δ(CDC1<sub>3</sub>): 0.83(t, J=7.2Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.05-1.25(m, 2H), 1.35-1.50(m, 2H), 1.85-2.05(m, 1H), 2.71(d, J=6.9Hz, 2H), 3.95(t, J=6.6Hz, 2H), 5.34(s, 2H), 6.54(d, J=2.3Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 7.26-7.34(m, 1H), 7.34-7.46(m, 2H), 7.54(d, J=1.3Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.08(br s, 1H).
- [0387] <sup>13</sup>C NMR δ(CDC1<sub>3</sub>): 13.5, 18.6, 22.2, 30.3, 30.5, 39.3, 56.4, 66.6, 104.7, 121.1(q, J=269.6Hz, CF<sub>3</sub>), 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 129.6, 131.2, 131.5, 134.6, 134.9, 143.1(q, J=37.8Hz, C-CF<sub>3</sub>), 145.0, 150.1, 151.5.
- [0388] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3219, 3128, 2961, 2934, 2873, 1751, 1718, 1491, 1449, 1345.
- [0389] MS(ESI) m/z: 544(M+H)<sup>+</sup>.
- [0390] Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 53.03; H, 5.19; N, 7.73. Found: C, 53.07; H, 5.35; N, 7.62.
- [0391] 실시예 8
- [0392] N-부틸옥시카보닐-3-(3-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0393] (a) 3-(3-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드; 및
- [0394] (b) 3-(3-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0395] 40분간 주위 온도에서 교반된 DMSO(1mL) 및 KOH(18.5mg, 0.331mmol)에 용해된 아조벤즈이미다졸(20.6mg, 0.173mmol)의 용액에 DMSO(1mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(70.0mg, 0.158mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95 내지 6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 두 부명칭의 화합물 (a) 및 (b)를 49%(실시예 8(a), 37.2mg, 0.077mmol) 및 19%(실시예 8(b), 14.8mg, 0.030mmol) 수율로 얻었다.
- [0396] 실시예 8(a): <sup>1</sup>H NMR δ(CDC1<sub>3</sub>): 0.83(s, 9H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.81-2.00(m, 1H), 2.65(d, J=7.1Hz, 2H), 4.69(br s, 1H), 5.48(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.25(ddd, J=7.9, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.29-7.43(m, 2H), 7.47(d, J=7.1Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 8.07(apparent d, J=7.9Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.41(m, 1H).
- [0397] <sup>13</sup>C NMR δ(CDC1<sub>3</sub>): 22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 47.4, 54.2, 118.5, 127.5, 128.2, 128.5, 128.6, 128.98, 129.01, 135.54, 135.57, 136.1, 137.1, 142.1, 143.9, 144.5, 146.8, 148.3.
- [0398] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3278, 3093, 3057, 2960, 2926, 2870, 1600, 1498, 1410, 1318.

- [0399] MS(ESI) m/z: 483(M+H)<sup>+</sup>.
- [0400] Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 62.21; H, 6.26; N, 11.61. Found: C, 62.05; H, 6.45; N, 11.41.
- [0401] 실시예 8(b): <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.91(s, 9H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.66(d, J=7.1Hz, 2H), 4.04(br s, 1H), 5.40(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.14-7.24(m, 2H), 7.40(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.52(d, J=7.7Hz, 1H), 7.58(br s, 1H), 7.66-7.76(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.52-8.62(m, 1H).
- [0402] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 49.4, 54.6, 118.3, 125.9, 127.2, 128.4, 128.8, 129.18, 129.24, 135.1, 1358.8, 136.7, 142.2, 145.2, 148.8, 156.8.
- [0403] IR (cm<sup>-1</sup>): 3077, 3053, 2959, 2928, 2870, 1610, 1493, 1315.
- [0404] MS(ESI) m/z: 483(M+H)<sup>+</sup>.
- [0405] Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 62.21; H, 6.26; N, 11.61. Found: C, 62.36; H, 6.39; N, 11.73.
- [0406] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-이미다졸[4,5-*b*]피리딘-3-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0407] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-[3-이미다졸[4,5-*b*]피리딘-3-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(53.6mg, 0.111mmol; 참조 실시예 8(a))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(32.9mg, 0.222mmol) 및 부틸 클로로포메이트(141.3 μL, 1.11mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq)을 반응 혼합물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 LCMS (물에 20-100% CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 70% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(41mg, 0.078mmol).
- [0408] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.75(t, J=7.3Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.02-1.14(m, 2H), 1.30-1.43(m, 2H), 1.85-2.04(m, 1H), 2.71(d, J=6.9Hz, 2H), 3.94(t, J=6.5Hz, 2H), 5.34(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.10-7.33(m, 4H), 7.87(s, 1H), 8.07(d, J=7.9Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.37(dd, J=4.9, 1.3Hz, 1H).
- [0409] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 13.5, 18.6, 22.2, 30.3, 30.5, 39.3, 48.2, 66.3, 118.5, 127.5, 128.2, 128.4, 128.6, 129.1, 129.9, 132.3, 134.7, 135.7, 144.2, 144.3, 144.7, 146.1, 151.1.
- [0410] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3057, 2959, 2871, 1740, 1600, 1502, 1465, 1411, 1344.
- [0411] MS(ESI) m/z: 527(M+H)<sup>+</sup>.
- [0412] Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 59.29; H, 5.74; N, 10.64. Found: C, 59.16; H, 5.83; N, 10.48.
- [0413] 실시예 9
- [0414] *N*-부틸옥시카보닐-3-(3-이미다졸[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0415] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 3-[3-이미다졸[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(35.7mg, 0.074mmol; 참조 실시예 8(b))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.6mL, 1.0M)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한

다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(21.9mg, 0.148mmol) 및 부틸 클로로포메이트(94.1 μL, 0.74mmol)를 첨가하고 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq)을 반응 혼합물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 58% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(22.8mg, 0.043mmol).

[0416] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.82(t, J=7.3Hz, 3H), 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.14-1.32(m, 2H), 1.40-1.56(m, 2H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.67(d, J=7.1Hz, 2H), 4.01(t, J=6.5Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.97(d, J=7.7Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.21(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.37(d, J=7.7Hz, 1H), 7.54(d, J=8.1Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.36-8.46(m, 1H).

[0417] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.8, 22.3, 30.46, 30.50, 39.2, 49.2, 66.6, 118.2, 118.9, 126.0, 126.9, 128.9, 129.0, 132.4, 134.4, 135.3, 144.9, 145.7, 150.9, 152.0, 155.6.

[0418] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3052, 2959, 2871, 1740, 1611, 1493, 1347.

[0419] MS(ESI) m/z: 527(M+H)<sup>+</sup>.

[0420] Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · × 1/2 H<sub>2</sub>O: C, 58.30; H, 5.83; N, 10.46. Found: C, 58.46; H, 5.73; N, 10.81.

[0421] 실시예 10

[0422] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-아세틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0423] (a) 1-(1H-이미다졸-2-일)에탄논

[0424] 상기 명칭의 화합물은 문헌 방법(*Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 4038-4040)에 따라 제조되었다.

[0425] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(s, 3H), 7.28(s, 2H), 11.70(br s, 1H).

[0426] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 190.0, 145.3, 131.3, 120.7, 25.6; IR(CM<sup>-1</sup>):1672

[0427] (b) 3-[3-(2-아세틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0428] 40분간 주위 온도에서 교반된 DMSO(1mL) 및 NaOH(15.1mg, 0.378mmol)에 용해된 2-아세토이미다졸(59.5mg, 0.54mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 DMSO(1mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(80mg, 0.18mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:97)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 부명칭의 화합물을 무색 시럽으로서 96% 수율로 얻었다(81.0mg, 0.171mmol).

[0429] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.92(s, 9H), 0.96(d, J=6.6Hz), 1.80-2.00(m, 1H), 2.55(m, 5H), 4.74(s, 1H), 5.61(s, 2H), 6.75(s, 1H), 7.02-7.13(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.30-7.43(m, 2H), 7.67(s, 1H).

[0430] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 27.3, 29.4, 30.5, 39.1, 51.9, 54.1, 126.3, 126.7, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 129.7, 135.3, 136.9, 137.0, 142.0, 142.6, 148.2, 190.8.

[0431] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3304, 3106, 2961, 2870, 1672, 1464, 1408, 1320.

- [0432] MS(ESI) m/z: 474(M+H)<sup>+</sup>.
- [0433] Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 60.86; H, 6.60; N, 8.87. Found: C, 60.87; H, 6.59; N, 8.77.
- [0434] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-아세틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0435] TFA(2mL)에 용해된 3-[3-(2-아세틸이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드 (62.4mg, 0.132mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 아니솔(150 μL)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 진공하에 밤새 건조하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(302mg, 2.85mmol), 물(0.8mL) 및 부틸 클로로포메이트(83.8 μL, 0.659mmol)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 34% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(23mg, 0.0045mmol).
- [0436] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.82(t, J=7.2Hz, 3H), 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.08-1.22(m, 2H), 1.36-1.50(m, 2H), 1.86-2.02(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.70(d, J=6.9Hz, 2H), 3.96(t, J=6.5Hz, 2H), 5.52(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.90-6.98(m, 1H), 7.18-7.36(m, 4H), 7.77-7.83(m, 1H), 9.54(br s, 1H).
- [0437] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.7, 22.2, 26.9, 30.4, 30.5, 39.3, 52.5, 66.3, 126.3, 127.4, 127.8, 128.7, 128.8, 129.4, 129.8, 131.6, 134.3, 136.6, 142.5, 144.4, 150.5, 151.1, 191.9.
- [0438] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3118, 2960, 2871, 1748, 1665, 1464, 1408, 1346.
- [0439] MS(ESI) m/z: 518(M+H)<sup>+</sup>.
- [0440] Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 58.00; H, 6.04; N, 8.12. Found: C, 57.82; H, 6.11; N, 7.95.
- [0441] 실시예 11
- [0442] *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-클로로이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0443] (a) 2-브로모-1H-이미다졸
- [0444] 상기 명칭의 화합물은 문헌 방법(*Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 381-4833)에 따라 제조되었다.
- [0445] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>내에 15% CD<sub>3</sub>OD): 6.91(s, 1H), 6.92(s, 1H).
- [0446] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>내에 15% CD<sub>3</sub>OD): 116.5, 124.7.
- [0447]
- [0448] (b) 3-[3-(2-브로모이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0449] 40분간 주위 온도에서 교반된 DMSO(1mL) 및 NaOH(32.8mg, 0.82mmol)에 용해된 2-브로모이미다졸(68.9mg, 0.469mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 DMSO(1mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드(173.6mg, 0.391mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 시간동안 교반한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:97)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 부명칭의 화합물을 무색 시럽으로서 99% 수율로 얻었다(197.3mg, 0.387mmol).

[0450]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94(s, 9H), 0.96(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.67(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.03(br s, 1H), 5.14(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.22(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.42(apparent t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.57(m, 2H).

[0451]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 51.1, 54.5, 119.6, 122.3, 127.4, 128.2, 128.7, 128.9, 129.1, 130.4, 135.7, 135.9, 136.7, 142.2, 148.6.

[0452] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 3113, 2961, 2870, 1465, 1433, 1387, 1318.

[0453] MS(ESI) m/z: 510(M+H) $^+$ , 512(M+H) $^+$ +2.

[0454] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 51.76; H, 5.53; N, 8.23. Found: C, 51.68; H, 5.61; N, 8.08.

[0455] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-클로로이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0456] TFA(3mL)에 용해된 3-[3-(2-브로모이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드 (44.1mg, 0.086mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 아니솔(150  $\mu\text{L}$ )을 첨가하고 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 진공하에 밤새 건조하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(25.6mg, 0.173mmol) 및 부틸 클로로포메이트(109.9  $\mu\text{L}$ , 0.846mmol)을 첨가하고 그 반응 혼합물을 36시간동안 교반하였다. 시트르산(3mL, 10% aq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하고, (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2(5:95)$ 를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 57% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(25mg, 0.049mmol).

[0457]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 0.99(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.15-1.33(m, 2H), 1.45-1.60(m, 2H), 1.85-2.02(m, 1H), 2.70(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.04(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 5.08(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.87(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.14(m, 1H), 7.27-7.45(m, 3H).

[0458]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.6, 18.7, 22.2, 30.4, 30.5, 39.2, 49.9, 66.8, 121.2, 127.4, 128.2, 128.4, 128.9, 129.2, 131.4, 131.9, 134.9, 135.3, 145.4, 150.7, 151.5.

[0459] MS(ESI) m/z: 512(M+H) $^+$ +2, 510(M+H) $^+$ .

[0460] IR v(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3126, 3043, 2959, 2871, 1740, 1608, 1587, 1474, 1389, 1344.

[0461] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 54.16; H, 5.53; N, 8.24. Found: C, 53.88; H, 5.70; N, 8.12.

[0462] 실시예 12

[0463] *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0464] (a) 2-(1H-이미다졸-2-일)-피리딘

[0465] 상기 명칭의 화합물은 문헌 방법(*Journal of Organic Chemistry* **1988**, 29(39), 5013-5016)에 따라 제조되었다.

[0466]

[0467] (b) 3-[3-(2-피리딘-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0468] 40분간 주위 온도에서 교반된 DMSO(1mL) 및 NaOH(18.6mg, 0.465mmol)에 용해된 2-(2'-피리디닐)이미다졸 (32.9mg, 0.227mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 DMSO(1mL)에 용해된 3-(3-브로모메틸페닐)-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(120.9mg, 0.272mmol; 참조 실시예 1(e))의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위

온도에서 1시간동안 교반한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:97)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 부명칭의 화합물을 백색 고형물로서 51% 수율로 얻었다(58.3mg, 0.116mmol).

[0469] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.81(s, 9H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.65(d, J=7.1Hz, 2H), 4.03(br s, 1H), 5.97(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.14-7.26(m, 3H), 7.34(apparent t, J=7.6Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.64-7.80(m, 1H), 8.19(d, J=8.1Hz, 1H), 8.59(d, J=4.3Hz, 1H).

[0470] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 51.2, 54.2, 122.6, 122.8, 123.5, 127.3, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 135.3, 136.6, 136.7, 138.4, 142.4, 144.4, 148.3, 150.6.

[0471] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3290, 3108, 2959, 2870, 1589, 1567, 1488, 1460, 1321.

[0472] MS(ESI) m/z: 509(M+H)<sup>+</sup>.

[0473] Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 63.75; H, 6.34; N, 11.01. Found: C, 63.44; H, 6.44; N, 10.79.

[0474] (c) N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-피리딘-2-일이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0475] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-피리딘-2-일이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(46.7mg, 0.0918mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.18mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(43.8mg, 0.413mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(16.3 μL, 0.0129mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 23시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 63% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(32mg, 0.058mmol).

[0476] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.82(t, J=7.3Hz, 3H), 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.05-1.22(m, 2H), 1.30-1.50(m, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.68(d, J=6.9Hz, 2H), 3.94(t, J=6.6Hz, 2H), 5.74(s, 2H), 5.89(br s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.10-7.35(m, 4H), 7.43(s, 1H), 7.77(m, 1H), 8.10(d, J=8.1Hz, 1H), 8.55(d, J=4.1Hz, 1H).

[0477] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.7, 22.2, 30.3, 30.5, 39.2, 50.9, 66.4, 123.0, 123.8, 127.2, 127.8, 127.9, 128.5, 128.8, 131.5, 134.5, 137.0, 137.7, 144.9, 145.2, 148.4, 150.0, 150.6, 151.1.

[0478] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3047, 2959, 2871, 1741, 1589, 1489, 1465, 1344, 1280, 1226.

[0479] MS(ESI) m/z: 553(M+H)<sup>+</sup>.

[0480] Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14. Found: C, 60.72; H, 5.86; N, 10.20.

[0481] 실시예 13

[0482] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-페닐이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0483] (a) 3-[3-(2-페닐이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-iso-부틸-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0484] 툴루엔(5mL) 및 에탄올(0.5mL)에 용해된 3-[3-(2-브로모이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-*테르트*-부틸티오펜-2-설펜아미드(58.5mg, 0.115mmol; 참조 실시예 11(b))의 용액에 페닐 브론산(55.9mg, 0.458mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.9mg, 6.88 μmol), NaOH(0.46mL, 0.688mmol, 1.5M aq)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 4시간동안 교반하였다. 또 다른 일부의 페닐 브론산(20.0mg, 0.164mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.0mg, 1.7 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 EtOAc:헥산(8:2)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 49% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(28.4mg, 0.056mmol).

[0485] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.80-1.10(m, 15H), 1.91(m, 1H), 2.67(d, J=7.1Hz, 2H), 4.01(br s, 1H), 5.27(s, 2H), 6.69(s, 1H)6.97-7.07(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.32-7.46(m, 5H), 7.49-7.60(m, 3H)

[0486] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.3, 54.5, 121.2, 126.7, 127.6, 128.6, 128.8, 128.9, 129.06, 129.13, 130.4, 135.6, 136.6, 137.2, 142.4, 148.2, 148.6,

[0487] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3287, 3058, 2960, 2870, 1606, 1543, 1472, 1416, 1416, 1317.

[0488] MS(ESI) m/z: 508(M+H)<sup>+</sup>.

[0489] Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> × 1 1/2 H<sub>2</sub>O: C, 62.89; H, 6.79; N, 7.86. Found: C, 63.07; H, 6.56; N, 7.60.

[0490] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-페닐이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드

[0491] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-페닐이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-*테르트*-부틸티오펜-2-설펜아미드(31.2mg, 0.0615mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.2mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(29.3mg, 0.277mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(15.6 μL, 0.123mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 11시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 87% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(29.4mg, 0.0533mmol).

[0492] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.82(t, J=7.1Hz, 3H), 0.98(d, J=6.6Hz, 6H), 1.10-1.28(m, 2H), 1.32-1.48(m, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.67(d, J=6.9Hz, 2H), 3.93(t, J=6.7Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.68(s, 1H), 6.92(d, J=1.2Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.99(d, J=7.6Hz, 1H), 7.30(d, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 5H), 7.44-7.56(m, 2H), 8.46(br s, 1H).

[0493] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.7, 22.2, 30.5, 39.2, 50.3, 66.2, 121.3, 126.7, 127.5, 128.2, 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 132.8, 135.2, 136.1, 144.6, 147.4, 147.4, 150.5, 152.2,

[0494] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3117, 3059, 2958, 2870, 1741, 1662, 1610, 1490, 1466, 1343.

[0495] MS(ESI) m/z: 552(M+H)<sup>+</sup>.

[0496] Anal. Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 63.13; H, 6.03; N, 7.62. Found: C, 62.98; H, 6.11; N, 7.50.

[0497] 실시예 14

- [0498] *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-티오펜-3-일-이미다졸-1-일메틸)-페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0499] (a) 3-[3-(2-티오펜-3-일-이미다졸-1-일메틸)-페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-*테르트*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0500] 톨루엔(5mL) 및 에탄올(0.5mL)에 용해된 3-[3-(2-브로모이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-*테르트*-부틸티오펜-2-설펜아미드(61.7mg, 0.121mmol; 참조 실시예 11(b))의 용액에 3-티에닐 브론산(77.3mg, 0.604mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.4mg, 7.25 μmol), NaOH(0.48mL, 0.725mmol, 1.5M aq)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 4시간동안 교반하였다. 또 다른 일부의 3-티에닐 브론산(60.0mg, 0.469mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.0mg, 4.3 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 EtOAc:헥산(8:2 내지 9:1)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 71% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(44.3mg, 0.0862mmol).
- [0501] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95(d, J=6.4Hz, 6H), 0.96(s, 9H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.65(d, J=6.9Hz, 2H), 4.08(br s, 1H), 5.32(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.97(s, 1H), 7.05(d, J=7.7Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.52(d, J=7.7Hz, 1H).
- [0502] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.2, 54.6, 121.2, 126.1, 126.4, 127.3, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 131.1, 135.7, 136.6, 137.0, 142.4, 143.9, 148.6.
- [0503] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3276, 3107, 2960, 2869, 1464, 1439, 1388, 1315.
- [0504] MS(ESI) m/z: 514(M+H)<sup>+</sup>.
- [0505] Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 60.79; H, 6.08; N, 8.18. Found: C, 60.41; H, 6.04; N, 7.95.
- [0506] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-티오펜-3-일-이미다졸-1-일메틸)-페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0507] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-티오펜-3-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-*테르트*-부틸티오펜-2-설펜아미드(38.2mg, 0.0744mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BC1<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.2mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35.5mg, 0.335mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(11.4 μL, 0.0893mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 67% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(28mg, 0.050mmol).
- [0508] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.82(t, J=7.2Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.10-1.30(m, 2H), 1.35-1.60(m, 2H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.65(d, J=6.9Hz, 2H), 3.91(t, J=5.5Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.94-7.04(m, 2H), 7.27-7.35(m, 4H), 7.35-7.44(m, 2H), 7.44-7.50(m, 1H).
- [0509] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 13.7, 18.8, 22.3, 30.47, 30.56, 39.2, 50.3, 66.4, 121.4, 125.6, 126.2, 126.3, 127.2, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 128.9, 129.4, 133.6, 135.5, 136.0, 143.3, 143.9, 149.7.
- [0510] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3102, 2957, 2870, 1740, 1639, 1607, 1464, 1280.
- [0511] MS(ESI) m/z: 558(M+H)<sup>+</sup>.

- [0512] Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{31}N_3O_4S_3$ : C, 56.92; H, 5.72; N, 7.38. Found: C, 56.76; H, 5.74; N, 7.28.
- [0513] 실시예 15
- [0514] *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0515] (a) 3-[3-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0516] 톨루엔(5mL) 및 에탄올(0.5mL)에 용해된 3-[3-(2-브로모이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(22mg, 0.0431mmol; 참조 실시예 11(b))의 용액에 3-티에닐 브론산(27.6mg, 0.216mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.0mg, 2.59 μmol) 및 NaOH(0.17mL, 0.26mmol, 1.5M aq)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 4시간동안 교반하였다. 또 다른 일부의 2-티에닐 브론산(27.6mg, 0.216mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.0mg, 2.6 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 EtOAc:헥산(7:3)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 90% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(20mg, 0.039mmol).
- [0517] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.95(s, 9H), 0.96(d, J=6.5Hz, 9H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.67(d, J=6.9Hz, 2H), 3.98(br s, 1H), 5.39(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.97-7.11(m, 3H), 7.12-7.21(m, 2H), 7.31-7.45(m, 3H), 7.52(d, J=7.7Hz, 1H).
- [0518] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.3, 54.5, 121.9, 125.8, 126.4, 126.8, 127.4, 127.6, 128.8, 129.1, 129.3, 132.6, 135.7, 136.6, 136.7, 142.2, 142.4, 148.6.
- [0519] IR ν(neat, cm<sup>-1</sup>): 3280, 3106, 2960, 2868, 1465, 1429, 1314.
- [0520] MS(ESI) m/z: 514(M+H)<sup>+</sup>.
- [0521] Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{31}N_3O_2S_3$ : C, 60.79; H, 6.08; N, 8.18. Found: C, 60.58; H, 6.10; N, 8.34.
- [0522] (b) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0523] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)에 용해된 3-[3-(2-티오펜-2-일-이미다졸-1-일메틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(42mg, 0.082mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 BCl<sub>3</sub>(헥산에 용해된 0.3mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 물(5mL)을 잔류물에 첨가한 다음 이를 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 물 및 염수로 세정하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(39.0mg, 0.377mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(15.6 μL, 0.0123mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 9시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 LCMS(물에 20-100% CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 55% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(25mg, 0.045mmol).
- [0524] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.86(t, J=7.2Hz, 3H), 0.98(d, J=6.6Hz, 6H), 1.15-1.30(m, 2H), 1.40-1.55(m, 2H), 1.85-2.05(m, 1H), 2.69(d, J=6.9Hz, 2H), 4.01(t, J=6.6Hz, 2H), 5.32(s, 2H), 5.57(br s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.96(br s, 1H), 7.02(dd, J=5.1, 3.6Hz, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.13(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.28-7.42(m, 3H).
- [0525] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.7, 22.2, 30.4, 30.5, 39.3, 50.2, 66.7, 121.8, 126.5, 126.7, 127.0, 127.6,

128.5, 128.9, 129.2, 131.3, 131.9, 134.9, 136.4, 142.1, 145.5, 150.5, 151.5.

[0526] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3113, 3060, 2959, 2871, 1740, 1608, 1465, 1429, 1344, 1285, 1156.

[0527] MS(ESI) m/z: 558(M+H)<sup>+</sup>.

[0528] Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>: C, 58.14; H, 5.60; N, 7.53, Found: C, 57.97; H, 5.74; N, 7.59

[0529] 실시예 16

[0530] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-이미다졸-1-일-아세틸)-페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0531] (a) 1-(3-브로모페닐)-2-이미다졸-1-일에탄논

[0532] 디옥산(2mL)에 용해된 2-브로모-1-(3-브로모페닐)에탄논(120mg, 0.432mmol)의 용액에 이미다졸(58.8mg, 0.864mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 68% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(77.9mg, 0.293mmol).

[0533] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 5.36(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.40(apparent t, J=7.9Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.76(d, J=7.9Hz, 1H), 7.87(d, J=7.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H).

[0534] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 52.4, 120.2, 123.3, 126.4, 129.5, 130.6, 130.9, 135.7, 137.1, 138.0, 190.5.

[0535] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3151, 3115, 3082, 2970, 1707, 1565, 1515, 1415.

[0536] MS(ESI) m/z: 265((M+H)<sup>+</sup>, 100%), 267.0((M+H)<sup>+</sup>+2, 100%).

[0537] Anal. Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O: C, 49.84; H, 3.42; N, 10.57. Found: C, 49.53; H, 3.59; N, 10.40.

[0538] (b) 3-[3-(2-이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-iso-N-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

[0539] 톨루엔(10mL) 및 에탄올(1mL)에 용해된 1-(3-브로모페닐)-2-이미다졸-1-일에탄논(102mg, 0.385mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 5-이소부틸-2-(N-테르트-부틸아미노설폰닐)티오펜-3-보론산(209mg, 0.654mmol; 참조 실시예 1(c)), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(26.7mg, 0.023mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(769 μL, 1.54mmol, 2.0M aq)를 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 95% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(168mg, 0.366mmol).

[0540] <sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 0.98(d, J=6.8Hz, 6H), 1.05(s, 9H), 1.82-2.02(m, 1H), 2.70(d, J=7.1Hz, 2H), 5.04(br s, 1H), 5.40(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.91(d, J=1.2Hz, 1H), 7.06(br s, 1H), 7.43(br s, 1H), 7.58(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.80(apparent d, J=7.7Hz, 1H), 8.00(apparent d, J=7.7Hz, 1H), 8.33(s, 1H).

[0541] <sup>13</sup>C NMR δ(CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.6, 30.5, 39.1, 52.5, 54.8, 120.3, 127.6, 128.8, 129.1, 129.3, 134.0, 134.3, 135.7, 137.3, 138.1, 141.8, 149.0, 191.7.

[0542] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3272, 3073, 2959, 2869, 1701, 1603, 1580, 1510, 1428, 1304.

[0543] MS(ESI) m/z: 460((M+H)<sup>+</sup>).

- [0544] Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{29}N_3O_3S_2$ : C, 60.10; H, 6.36; N, 9.14. Found: C, 59.78; H, 6.28; N, 9.02.
- [0545] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0546]  $CH_2Cl_2$ (1mL)에 용해된 3-[3-(2-이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설펜아미드 (50.5mg, 0.110mmol; 참조 단계 (b))의 용액에  $BCl_3$ (헥산에 용해된 0.22mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다.  $CH_2Cl_2$ (1mL)를 잔류물에 첨가한 다음 이를 물로 세정하였다. 혼합 유기상을 (무수  $MgSO_4$ 를 통해) 건조하고 진공하에 농축하였다.  $CH_2Cl_2$ (5mL)에 용해된 조 생성물에  $Na_2CO_3$ (52.4mg, 0.495mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(34.3  $\mu$ L, 0.270mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $CH_2Cl_2$ (30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수  $MgSO_4$ 를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 LCMS(물에 20-100%  $CH_3CN$ )에 의해 정제하여 2단계에 걸쳐 32% 수율로 백색 고형물로서 상기 명칭의 화합물을 얻었다(18mg, 0.036mmol).
- [0547]  $^1H$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 0.85(t,  $J=7.3$ Hz, 3H), 0.98(d,  $J=6.6$ Hz, 6H), 1.15-1.32(m, 2H), 1.35-1.55(m, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.67(d,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.94(t,  $J=6.6$ Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.42(apparent t,  $J=7.7$ , 7.7Hz, 1H), 7.60(d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.85(d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 9.71(br s, 1H).
- [0548]  $^{13}C$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 13.7, 18.9, 22.3, 30.5, 30.8, 39.2, 53.2, 65.4, 121.2, 124.2, 127.5, 128.5, 128.7, 129.6, 133.3, 134.4, 135.6, 135.7, 137.1, 142.0, 149.3, 154.5, 191.0.
- [0549] IR  $\nu$ (neat,  $cm^{-1}$ ): 3140, 3064, 2957, 2870, 1701, 1662, 1581, 1464, 1261.
- [0550] MS(ESI)  $m/z$ : 504(M+H) $^+$ .
- [0551] Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{29}N_3O_5S_2$ : C, 57.24; H, 5.80; N, 8.34. Found: C, 57.05; H, 5.98; N, 8.28.
- [0552] 실시예 17
- [0553] *N*-부틸옥시카보닐-3-{3-[2-(2-에틸이미다졸-1-일)아세틸]페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설펜아미드
- [0554] (a) 1-(3-브로모페닐)-2-(2-에틸이미다졸-1-일)에탄논
- [0555] 디옥산(2mL)에 용해된 2-브로모-1-(3-브로모페닐)에탄논(120mg, 0.432mmol)의 용액에 2-에틸이미다졸(83.0mg, 0.864mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 $^{\circ}C$ 에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 용출제로서 MeOH: $CH_2Cl_2$ (6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 51% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다 (65mg, 0.22mmol).
- [0556]  $^1H$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.28(t,  $J=7.5$ Hz, 3H), 2.52(q,  $J=7.5$ Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 6.77(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.40(apparent t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76(d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87(d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 8.07(s, 1H).
- [0557]  $^{13}C$  NMR  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 11.7, 19.8, 51.6, 120.2, 123.3, 126.3, 127.5, 130.6, 130.9, 135.8, 137.1, 149.8, 190.6.
- [0558] IR  $\nu$ (neat,  $cm^{-1}$ ): 3126, 3096, 3064, 2965, 1700, 1588, 1568, 1496, 1419.
- [0559] MS(ESI)  $m/z$ : 293((M+H) $^+$ , 100), 295((M+H) $^+$ +2, 100).

- [0560] Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O: C, 53.26; H, 4.47; N, 9.56. Found: C, 53.18; H, 4.49; N, 9.55.
- [0561] (b) 3-{3-[2-(2-에틸이미다졸-1-일)아세틸]페닐}-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0562] 톨루엔(10mL) 및 에탄올(1mL)에 용해된 1-(3-브로모페닐)-2-(2-에틸이미다졸-1-일)에타논(54.6mg, 0.186mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 5-이소부틸-2-(*N*-테르트-부틸아미노실포닐)티오펜-3-보론산(101mg, 0.317mmol; 참조 실시예 1(c)), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(12.9mg, 0.0112mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(373 μL, 0.745mmol, 2.0M aq)를 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 94% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(85.5mg, 0.175mmol).
- [0563] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.08(s, 9H), 1.31(t, J=7.4Hz, 3H), 1.83-2.00(m, 1H), 2.57(q, J=7.4Hz, 2H), 2.71(d, J=7.1Hz, 2H), 4.21(s, 1H), 5.34(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.82(d, J=1.1Hz, 1H), 7.01(d, J=1.1Hz, 1H), 7.61(apparent t, J=7.7, 7.7Hz, 1H), 7.84(apparent dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 8.01(apparent dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 8.30(apparent t, J=1.3Hz, 1H).
- [0564] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 11.8, 19.9, 22.1, 29.6, 30.5, 39.1, 51.7, 54.9, 120.3, 127.3, 127.6, 128.8, 129.08, 129.13, 134.1, 134.4, 135.7, 137.1, 141.9, 149.0, 149.8, 191.8.
- [0565] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3272, 3074, 2964, 2872, 1702, 1579, 1497, 1311.
- [0566] MS(ESI) m/z: 488((M+H)<sup>+</sup>).
- [0567] Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 61.57; H, 6.82; Found: C, 61.27; H, 6.67; N, 8.44.
- [0568] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-{3-[2-(2-에틸이미다졸-1-일)아세틸]페닐}-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0569] TFA(3mL)에 용해된 3-{3-[2-(2-에틸이미다졸-1-일)아세틸]페닐}-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드 (74.5mg, 0.153mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 아니솔(150 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 28시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 진공하에 밤새 건조하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7mL)에 용해된 조 생성물에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72.9mg, 0.688mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(33.0 μL, 0.260mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8:92)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 47% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(38.5mg, 0.0724mmol).
- [0570] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.80(t, J=7.2Hz, 3H), 0.94(d, J=6.6Hz, 6H), 1.05-1.30(m, 5H), 1.30-1.50(m, 2H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.50-2.90(m, 4H), 3.87(t, J=6.7Hz, 2H), 5.67(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.76(d, J=7.7Hz, 1H), 7.91(d, J=7.4Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 10.57(br s, 1H).
- [0571] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 11.9, 13.7, 18.3, 19.0, 22.2, 30.4, 31.0, 39.1, 53.2, 64.8, 120.0, 122.2, 127.3, 128.1, 128.6, 130.4, 132.8, 134.8, 136.2, 138.7, 140.1, 147.0, 149.2, 158.7.
- [0572] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3145, 2957, 2872, 1700, 1654, 1609, 1463, 1260.
- [0573] MS(ESI) m/z: 532(M+H)<sup>+</sup>.

- [0574] Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{33}N_3O_5S_2$ : C, 58.73; H, 6.26; N, 7.90.. Found: C, 58.50; H, 6.27; N, 7.24.
- [0575] 실시예 18
- [0576] *N*-부틸옥시카보닐-3-{3-[2-(2-에틸이미다졸-1-일)아세틸]페닐}-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0577] (a) 1-(3-브로모페닐)-2-(2-에틸이미다졸-1-일)에탄논
- [0578] 디옥산(2mL)에 용해된 2-브로모-1-(3-브로모페닐)에탄논(120mg, 0.432mmol)의 용액에 벤조이미다졸(102.0mg, 0.864mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고, 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4:96)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 53% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(71.8mg, 0.227mmol).
- [0579] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 5.38(s, 2H), 7.02-7.12(m, 1H), 7.12-7.26(m, 2H), 7.33(apparent t, J=7.9Hz, 1H), 7.60-7.86(m, 4H), 8.04(m, 1H).
- [0580] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 50.3, 109.2, 120.5, 122.4, 123.3, 123.4, 126.4, 130.7, 131.0, 134.0, 135.7, 137.2, 143.4, 143.6, 190.1.
- [0581] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3090, 3056, 2926, 1708, 1615, 1566, 1501, 1417, 1351.
- [0582] MS(ESI) m/z: 315((M+H)<sup>+</sup>, 100), 317((M+H)<sup>+</sup>+2, 100).
- [0583] Anal. Calcd. for  $C_{15}H_{11}BrN_2O$ : C, 57.16; H, 3.52; N, 8.89. Found: C, 56.90; H, 3.56; N, 8.75.
- [0584] (b) 3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0585] 톨루엔(7mL) 및 에탄올(1mL)에 용해된 2-벤조이미다졸-1-일-1-(3-브로모페닐)에탄논(42.7mg, 0.136mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 5-이소부틸-2-(*N*-테르트-부틸아미노설폰닐)티오펜-3-보론산(73.5mg, 0.230mmol; 참조 실시예 1(c)), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(9.4mg, 8.1 μmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(271 μL, 0.542mmol, 2.0M aq)를 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 시럽으로서 90% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(62mg, 0.122mmol).
- [0586] <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0.99(d, J=6.6Hz, 6H), 1.08(s, 9H), 1.86-2.02(m, 1H), 2.71(d, J=6.9Hz, 2H), 4.22(br s, 1H), 5.63(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.18-7.34(m, 3H), 7.62(apparent d, J=7.7Hz, 1H), 7.76-7.90(m, 2H), 7.97(d, J=4.3Hz, 1H), 8.05(m, 1H), 8.39(m, 1H).
- [0587] <sup>13</sup>C NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 22.1, 29.7, 30.5, 39.1, 50.4, 54.8, 109.4, 120.3, 122.3, 123.2, 127.7, 128.8, 129.1, 129.3, 134.0, 134.1, 134.4, 135.7, 137.3, 141.9, 143.1, 143.9, 149.0, 191.4.
- [0588] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 3277, 3065, 2961, 2869, 1702, 1616, 1580, 1498, 1461, 1312.
- [0589] MS(ESI) m/z: 510((M+H)<sup>+</sup>).
- [0590] Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{31}N_3O_3S_2$ : C, 63.63; H, 6.13; N, 8.24. Found: C, 63.42; H, 6.05; N, 8.22.
- [0591] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0592] TFA(3mL)에 용해된 3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드

(54.4mg, 0.107mmol; 참조 단계 (b))의 용액에 아니솔(150  $\mu$ L)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 28시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고 진공하에 밤새 건조하였다. 피리딘(1.5mL)에 용해된 조 생성물에 피롤리디노피리딘(31.6mg, 0.214mmol) 및 부틸 클로로포메이트(135.7  $\mu$ L, 1.07mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 또 다른 일부의 피롤리디노피리딘(31.6mg, 0.214mmol) 및 부틸 클로로포메이트(135.7  $\mu$ L, 1.07mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 시트르산(10mL, 10% aq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc로 추출하고, (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5:95)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 36% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(21mg, 0.038mmol).

[0593] <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.84(t, J=7.3Hz, 3H), 1.01(d, J=6.6Hz, 6H), 1.14-1.34(m, 2H), 1.42-1.60(m, 2H), 1.86-2.02(m, 1H), 2.72(d, J=6.9Hz, 2H), 4.07(t, J=6.4Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 7.04-7.30(m, 3H), 7.37(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.45(d, J=7.7Hz, 1H), 7.52-7.70(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.89(br s, 1H).

[0594] <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 13.6, 18.8, 22.3, 30.5, 30.6, 39.3, 49.9, 66.1, 109.7, 119.6, 122.8, 123.7, 127.6, 128.9, 129.5, 133.4, 133.6, 133.9, 135.3, 140.4, 143.4, 143.8, 150.7, 152.5, 190.7.

[0595] IR v(neat, cm<sup>-1</sup>): 2500-3500(br), 3061, 2959, 2871, 1739, 1702, 1604, 1580, 1499, 1462, 1343, 1289.

[0596] MS(ESI) m/z: 554(M+H)<sup>+</sup>.

[0597] Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 60.74; H, 5.64; N, 7.59. Found: C, 60.51; H, 5.64; N, 7.55.

[0598] 실시예 19

[0599] N-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일-아세틸)-페닐]-5-iso-부틸티오펜-2-설포나미드

[0600] (a) 1-[2-(3-브로모페닐)에틸]-1H-이미다졸

[0601] MeOH(5mL)에 용해된 1-(3-브로모페닐)-2-이미다졸-1-일에타논(100mg, 0.377mmol; 참조 실시예 16(a))의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(14.2mg, 0.377mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 30분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고, 이후 물(3mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)을 첨가하였다. 그 용액을 HCl(2M aq)로 중화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하여 86% 수율로 이에 상응하는 알코올을 얻었다(86.2mg, 0.323mmol). 조 알코올(55.4mg, 0.207mmol)을 THF(10mL)에 용해하고, NaH(55%, 10.0mg, 0.415mmol, 헥산으로 2회 세정됨)를 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반하였다. CS<sub>2</sub>(80.9mg, 1.04mmol)를 첨가하였으며, 그 반응 혼합물은 15분 후에 투명하게 되었고, 이 후에 MeI(147.2mg, 1.04mmol)을 첨가하였다. 30분 후에 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수 MgSO<sub>4</sub>를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4:96)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 99% 수율로 무색 시럽으로서 상기 티오에스테르를 얻었다(73.4mg, 0.205mmol). THF(10mL)에 용해된 상기 티오에스테르(73.4mg, 0.205mmol)에 Bu<sub>3</sub>SnH(59.8mg, 0.205mmol) 및 AIBN(2mg, 0.012mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간동안 환류한 다음 제2 부의 Bu<sub>3</sub>SnH(11.2mg, 0.0385mmol) 및 AIBN(1mg, 0.006mmol)을 첨가하고, 그 반응물을 추가 40분간 환류하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN(20mL)에 용해하고 헥산으로 추출하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔류물을 용출제로서 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 74% 수율로 무색 시럽으로서 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(38.2mg, 0.152mmol).

[0602] <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 3.00(t, J=7.1Hz, 2H), 4.15(t, J=7.1Hz, 2H), 6.84(br s, 1H), 6.92(d, J=7.7Hz, 1H), 7.04(br s, 1H), 7.13(apparent t, J=7.7Hz, 1H), 7.20-7.28(m, 1H), 7.33(br s, 1H), 7.36(d, J=7.7Hz, 1H).

- [0603]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 37.4, 48.1, 118.7, 122.7, 127.2, 129.7, 130.1, 130.3, 131.5, 137.1, 139.6.
- [0604] IR  $\nu$ (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3109, 3059, 2934, 1596, 1567, 1506, 1475.
- [0605] MS(ESI)  $m/z$ : 253(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 100%), 251(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 100%).
- [0606] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2 \cdot \times 1/8 \text{H}_2\text{O}$  C, 52.1; H, 4.5; N, 11.1. Found: C, 51.7; H, 4.6; N, 11.5.
- [0607] (b) 3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0608] 톨루엔(10mL) 및 에탄올(1mL)에 용해된 1-[2-(3-브로모페닐)에틸]-1H-이미다졸(51.5mg, 0.205mmol; 참조 단계 (a))의 용액에 5-*iso*-부틸-2-(*N*-테르트-부틸아미노설폰닐)티오펜-3-보론산(111.3mg, 0.349mmol; 참조 실시예 1(c)),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.2mg, 23.4  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (410  $\mu\text{L}$ , 0.820mmol, 2.0M aq)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기상을 (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고 잔류물을 용출제로서 EtOAc:헥산(3:7)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 91% 수율로 상기 부명칭의 화합물을 얻었다(83.3mg, 0.187mmol).
- [0609]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H), 0.98(s, 9H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.66(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.08(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.22(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.32(br s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.08(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.43(m, 4H).
- [0610]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22.1, 29.4, 30.4, 37.2, 39.1, 48.0, 54.4, 118.7, 127.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.4, 129.6, 135.3, 136.4, 137.2, 137.5, 142.9, 148.3.
- [0611] IR  $\nu$ (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3285, 3066, 2959, 2870, 1606, 1510, 1463, 1390, 1311.
- [0612] MS(ESI)  $m/z$ : 446(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ).
- [0613] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 61.99; H, 7.01; N, 9.43. Found: C, 61.85; H, 6.93; N, 9.47.
- [0614] (c) *N*-부틸옥시카보닐-3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸티오펜-2-설폰아미드
- [0615]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)에 용해된 3-[3-(2-벤조이미다졸-1-일아세틸)페닐]-5-*iso*-부틸-*N*-테르트-부틸티오펜-2-설폰아미드(67.3mg, 0.151mmol; 참조 단계 (b))의 용액에  $\text{BCl}_3$ (헥산내에 0.3mL, 1.0M)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL)를 잔류물에 첨가하고 이를 물로 세정하였다. 유기상을 (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)에 용해된 조 생성물에  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (72mg, 0.680mmol), 물(2mL) 및 부틸 클로로포메이트(24.9  $\mu\text{L}$ , 0.196mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL)로 희석하고 시트르산(10% aq), 염수 및 물로 세정하고 (무수  $\text{MgSO}_4$ 를 통해) 건조하고, 진공하에 농축하고, 그리고 잔류물을 용출제로서 MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6:94)를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 90% 수율로 상기 명칭의 화합물을 얻었다(66.2mg, 0.135mmol).
- [0616]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.97(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.66(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.87(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.06(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.18(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 6.61(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.91-7.08(m, 3H), 7.16-7.34(m, 3H), 8.80(br s, 1H).
- [0617]  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 18.9, 22.3, 30.4, 30.7, 37.5, 39.2, 49.1, 65.8, 119.0, 126.8, 127.96, 128.0, 128.4, 128.8, 129.4, 133.6, 135.6, 137.4, 144.4, 149.6, 153.2.

[0618] IR  $\nu$ (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3138, 3045, 2956, 2862, 1650, 1579, 1487, 1454, 1293.

[0619] MS(ESI)  $m/z$ : 490(M+H)<sup>+</sup>.

[0620] Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 58.87; H, 6.38; N, 8.58. Found: C, 58.71; H, 6.52; N, 8.57.

[0621] 실시예 20

[0622] 상기 실시예들 명칭의 화합물들은 상기 시험 A 및 B에서 시험되었으며  $K_i=100\text{nM}$ 미만(예,  $50\text{nM}$ 미만)의 AT2 리셉터 친화도 및  $K_i=500\text{nM}$ 이상(예,  $1\mu\text{M}$ 이상)의 AT1 리셉터 친화도를 나타내는 것으로 발견되었다.

[0623] 실시예 21

[0624] 상기 실시예들 명칭의 화합물들은 상기 시험 C에서 시험되었으며 현저히 점막 알칼리화를 자극하는 것으로 발견되었다. 이러한 효과는 선택적 AT2 리셉터 길항제 PD123319(Sigma Chemical Company)의 동시 투여에 의해 차단된다.