



등록특허 10-2339610



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월14일

(11) 등록번호 10-2339610

(24) 등록일자 2021년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/429* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 513/04 (2013.01)

A61K 31/429 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7029134

(22) 출원일자(국제) 2015년03월24일

심사청구일자 2019년12월23일

(85) 번역문제출일자 2016년10월19일

(65) 공개번호 10-2016-0129089

(43) 공개일자 2016년11월08일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/052124

(87) 국제공개번호 WO 2015/145336

국제공개일자 2015년10월01일

(30) 우선권주장

1089/MUM/2014 2014년03월27일 인도(IN)

(56) 선행기술조사문헌

WO2007091152 A1

US20060122178 A1

WO1995029922 A1

(73) 특허권자

토렌트 파마슈티칼스 리미티드

인도 구자라트 아메다바드-380 009 오프 아쉬람
로드 토렌트 하우스

(72) 발명자

신드 풀들릭

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드
디스트. 토렌트 리서치 센터

스리바스타바 산제이

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드
디스트. 토렌트 리서치 센터

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 신규의 융합된 이미다조벤조티아졸 화합물

(57) 요 약

본 발명은 신규의 융합된 이미다조벤조티아졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 이성체, 임체 이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호변 이성체, 다행, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 조성물 및 신규의 화합물을 제조하기 위한 방법을 포함 한다. 본 발명은 추가로 의약으로서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 위에 언급된 화합물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

툴리 다빈다르

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

라이 디파

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

지제이 프라샨트

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

데시판드 샤일레시

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

굽타 라메시찬드라

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

차우타이왈르 비제이

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

두트 차이타나

인도 382 428 바트 구자라트 간디나가르 탈 앤드 디스트. 토렌트 리서치 센터

명세서

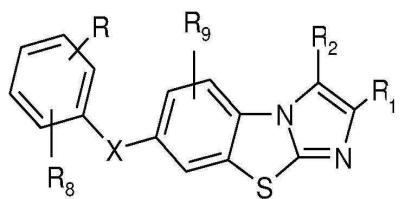
청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

하기 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물:



(I)

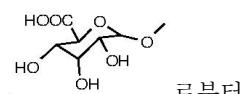
(상기 식에서,

X는 O, NH 또는 S(O)_n이고;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, A, CHO, CH₂OH, CH₂R₃, CH₂-할로겐, N(R₅)CO₂R₄, C(O)NR₅R₆, CO₂R₇ 및 C(O)-A로부터 선택되며;

R은 독립적으로 CHO, NR₅R₆, N(R₅)C(O)-A, N(R₅)C(O)O-A, N(R₅)C(O)N(R₅)-A, C(O)N(R₅)-A, (C₁-C₆)알킬-OR₇, (C₁-C₆)알킬-할로겐, (C₁-C₆)알킬-N₃, (C₁-C₆)알킬-NR₅R₆, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)-A, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)O-A, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)N(R₅)-A 및 (C₁-C₆)알킬-OC(O)N(R₅)-A로부터 선택되고;

A는 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)탄소환, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로환으로부터 선택되는데, 상기 (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)탄소환, 아릴, 헤테로환, 하이드록실, CF₃, O(C₁-C₆)알킬, N(R₅)S(O)_m-(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)알킬-OR₇로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가 치



환될 수 있고, 각각의 아릴은 할로겐, (C₁-C₆)알킬, 하이드록실, OSO₃H, O(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₆)알킬-OR₇로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가 치환될 수 있으며;

R₃는 독립적으로 O-A, NR₅R₆, S(O)_n-A, S(O)_n-(C₁-C₆)알킬-CO₂(C₁-C₆)알킬 및 S(O)_n-(C₁-C₆)알킬-OH로부터 선택되고;

R₄는 수소 또는 A이며;

R₅는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고,

R₆는 독립적으로 수소, A, (C₁-C₆)알킬-OH, CH(CH₂OH)-아릴, CH(CH₂OH)₂, (C₁-C₆)알킬-아릴, (C₁-C₆)알킬-헤테로환 및 (C₁-C₆)알킬-헤테로아릴로부터 선택되거나;

R₅ 및 R₆는 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 8원의 단환 헤테로환 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 포함하고 상기 고리는 R₉에 의해 치환되고; 상기 고리의 질소는 또한 N-옥사이드를 형성할 수 있으며;

R₇은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

R_8 은 수소, 할로겐 또는 (C_1-C_6) 알킬이며;

R_9 은 수소, 하이드록실 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

n 은 0이며;

m 은 2이다).

청구항 3

하기 화합물들로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드

에틸 7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-{[4-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-{[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-{[4-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]설파닐}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

에틸 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

1-[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(4-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}페닐)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

에틸 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

1-[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(4-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]설파닐}페닐)우레아

7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-{2-[{{3-(2-하이드록시에틸)설파닐}메틸}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질}우레아

7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

에틸 7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[4-{[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(4-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}페닐)우레아

7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(티오모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

에틸

{[(7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]설파닐}아세테이트}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-일)메틸]설파닐}아세테이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(메톡시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-{2-[{{3-(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노}메틸}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질}우레아

N-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-4-{[3-(모르폴린-4-일카보닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤자미드

메틸 {[[(7-{2-[{{3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일}카바모일}아미노]메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-일)메틸]설파닐}아세테이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(모르폴린-4-일카보닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(메톡시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-페라졸-5-일)-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-

7-일]옥시}벤질)우레아

2-메톡시에틸 (7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-일)카바메이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[2-메틸-3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

7-(4-{[(2-하이드록시-1-페닐에틸)카바모일]아미노}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산

에틸 7-[2-{[(2-하이드록시-1-페닐에틸)카바모일]아미노}메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-(4-{[(5-메틸-3-페닐-1,2-옥사졸-4-일)카바모일]아미노}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[2-{[(3-클로로-4-메톡시페닐)카바모일]아미노}메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-(2-{[(사이클로헥실카바모일)아미노]메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[4-{[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]아미노}페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(2-{[3-(메톡시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-(2-{[3-(메톡시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

에틸 7-(2-포르밀페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
에틸 7-[2-(하이드록시메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
에틸 7-[2-(클로로메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
에틸 7-[2-(아지도메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-{(3-[(사이클로프로필메톡시)메틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질]우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(클로로메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

에틸 7-[(4-니트로페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[(4-아미노페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-{[(4-{[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-(4-니트로페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)이미다조

[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-(3-[4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

메틸 7-(2-{{(5-tert-부틸-2-메톡시-3-[메틸(메틸설포닐)아미노]페닐)카바모일)아미노]메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[2-{{(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)카바모일]아미노}메틸}페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-(2-{{(프로필카바모일)아미노]메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-[2-{{(피페리딘-4-일카바모일)아미노]메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-{2-{{(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일}아미노)메틸}-5-메틸페녹시}-5-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-{{3-{{(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일}아미노}페닐]아미노}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 7-{{4-{{(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일}아미노)페닐]아미노}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

N-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-{{(2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)카바모일]아미노}페닐)메탄설폰아미드

N-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-{{(2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)카바모일]아미노}페닐)에탄설폰아미드

N-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-{{(2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)카바모일]아미노}페닐)-N-메틸메탄설폰아미드

메틸 7-{4-{{(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일}아미노)메틸}페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

에틸 6-{2-{{(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일}아미노)메틸}-4-플루오로페녹시}페롤로[2,1-b][1,3]벤조티아졸-1-카복실레이트

에틸 7-(2-{{(페녹시카보닐)아미노]메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

4-(3-tert-부틸-5-{{(2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)카바모일]아미노}-1H-피라졸-1-일)-2-클로로페닐 베타-D-글루코피라노시두론산

4-(3-tert-부틸-5-{{(2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)카바모일]아미노}-1H-피라졸-1-일)-2-클로로페닐 하이드로겐 설페이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-{{(3-[4-옥시도모르폴린-4-일)메틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질]우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)-1-옥시도이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질]우레아

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질]우레아: 이염산염

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-{{(3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질]우레아

b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아: 디메탄설포네이트

에틸 6,8-비스(아세틸아미노)-7-(4-니트로페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트

1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-(으)미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일
옥시)벤질]우레아.

청구항 4

약제학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체와 혼합된, 치료적 유효량의 제2항 또는 제3항에 따른 화합물 하나 이상

을 포함하는, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

치료적 유효량의 제2항 또는 제3항에 따른 화합물

을 포함하는, 인간을 포함하는 포유류에서 만성 폐색성 폐 질환 및 천식의 치료 방법에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 방법은 치료적 유효량의 제2항 또는 제3항에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환은 만성 폐색성 폐 질환 및 천식으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규의 융합된 이미다조벤조티아졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 이성체, 입체이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호면 이성체, 다행, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 조성물 및 신규의 화합물을 제조하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명은 추가로 의약으로서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 위에 언급된 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 기도 질환의 유병율은 치료적 진전에도 불구하고 최근 수십 년간 증가하고 있다. 기도 질환 중에서 천식 악화 및 만성 폐색성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 입원의 주요 원인이다. 천식과 COPD 두 가지 모두 호흡기도의 만성 염증을 포함한다. 호흡 곤란, 기침, 천명 및 객담과 같은 유사 증상을 나타냄에도 불구하고, 이들 기도 질환은 상이한 근원적 병리생리학적 과정을 갖는다. COPD는 정상적인 호흡을 방해하는 공기 흐름의 폐색을 특징으로 하는 폐 질환의 커다란 그룹을 의미하는 용어이다. 폐기종 및 만성 기관지염은 COPD를 구성하는 가장 중요한 병태이다(COPD-Chronic Bronchitis & Emphysema; Australian lung foundation, 2006). COPD는 말초 기도 및 폐 실질 조직의 만성 염증을 포함하는데, 이는 기도의 점진적 협소화 및 호흡의 단축을 유도한다. 한편, 천식은 발작적 기도 폐쇄 및 증상을 특징으로 하고 보통 생애 초기에 시작된다. 염증은

천식과 COPD 간에 세포, 매개체, 결과가 달라 서로 크게 다르고, 코르티코스테로이드에 대한 반응에서 차이가 있다(Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(11):1335-43). 그러나, 보다 최근에는 염증에서의 유사성 및 코르티코스테로이드에 대한 불량한 반응성을 공유하여, 중증의 천식이 COPD와 훨씬 더 유사하다는 것이 명백해졌다(J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):636-45). 흥미롭게도, 분자 유전학의 연구에서는 현재 중증의 천식과 COPD가 몇 가지 유전자 다형성을 공유한다는 것을 보여주고 있다(Comp Funct Genomics. 2012; 2012: 968267).

[0003] 만성 폐색성 폐 질환(COPD)은, 특히 개발도상국에서 유행이 되고 있는 세계적인 주요 건강 문제이다. 이는 평생 위험이 25% 정도로 높은 것으로 추정되는 세계적으로 가장 흔한 질환의 하나이고, 이제 남성과 여성에 모두 동등하게 영향을 미친다(Nature Reviews 2013; 12: 543-559).

[0004] COPD에 대한 현재의 치료 형태는 비교적 효과가 없는데, 질환 진행 또는 사망률을 상당히 감소시키거나, 병원 입원의 가장 흔한 원인의 하나인 악화에 대한 실질적인 효과를 갖는 사용 가능한 약물이 없기 때문이다.

[0005] 지속형 기관지확장제는 현재 COPD 치료의 중추이다. 단지 1 일 1 회 투여를 필요로 하는 β 2-아드레날린 작동성 수용체 효능제 및 무스카린성 수용체 길항제의 개발에서 몇 가지 진전이 있었다. 더욱이, 지속형 β 2-아드레날린 작동성 수용체 효능제(LABA) 및 지속형 무스카린성 아세틸콜린 수용체 길항제(LAMA)는 기환기확장 및 증상의 개선에서 부가적인 효과가 있어, 이는 LABA-LAMA 조합 흡입제의 개발을 유도하였다. 그러나, 비록 이들 약물이 효과적인 기관지확장을 야기한다 하더라도, 이들이 COPD 환자에서 근원적인 염증성 질환을 치료하지는 못한다.

[0006] 기관지확장제에 대한 대안으로서 또는 추가적으로, 경구 또는 흡입 코르티코스테로이드 역시 COPD 치료제로서 사용될 수 있다. 그러나, 장기간 경구 코르티코스테로이드 치료는 권고되지 않고 흡입 코르티코스테로이드는 환자에서 폐렴의 위험성 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있어, 코르티코스테로이드 사용에는 제한이 있다 (www.bcguidelines.ca). 더욱이, 흡입 코르티코스테로이드는 COPD에서 항염증 치료제로는 상당 수의 COPD 환자에서 대체로 효과가 없는 것으로 나타났다(Ann Fam Med. 2006; 4(3):253-62). 포스포디에스테라제 억제제(PDE-4 억제제)는, 비록 이들의 유용성이 클래스와 관련된 부작용에 의해 방해받고 있지만, 최근 문헌에서 COPD에서의 임상적 효능을 보여주었다(International Journal of COPD 2007; 2(2): 121-129).

[0007] 중요한 특징으로서 염증의 인식 및 COPD 질환 과정의 병리생리에 대한 더 나은 이해를 가지게 되면, 근원적 염증을 표적으로 하는 COPD에 대한 질환 변형 치료제가 RA와 같은 다른 만성 염증성 병태의 치료에서 성공적인 방식을 효과적으로 입증하게 될 것으로 기대된다.

[0008] 많은 키나제(kinase)들이 전염증성 전사 인자 및 염증성 유전자의 조절에 관여한다. 마이토겐-활성화된 단백질 키나제(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 패밀리에는 p38 키나제가 포함되는데, 이 키나제는 염증성 신호에 반응하여 활성화되는 고도로 보존된 프롤린-유도의 세린-트레오닌 단백질 키나제로 구성된다. 세포 스트레스에 의해 활성화되는 p38 MAPK 경로는 COPD에 관여하는 많은 염증성 유전자의 발현을 조절한다(Nature Reviews 2013; 12: 543-559). 전염증성 사이토카인/케모카인 및 환경 스트레스는 인산화에 의해 p38 마이토겐 활성화된 단백질 키나제(MAPK)를 활성화시키는데, 이는 다음에 p38 MAPK 신호전달 경로를 활성화시킨다. p38은 전염증성 사이토카인/케모카인의 활성화 및 분비, 이를 유전자의 번역후 조절, 및 염증성 세포 이동의 활성화를 통해 여러 가지 상이한 자극들에 의해 유도되는 염증성 반응에 관여한다. 따라서, p38 억제제는 COPD를 포함하는 만성 염증성 병태에 대하여 가능성 있는 매력적인 치료 표적을 제시한다. 지금까지 알려진 4 개의 이소형 중에서 p38 알파는 염증성 세포에서 가장 풍부하고 가장 많이 연구되고 있다.

[0009] 지난 20년 동안 p38 MAPK(mitogen-activated protein kinase)는 여러 학문 분야에 걸친 집중적인 연구의 주제가 되고 있다. p38 MAPK 억제제는 류마티스성 관절염, 건선, 크론병(Crohn's disease), 및 뇌졸중을 포함하는 몇 가지 질환 모델에서 효과적임을 보여주었다. 최근의 연구는 천식, 낭포성 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 및 만성 폐색성 폐 질환과 같은 많은 폐 질환의 진행, 유지, 및/또는 악화에서 p38 MAPK의 역할을 지지하고 있다. 현재 p38 MAPK가 만성 염증성 병태에서 활성화된다는 것과 이의 활성화가 전-염증성 사이토카인의 합성 및 추가적 방출을 야기한다는 것을 보여주는 많은 문헌이 존재한다(Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425).

[0010] 비록 P38 MAPK를 표적으로 하는 경구 투여된 소형 분자 억제제가 초기 임상 연구에서 COPD 환자로부터 얻어진 세포 및 조직에서 다양한 염증 파라미터를 감소시키는 데 효과적임이 입증되었지만, 인간의 만성 염증성 질환의 치료에서 p38 MAPK 억제제의 잠재적 유용성의 개발 및 정의를 방해하는 주요 장애요인은 환자에서 관찰된 독성이었다. 이는 진행중인 많은 화합물의 임상적 개발을 철회하게 하기에 충분할 정도로 심각했다. 현재, 독성 또는 선택성과 같은 선택된 분자와 관련된 하나 또는 다른 문제로 인해 이들 중 어느 것도 세계 어느 곳에서도 아

직 승인되지 않고 있다(Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425 & Chest 2011;139(6):1470-1479).

[0011] 예를 들어, 임상 시험 중인 이미다졸 기반의 p38 MAPK 억제제는 허용 불가능한 안전성 프로파일과 관련되는 것으로 밝혀졌다. 다른 유사한 p38 MAPK 억제제와 관련하여 전임상적 및 임상적으로 보고된 부작용에는 간독성, 심장독성, 어지럼증 및 다른 CNS 독성, 피부 발진, 위장관 증상, 및 감염이 포함된다. 이들 분자에 대하여 일부 선택성의 문제도 생겼다. 유사하게, ATP에 대한 비경쟁적 p38 MAPK 억제제인 BIRB-796에 대해 활성을 평가했으나, 간 효소 증가 폐문일 수도 있는데, 류마티스성 관절염으로 II 단계 임상 시험에서 철회되었다(Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425 & Chest 2011;139(6):1470-1479).

[0012] 류마티스성 관절염 환자에서 다른 p38 MAPK 억제제 Vx-745의 II 단계 연구는 단일 저 용량 시험에서 위약과 비교하여 유의성 있는 임상적 효과를 보여주었다. 그러나, 이 또한 6-개월 안전성 연구 중에 개에서 미공개 CNS 독성으로 인해 중단되었다(Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425).

[0013] 알려진 p38 MAPK 억제제와 관련된 표적의 이러한 독성 및 선택성의 문제를 극복하기 위해, 몇 가지 대안적인 전략이 고안되었다. 이들 중 하나는 p38 키나제 억제제를 염증이 생긴 기관에 직접적으로 투여하는 치료적 접근법을 고안한 것이다.

[0014] 다른 전략에는 개선된 선택성 및 더 낮은 부작용 프로파일을 갖는, 보다 새로운 세대의 p38 MAPK 억제제를 개발하는 것이 포함된다. 예를 들어, PH-797804 및 로스마피모드(Losmapimod)는 12 내지 24 주까지 치료시 임상적 연구에서 양호하게 용인되는 것을 보여주었다(Thorax. 2013 Aug; 68(8): 738-45 & J Clin Pharmacol. 2012 Mar; 52(3): 416-24).

[0015] 개선된 약물동력학적 프로파일 및/또는 더 낮은 부작용과 함께 요망되는 치료 가능성을 제공하는 신규의 p38 MAPK 억제제를 확인하고 개발할 필요성이 남아 있다.

[0016] WO200214321에서는 다른 항암 치료에 대하여 암 세포를 감작시키거나 암의 치료를 위한 STAT-6 억제제로서 폴리 사이클릭 이미다졸 유도체를 개시하고 있다.

[0017] GB2232666 및 GB2211186에서는 기억 문제, 비만의 치료를 위한, 또는 약 진정제로서 사용될 수 있는 벤조디아제핀 역효능제로서 이미다조벤조티아졸을 개시하고 있다.

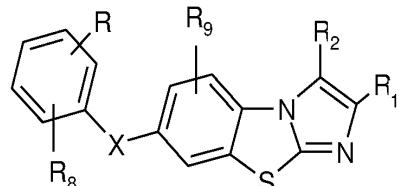
발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명에서는 요망되는 효능 및 안전성 프로파일을 갖는 p38 MAPK 억제제로서 신규의 융합된 이미다조벤조티아졸 유도체를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0019] 하나의 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 신규 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성체, 입체이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호변 이성체, 다형, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드를 제공한다;



(I)

[0020] 여기에서,

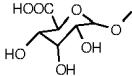
[0021] X는 O, S(O)_n, NH 및 N(C₁-C₃)알킬로부터 선택되고;

[0022] R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, A, CHO, C=N-OH, C=N-O-(C₁-C₆)알킬, CH₂OH, CH₂R₃, N(R₅)CO₂R₄, CH₂-할로젠, NR₅R₆,

$N(R_5)C(O)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$, $C(O)NR_5R_6$, CO_2R_7 , $C(O)-A$, $CH(OH)-A$ $C(CH_3)=N-OH$, $C(CH_3)=N-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $C(O)CH_2$ -할로겐 및 $C(O)CH_2R_3$ 로부터 선택되고;

[0024] R 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 탄소환, CN , CHO , $C(O)-A$, $C(CH_3)=N-OH$, $C(CH_3)=N-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $C(O)CH_2$ -할로겐, $C(O)CH_2R_3$, NR_5R_6 , $N(R_5)C(O)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, $N(R_5)C(O)O-A$, $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$, CO_2R_7 , $C(O)N(R_5)-A$, (C_1-C_6) 알킬- OR_7 , (C_1-C_6) 알킬-할로겐, (C_1-C_6) 알킬- N_3 , (C_1-C_6) 알킬- NR_5R_6 , (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)C(O)-A$, (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)S(O)-A$, (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)C(O)O-A$, (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$, (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$ 및 (C_1-C_6) 알킬- $OC(O)N(R_5)-A$ 로부터 선택되고;

[0025] A 는 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 탄소환, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로환으로부터 선택되는데, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 탄소환, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로환은 할로겐, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 탄소환, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로환, 하이드록실, CF_3 , OCF_3 , $O(C_1-C_6)$ 알킬, $O-(C_3-C_{10})$ 탄소환, NO_2 , $C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $C(O)CH_2$ -할로겐, $C(O)CH_2R_3$, NR_5R_6 , CO_2R_7 , $C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, SH , $S(O)_n(C_1-C_6)$ 알킬, $S(O)_mN(R_5)-A$, CN , CHO , (C_1-C_6) 알킬- OR_7 , (C_1-C_6) 알킬-할로겐 및 (C_1-C_6) 알킬- NR_5R_6 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기에서 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 탄소환, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로환, 하이드록실, CF_3 , OCF_3 , $O(C_1-C_6)$ 알킬, $O-(C_3-C_{10})$ 탄소환, NO_2 , $C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $C(O)CH_2$ -할로겐, $C(O)CH_2R_3$, NR_5R_6 , CO_2R_7 , $C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, SH , $S(O)_n(C_1-C_6)$ 알킬, $S(O)_mN(R_5)-A$, CN , OSO_3H ,



CHO , (C_1-C_6) 알킬- OR_7 , (C_1-C_6) 알킬-할로겐, (C_1-C_6) 알킬- NR_5R_6 및 .로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환될 수 있고;

[0026] R_3 는 독립적으로 $O-A$, NR_5R_6 , $S(O)_n-A$, $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 알킬- $CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 알킬- OH , $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $N(R_5)C(O)-A$, $N(R_5)C(O)O-A$, $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, $N(R_5)C(O)-$ 헤테로환 및 $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$ 로부터 선택되고;

[0027] R_4 는 수소 또는 A 이고;

[0028] R_5 및 R_5 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬- (C_3-C_{10}) 탄소환 및 (C_3-C_{10}) 탄소환으로부터 선택되고;

[0029] R_6 및 R_6 는 독립적으로 수소, A , (C_1-C_6) 알킬- OH , (C_1-C_6) 알킬- NR_5R_6 , $CH(CH_2OH)-$ 아릴, $CH(CH_2OH)_2$, (C_1-C_6) 알킬-아릴, (C_1-C_6) 알킬-헤테로환 및 (C_1-C_6) 알킬-헤테로아릴로부터 선택되고;

[0030] R_5 및 R_6 또는 R_5 및 R_6 는 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 8원의 단환 또는 8 내지 12원의 이환 헤테로환 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 O , S 또는 N 으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고 상기 고리는 하나 이상의 R_9 또는 R_{10} 치환기로 선택적으로 치환된다. 상기 고리의 질소는 또한 N -옥사이드를 형성할 수 있다. 이환 헤테로환 시스템에서, 고리는 스퍼로 또는 융합 방식으로 서로 부착될 수 있고;

[0031] R_7 은 수소 또는 A 이고;

[0032] 각각의 R_8 은 독립적으로 1 내지 2 개의 치환기이고, 각각 수소, 할로겐, A , CN , CHO , $C(O)-A$, $C(O)CH_2$ -할로겐, $C(O)CH_2R_3$, 하이드록실, CF_3 , OCF_3 , NR_5R_6 , $N(R_5)C(O)-A$, $N(R_5)S(O)-A$, $C(O)N(R_5)-A$, $O-(C_1-C_6)$ 알킬, $O-(C_3-C_{10})$ 탄소환, $S(O)_n-A$ 및 $S(O)_mN(R_5)-A$ 로부터 선택되고, 여기에서 R 및 R_8 이 동시에 수소는 아니고;

[0033] R_9 은 독립적으로 수소, 할로겐, A , 하이드록실, CF_3 , OCF_3 , $O(C_1-C_6)$ 알킬, $O-(C_3-C_{10})$ 탄소환, NO_2 , $C(O)-A$, $C(O)CH_2$ -할로겐, $C(O)CH_2R_3$, NR_5R_6 , $N(R_5)C(O)-A$, $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$, $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$, CO_2R_7 , $C(O)N(R_5)-A$, CN , CHO , (C_1-C_6) 알킬- OR_7 , (C_1-C_6) 알킬-할로겐, (C_1-C_6) 알킬-아릴, (C_1-C_6) 알킬- NR_5R_6 , (C_1-C_6) 알킬- $N(R_5)C(O)O-A$,

(C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)N(R₅)-A, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(S)N(R₅)-A, (C₁-C₆)알킬-OC(O)N(R₅)-A 및 N(R₅)S(O)_m-A로부터 선택되고;

[0034] R₁₀은 수소, 할로겐, A, 하이드록실, (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₀)탄소환, (C₁-C₆)알킬-아릴, C(O)-A, CO₂R₇, C(O)N(R₅)-A, C(O)(C₁-C₆)알킬-A, 옥소, 티오, =N-OH, =N-O-(C₁-C₆)알킬, O-(C₁-C₆)알킬, O-(C₃-C₁₀)탄소환, O-아릴, O-헵테로아릴, S(O)_n-A, NR₅R₆, N(R₅)C(O)-A, N(R₅)C(O)O-A, N(R₅)C(O)N(R₅)-A, N(R₅)S(O)_m-A, N(R₅)C(O)-헵테로환 및 N(R₅)C(S)N(R₅)-A로부터 선택되고;

[0035] m은 1 또는 2이고;

[0036] n은 0, 1 또는 2이다.

[0037] 다른 구현예에서, 본 발명은 위와 같은 화합물과 관련되지만, 단지 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0038] 다른 구현예에서, 본 발명은 위와 같은 화합물과 관련되지만, 단지 N-옥사이드를 포함한다.

[0039] 다른 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 화합물을 제조하는 데 유용한 합성 중간체 및 이러한 중간체의 제조 방법을 포함한다.

[0040] 본 발명의 다른 구현예는 본원에서 반응식 1 내지 6에 기술된 구조식 (I)의 화합물의 제조 방법이다.

[0041] 본 발명의 다른 구현예는, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 보조제 또는 담체와 혼합된, 구조식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0042] 본 발명의 다른 구현예는 필요로 하는, 인간을 포함하는 포유류에게 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것에 의해 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환을 치료하는 방법이다.

[0043] 본 발명의 다른 구현예는 필요로 하는, 인간을 포함하는 포유류에게 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것에 의해 만성 폐색성 폐 질환 및 천식을 치료하는 방법이다.

[0044] 본 발명의 다른 구현예는 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 구조식 (I)의 화합물의 용도이다.

[0045] 본 발명의 다른 구현예는 만성 폐색성 폐 질환 및 천식의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 구조식 (I)의 화합물의 용도이다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1: 폐 기능 파라미터에 대한 화합물 31의 치료 효과;

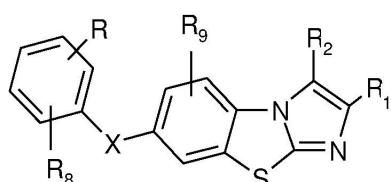
1. 기능적 잔기 용량(도 1a), 2. 폐의 잔기량(도 1b).

도 2: 폐 기능 파라미터에 대한 화합물 31의 치료 효과;

1. 흡기 용량 대 총 폐활량 비율(도 2a) 및 2. 총 폐 저항(도 2b).

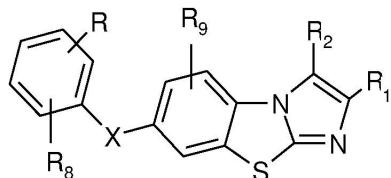
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 하나의 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 신규 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성체, 입체이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호변 이성체, 다형, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드를 제공하는데, 여기에서 R, R₁, R₂, R₈, R₉ 및 X는 위에 정의된 바와 같다.



[0048]

[0049] 다른 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 신규 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성체, 입체이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호변 이성체, 다형, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드를 제공한다;



(I)

[0050]

여기에서

[0052]

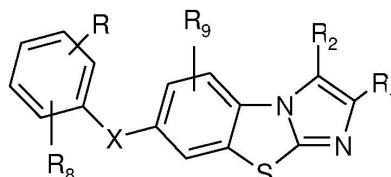
X는 O 또는 $S(O)_n$ 이고;

[0053]

R, R₁, R₂, R₈, R₉ 및 n은 위에 정의된 바와 같다.

[0054]

바람직한 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 신규 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성체, 입체이성체, 회전장애 이성질체, 배좌 이성체, 호변 이성체, 다형, 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드를 제공한다;



(I)

[0055]

여기에서

[0057]

X는 O, NH 또는 $S(O)_n$ 이고;

[0058]

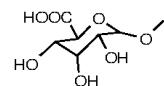
R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, A, CHO, CH₂OH, CH₂R₃, CH₂-할로겐, N(R₅)CO₂R₄, C(O)NR₅R₆, CO₂R₇ 및 C(O)-A로부터 선택되고;

[0059]

R은 독립적으로 CN, CHO, C(O)-A, NR₅R₆, N(R₅)C(O)-A, N(R₅)C(O)O-A, N(R₅)C(O)N(R₅)-A, C(O)N(R₅)-A, (C₁-C₆)알킬-OR₇, (C₁-C₆)알킬-할로겐, (C₁-C₆)알킬-N₃, (C₁-C₆)알킬-NR₅R₆, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)-A, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)O-A, (C₁-C₆)알킬-N(R₅)C(O)N(R₅)-A 및 (C₁-C₆)알킬-OC(O)N(R₅)-A로부터 선택되고;

[0060]

A는 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)탄소환, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로환으로부터 선택되는데, 상기 (C₁-C₆)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)탄소환, 아릴, 헤테로환, 하이드록실, CF₃, O(C₁-C₆)알킬, N(R₅)S(O)_m-A 및 (C₁-C₆)알킬-OR₇로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가 치환될 수 있



고, 각각의 아릴은 할로겐, (C₁-C₆)알킬, 하이드록실, OSO₃H, O(C₁-C₆)알킬 및

로부터 독립적으로

선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가 치환될 수 있고;

[0061]

R₃는 독립적으로 O-A, NR₅R₆, S(O)_n-A, S(O)_n-(C₁-C₆)알킬-CO₂(C₁-C₆)알킬 및 S(O)_n-(C₁-C₆)알킬-OH로부터 선택되고;

[0062]

R₄는 수소 또는 A이고;

[0063]

R₅는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

[0064] R_6 는 독립적으로 수소, A, (C_1-C_6) 알킬-OH, $CH(CH_2OH)$ -아릴, $CH(CH_2OH)_2$, (C_1-C_6) 알킬-아릴, (C_1-C_6) 알킬-헵테로환 및 (C_1-C_6) 알킬-헵테로아릴로부터 선택되고;

[0065] R_5 및 R_6 는 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 8원의 단환 헵테로환 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헵테로원자를 포함하고 상기 고리는 R_9 에 의해 치환되고; 상기 고리의 질소는 또한 N-옥사이드를 형성할 수 있고;

[0066] R_7 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬인 A이고;

[0067] R_8 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬인 A이고;

[0068] R_9 은 수소, 하이드록실 또는 (C_1-C_6) 알킬인 A이고;

[0069] n은 0이고;

[0070] m은 2이다.

[0071] 본 발명의 범위 내에서 특히 흥미있는 특정 화합물의 부류는 다음과 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 구성된다:

화합물 번호	화학명
1	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드
2	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드
3	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드
4	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-카복사미드
5	에틸 7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
6	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
7	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
8	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
9	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
10	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
11	7-[4-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
12	에틸 7-[2-({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
13	7-[2-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
14	7-[2-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
15	1-[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(4-({[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}페닐)우레아
16	1-[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-({[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아
17	에틸 7-[2-({[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
18	1-[3-tert-부틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(4-({[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}페닐)우레아
19	7-[2-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
20	7-[2-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
21	7-[2-({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시]-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
22	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-({[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아
23	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-({[3-(2-하이드록시에틸)설파닐]메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아

[0072]

24	7-({2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페닐}설파닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
25	에틸 7-({2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
26	에틸 7-[4-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
27	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(4-((3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)페닐)우레아
28	7-({2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페녹시)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드
29	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(티오모르풀린)-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
30	에틸 ((7-2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-2-일)메틸]설파닐)아세테이트
31	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(메톡시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
32	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
33	N-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-4-((3-(모르풀린-4-일카보닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤자미드
34	메틸 ((7-2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-일)메틸]설파닐)아세테이트
35	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(모르풀린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
36	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(모르풀린-4-일카보닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
37	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((3-(메톡시메틸)-2-메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
38	1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-((3-(하이드록시메틸)-2-메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
39	2-메톡시에틸 (7-({2-(((3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-일)카바메이트
40	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-((2-메틸-3-(모르풀린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아
41	7-(4-((2-하이드록시에틸)카바모일)아미노)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산
42	에틸 7-[2-(((2-하이드록시-1-페닐에틸)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
43	에틸 7-(4-((5-메틸-3-페닐-1,2-옥사졸-4-일)카바모일)아미노)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
44	에틸 7-[2-((3-클로로-4-메톡시페닐)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
45	에틸 7-[2-((3,5-다메톡시페닐)카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
46	에틸 7-[2-((사이클로헥실카바모일)아미노)메틸]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
47	에틸 7-[4-((4-클로로-3-(트리클로로모르필)페닐)카바모일)아미노)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
48	1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-(2-((3-(메톡시메틸)-2-메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일)옥시)벤질)우레아

49	1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-(2-([3-(메톡시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
50	1-(3-tert-부틸-1,2-옥사졸-5-일)-3-(2-([3-(메톡시메틸)-2-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
51	에틸 7-(2-포르밀페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
52	에틸 7-[2-(하이드록시메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
53	에틸 7-[2-(클로로메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
54	에틸 7-[2-(아이도메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
55	에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염
56	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-([3-(사이클로프로필메톡시)메틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
57	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(클로로메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
58	에틸 7-[[(4-나트로페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
59	에틸 7-[[(4-아미노페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
60	에틸 7-[4-([3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]페닐]설파닐)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
61	에틸 7-(4-나트로페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
62	에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
63	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
64	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
65	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-([3-(4-하이드록시페리딘-1-일)메틸]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질]우레아
66	메틸 7-[2-([(5-tert-부틸-2-메톡시-3-[메틸(메틸설파닐)아미노]페닐)카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
67	에틸 7-[2-([(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
68	에틸 7-[2-([(프로필카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
69	에틸 7-[2-([(페페리딘-4-일카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
70	에틸 7-[2-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
71	에틸 7-[2-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]메틸]-5-메틸페녹시)-5-메틸이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
72	에틸 7-([(3-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]페닐)아미노)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
73	에틸 7-([(4-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]페닐)아미노)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
74	M-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]페닐)-M-메틸메탄설파이미드
75	M-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]페닐)메탄설파이미드
76	M-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]페닐)-M-메틸메탄설파이미드

[0074]

77	M-(5-tert-부틸-2-메톡시-3-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]페닐)-M-메틸메탄설파이미드
78	메틸 7-[4-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
79	에틸 6-([(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일)아미노]메틸]-4-플루오로페녹시)페롤로[2,1-b][1,3]벤조티아졸-1-카복실레이트
80	에틸 7-[2-([(페녹시카보닐)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
81	4-(3-tert-부틸-5-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]-1H-피라졸-1-일)-2-클로로페닐 베타-1D-글루코피라노시두론산
82	4-(3-tert-부틸-5-([(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)카바모일)아미노]-1H-피라졸-1-일)-2-클로로페닐 하이드로겐설파이트
83	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-([(3-(4-옥시도모르폴린-4-일)메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질]우레아
84	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)-1-옥시도이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아
85	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아: 이염산염
86	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-([3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질)우레아: 디메탄설파네이트
87	에틸 6,8-비스(아세틸아미노)-7-(4-나트로페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트
88	1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-[2-(이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-?-일]옥시)벤질]우레아

[0075]

정의:

[0076] 다음 정의는, 특정 예에서 달리 한정하지 않는 한, 본 명세서 전체에서 사용되는 용어에 적용된다:

[0077] 본원에 채용되는 용어 "화합물"은 본원에 개시되는 일반 구조식에 의해 포함되는 임의의 화합물을 말한다. 본원에 기술되는 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 이성체, 입체이성체, 예를 들어 기하이성체, E 및 Z 이성체로서 존재할 수 있고, 또한 비대칭 탄소(광학적 중심)를 가질 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 그러므로, 본원에 기술되는 화학 구조는 입체이성체로서 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한) 및 입체이성체 혼합물(라세미체)을 포함하여 예시된 화합물의 모든 가능한 입체이성체를 포함한다. 본원에 기술되는 화합물은 의자 또는 보트 형과 같은 배좌 이성체로서 존재할 수 있다. 본원에 기술되는 화합물은 또한 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 화합물은 또한 에놀 형, 케토 형 및 이의 혼합물을 포함하는 몇 가지 호변 이성체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 기술되는 화학적 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변 이성체 형태를 포함한다. 기술되는 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 통상적으로 자연에서 발견되는 원자 질량과 다른 원자 질량을 갖는 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화합물은 비용매화된 형태뿐 아니라, 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화 또는 용매화될 수 있다. 특정 화합물은 복수의 결정형 또는 무정형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본원에서 고려되는 용도에 대하여 균등하고, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0078] 본 발명을 기술하는 문맥에서(특히, 다음 청구범위의 문맥에서) 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 유사한 지시 대상은 본원에서 달리 지시되거나 문맥에서 명백히 부정하지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포함한다.

[0079] 본원에서 지시되는 본 발명의 화합물의 명명법은 ACD/Lab's ChemDraw와 "logD Suite"(Version 12.0)에 따른다.

[0080] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모체 화합물의 요망되는 약물학적 활성을 소유하는 화합물의 염을 말한다. 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 카본산, 인산 등과 같은 무기산과 형성되거나; 또는 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 헥사노산, 사이클로펜탄프로피온산, 옥살산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 수베르산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 프탈산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루쿠론산, 갈락투론산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 유기산과 형성되는 산부가염; 또는 (2) 모체 화합물에 존재하는 산성 프로토이 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리토금속 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 교체될 때 형성되는 염; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와의 배위체. 알기네이트 등과 같은 아미노산의 염도 포함된다(예를 들어, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 참조).

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "다형(polymorph)"은 동일한 화학 구조식, 동일한 염 유형을 갖고 동일한 형태의 수화물/용매화물을 갖지만 다른 결정학적 특성을 갖는 화합물과 관련된다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "수화물"은 화합물에 결합된 복수의 물 분자를 갖는 화합물과 관련된다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화합물에 결합된 복수의 용매 분자를 갖는 화합물과 관련된다.

[0084] 본원에서 사용되는 "N-옥사이드"는 산화된 질소 원자를 갖는 화합물을 말한다.

[0085] 본 발명은 또한 전구약물 형태인 화합물을 포함한다. 본원에 기술되는 화합물의 전구약물은 생리적 조건(생체내) 하에서 용이하게 화학적 변화를 받아 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체외 환경, 예를 들어 적절한 효소 또는 화학물질과 함께 경피 패치 저장소에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 전구약물은 어떤 상황에서는 모체 약물보다 용이하게 투여된다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용 가능할 수 있는 한편, 모체 화합물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 약물학적 조성물에서 모체 약물보다 개선된 용해성을 가질 수 있다. 본 화합물의 에스테르, 켈티딜 유도체 등은 본 발명의 전구약물의 예이다. 카복실 그룹을 포함하는 본 발명 화합물의 생체내 가수분해 가능한(또는 분해 가능한) 에스테르는, 예를 들어 인간 또는 동물 체내에서 모체 산으로 가수분해되는 약제학적으로

허용 가능한 에스테르이다.

[0087] 본 발명은 또한 S-옥사이드 형태인 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "S-옥사이드"는 산화된 황 원자를 갖는 화합물을 말한다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 단일 및 다중 치환(동일 위치에서의 다중 치환을 포함하는)이 화학적으로 허용되는 정도까지 지명된 치환기에 의한 단일- 및 다중-치환을 포함하고, 이는 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는다면 지정된 원자에서 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 그룹으로부터의 선택으로 교체된 것을 의미하고, 치환이 안정한 화합물을 야기하여, 예를 들어, 치환기가 케토일 때 원자에서 두 개의 수소가 교체된다. 본원에 기술되는 모든 치환기(R , R_1 , R_2 ...) 및 이의 추가 치환기는 안정한 화합물의 형성을 야기하는, 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주된 구조에 부착될 수 있다.

[0089] 본원에서 사용되는 "할로겐" 치환기는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로로부터 선택되는 일가의 할로겐 라디칼이다.

[0090] 단독 또는 다른 그룹과 부착하여 사용되는 용어 "(C_1-C_6)알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 갖고 비치환 또는 치환되는 지방족 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 "(C_1-C_6)알킬"은 직쇄(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실) 또는 분지쇄(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸)일 수 있고 하나 또는 2 개의 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 상기 (C_1-C_6)알킬은 또한 스피로 방식으로 (C_3-C_6)사이클로알킬 고리를 포함할 수 있다.

[0091] 단독 또는 다른 그룹과 부착하여 사용되는 용어 "(C_3-C_{10})탄소환"은 3 내지 10 탄소 원자를 갖고 비치환 또는 치환되는 환 고리 시스템을 말한다. 상기 "(C_3-C_{10})탄소환"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실과 같이 고리 시스템 골격에 탄소 원자만을 포함하는 환 고리 시스템을 의미한다. 탄소환은 이환 융합된 고리를 포함할 수 있다. 탄소환은 고리 시스템에서 적어도 하나의 고리가 방향족이 아닌 한 임의의 포화도를 가질 수 있다.

[0092] 용어 "아릴"은, 예를 들어 6 내지 10원의 단환 또는 이환의 탄소-포함 고리 시스템인 방향족 그룹을 말한다. 아릴 그룹은 폐닐, 나프틸, 비페닐, 테트라하이드로나프틸 및 인단을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 아릴은 (C_1-C_6)알킬, $N(R_5)S(O)_{m-A}$, $N(R_5)C(O)-A$, $O(C_1-C_6)$ 알킬, 할로, 하이드록실, CF_3 또는 OCF_3 에 의해 추가로 치환될 수 있는 폐닐이다.

[0093] 용어 "헤테로아릴"은, 예를 들어 5 내지 14원의 단환 또는 이환의 고리 시스템의, 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 방향족 그룹을 말한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 O, N, S를 포함한다. 이환 고리 시스템에서, 고리는 브리지 헤테로원자를 통해 융합될 수 있다. 헤테로아릴 그룹은 피롤릴, 푸라닐(푸릴), 티오페닐(티에닐), 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐(피리딜), 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐(벤조티에닐), 인다졸릴, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 또는 나프티리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 헤테로아릴은 피라졸릴 및 이속사졸릴이고, 가장 바람직하게는, 헤테로아릴은 피라졸릴이다.

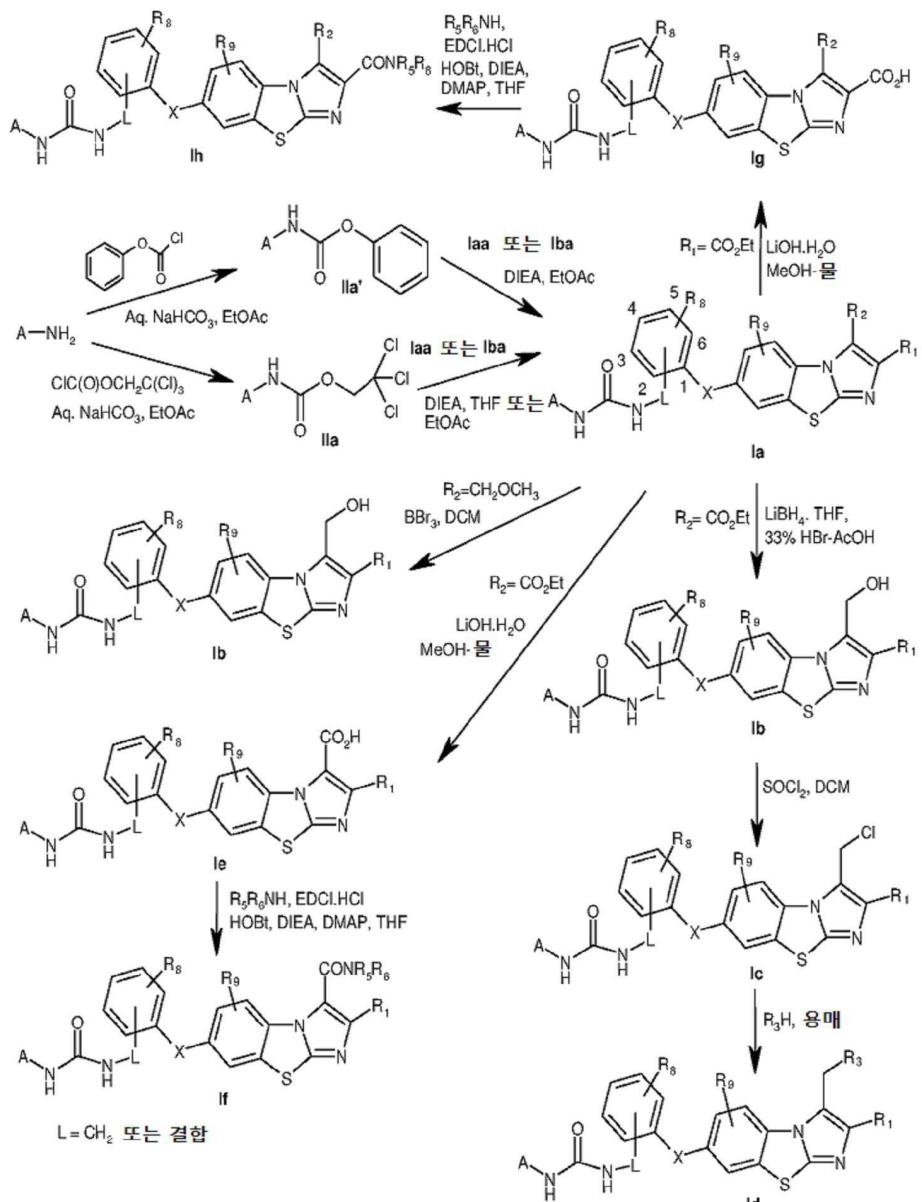
[0094] 용어 "헤테로환의" 또는 "헤테로환"은 적어도 하나의 헤�테로원자를 갖는, 예를 들어 3 내지 14원의 단환 또는 이환 고리 시스템의 완전 또는 부분적으로 포화된 환 그룹을 말한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 O, N, S를 포함한다. 이환 헤테로환 시스템에서, 적어도 하나의 고리는 방향족이 아니고 고리는 또한 스피로 방식으로 서로 부착될 수 있다. 헤테로환의 또는 헤�테로환 그룹은 옥시라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 트리아진아닐, 아제파닐, 디아제파닐, 디아제페닐, 옥세파닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사제페닐, 인돌리닐, 벤조모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 테트라하이드로이소퀴놀릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0095] 본원에서 사용되는 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 그룹을 말한다.

- [0096] 본원에서 사용되는 "실온"은 20°C와 30°C 사이의 온도를 말한다.
- [0097] 본원에서 사용되는 용어 "포유류"는 인간 또는 원숭이, 영장류, 개, 고양이, 말, 소 등과 같은 동물을 의미한다.
- [0098] 본원에서 사용되는 임의의 질환 또는 장애의 "치료" 또는 "치료하는 것"이라는 용어는 필요로 하는 인간을 포함하는 포유류에게 화합물을 투여하는 것을 의미한다. 본 화합물은 이에 의해 질환 또는 장애 또는 이의 증후 또는 증상의 개시를 지연시키거나 완전 또는 부분적으로 예방하는 면에서 예방적 효과를 제공하도록 투여될 수 있고; 그리고/또는 본 화합물은 이에 의해 질환 또는 장애 및/또는 장애에 기인하는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치유를 제공하도록 투여될 수 있다.
- [0099] "치료적으로 유효한 양"이라는 구절은 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 때 이와 같은 질환의 치료를 가져 오기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적으로 유효한 양"은 화합물, 투여 방식, 질환 및 이의 증증도 및 치료되는 환자의 연령, 체중 등에 따라 변화될 것이다.
- [0100] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 걸쳐 "포함하다(comprise)" 및 "함유하다(include)"라는 단어, 그리고 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "함유하다(includes)", "함유하는(including)"과 같은 변형은 문맥에서 달리 요구하지 않는 한 폭넓게 것이다. 즉, 이들 단어의 사용은 특별히 언급되지 않는 요소 또는 요소들의 포함을 암시할 수 있다.
- [0101] 다른 구현예에서, 본 발명은 구조식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0102] 다음 반응식은 본 발명에 따른 화합물의 합성을 개시하기 위해 주어진다.
- [0103] 따라서, 본 발명의 구조식 (I)의 화합물은 아래 반응식에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0104] 구조식 (I)의 화합물의 예시적인 구현예는 구조식 Ia, 구조식 Ib, 구조식 Ic, 구조식 Id, 구조식 Ie, 구조식 If, 구조식 Ig, 구조식 Ih, 구조식 Ii, 구조식 Ii-1, 구조식 Ij, 구조식 Iaa, 구조식 Iab, 구조식 Iac, 구조식 Iad, 구조식 Iae, 구조식 Iaf, 구조식 Iag, 구조식 Iba, 구조식 Ibb, 구조식 Ibc 및 구조식 Ibd의 화합물을 포함한다. 여기에서 치환기는 일반 구조식 (I) 및 반응식 1 내지 6과 관련하여 정의된다.

[0105]

반응식-1

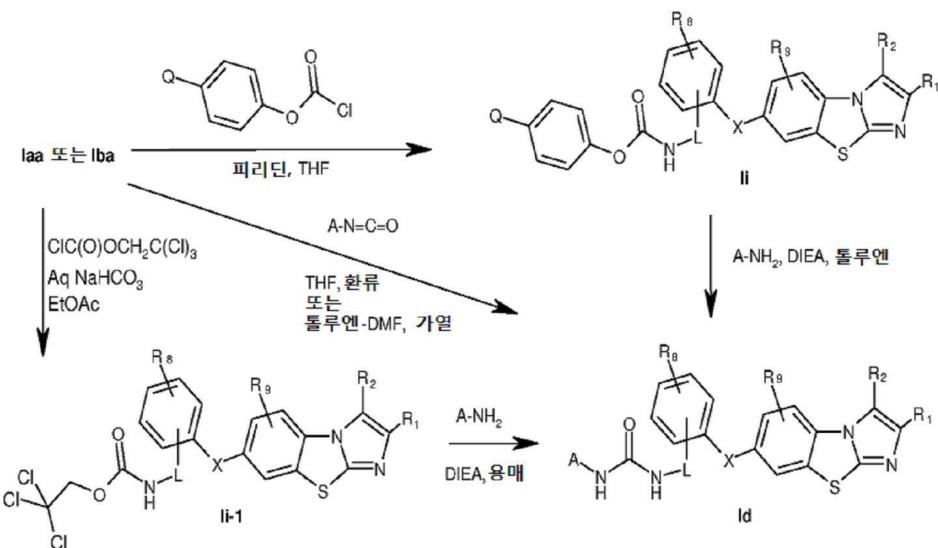


[0106]

구조식 Ia 내지 Ih의 다양한 화합물(여기에서, R은 L-N(R₅)C(O)N(R₅)-A)의 합성을 반응식 1에 나타내는데, 여기에서 L은 반응식에 정의되고 R₅은 H이다. 구조식 Ia의 화합물은 N,N-디이소프로필아민(DIEA)과 같은 적절한 염기 및 테트라하이드로푸란(THF) 또는 에틸 아세테이트(EtOAc)와 같은 적절한 용매의 존재 중에 환류온도에서, 구조식 Iaa 또는 Iba의 화합물과 구조식 IIa 또는 IIa'의 화합물의 반응으로부터 별개로 합성된다. 대안으로서, 구조식 Ia의 화합물은 통상의 합성 방법을 사용하여 다른 적절한 카바메이트의 반응에 의해 합성될 수 있다. 구조식 IIa의 화합물은 실온(RT)에서 에틸아세테이트(EtOAc)와 같은 용매 중 중탄산나트륨/중탄산칼륨과 같은 염기성 수용액의 존재 중에 적절한 치환된 아민(A-NH₂)과 트리클로로에틸클로로포르메이트의 반응으로부터 합성된다(J. Med. Chem., 2011, 54, 7797 또는 WO 2007/091152). 구조식 IIa'의 화합물은 구조식 IIa의 화합물의 합성에서 기술된 유사한 조건을 사용하여 적절한 폐닐 클로로포르메이트와 아민(A-NH₂)의 반응으로부터 합성된다. 구조식 Ib의 화합물은, 불활성 분위기에서 환류 또는 이보다 낮은 온도, 보통 환류 온도에서 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 적절한 용매의 존재 중에 금속 보로하이드라이드, 예를 들어 리튬 보로하이드라이드(LiBH₄) 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH) 또는 vitride®와 같은 적절한 환원제로 구조식 Ia의 화합물을 환원시키는 것으로부터 제조된다. 구조식 Ic의 화합물은, 환류 온도 또는 이보다 낮은 온도에서 디클로로메탄(DCM)과 같은 적절한 용매의 존재 중에서 염화티오닐과 같은 적절한 염소화제와 구조식 Ib의 화합물로부터 합성

된다. 구조식 Id의 화합물은 구조식 Ic의 화합물과 적절한 R_3H 의 반응으로부터 합성된다. 반응은 R_3H 의 성질에 따라 실온(RT) 내지 환류 온도에서 THF, 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물에서 실시된다. 구조식 Id의 화합물의 산화는, R_3 가 황(S) 함유 그룹일 때, 상응하는 구조식 Id의 모노- 또는 디옥사이드(S(0)_m, 여기에서 m 은 1 또는 2) 화합물을 제공할 수 있다. 구조식 Ie 및 Ig의 화합물은 구조식 Ia의 화합물의 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 가수분해 반응은 RT와 환류 온도 사이에서, 보통 RT에서 메탄올(MeOH)과 같은 적절한 용매를 사용하여 수산화리튬 일수화물(LiOH·H₂O)과 같은 적절한 염기와 함께 수행된다. 구조식 If 및 Ih의 화합물은, 0°C 내지 실온의 불활성 분위기에서 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA) 및 촉매적 4-디메틸아미노페리딘(DMAP)과 같은 적절한 염기 및 THF와 같은 적절한 용매의 존재 중에, 구조식 Ie 및 Ig의 화합물과 적절한 아민(R_5R_6NH) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(EDCI·HCl)과 같은 적절한 커플링 시약의 커플링 반응으로부터 별개로 얻어진다. 구조식 Ib의 화합물 일부는, R_2 가 CH₂OCH₃일 때, 구조식 Ia의 화합물의 탈메틸화로부터 합성될 수 있다. 탈메틸화는 0°C 내지 RT에서 DCM과 같은 적절한 용매 중에 보론 트리브로마이드(BBr₃)를 사용하여 실시된다.

[0108]

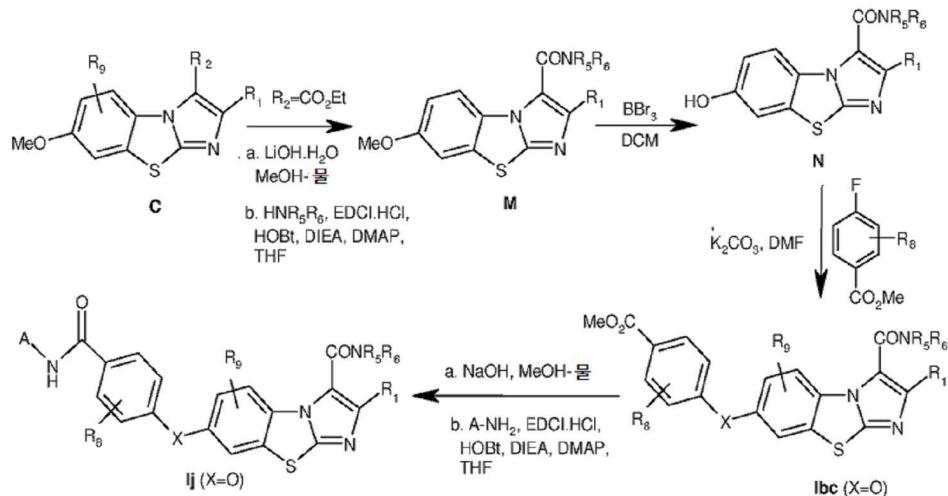
반응식-2 $Q = H$ 또는 NO_2

[0109]

구조식 Id의 화합물 또한 반응식 2에 나타낸 바와 같이 구조식 Ii의 카바메이트 또는 치환된 이소시아네이트(A-N=C=O) 중 하나로부터 합성된다. 구조식 Id의 화합물은 RT와 환류 온도 사이, 보통 환류 온도에서 DIEA와 같은 적절한 염기 및 툴루엔과 같은 적절한 용매의 존재 중에 구조식 Ii의 화합물 또는 구조식 Ii-1의 화합물 중 하나와 적절한 아민(A-NH₂)의 반응으로부터 제조될 수 있다. 구조식 Ii의 화합물은 0°C 내지 RT에서 피리딘과 같은 적절한 염기 및 THF와 같은 적절한 용매의 존재 중에 구조식 Iaa 또는 Iba의 화합물 중 하나와 폐닐 클로로포르메이트 또는 4-니트로페닐 클로로포르메이트와 같은 적절한 클로로포르메이트의 반응으로부터 합성된다. 구조식 Ii-1의 화합물은 중탄산나트륨과 같은 적절한 염기 및 EtOAc와 같은 적절한 용매의 존재 중에 구조식 Iaa 또는 Iba의 화합물 중 하나와 트리클로로에틸클로로포르메이트와 같은 적절한 클로로포르메이트의 반응으로부터 합성될 수 있다. 반면, 구조식 Iaa 또는 Iba의 화합물이 적절한 치환된 이소시아네이트(A-N=C=O; 여기에서 A는 위에 정의된 바와 같음)로 처리될 때는, 상승된 온도에서 THF 또는 툴루엔-DMF와 같은 적절한 용매의 존재 중에 상응하는 구조식 Id의 화합물이 수득된다. 치환된 이소시아네이트의 일부는 DMF를 용매로 사용하여 아지드화나트륨 및 트리에틸아민(TEA)의 존재 중에 치환된 카복실산과 에틸클로로포르메이트를 반응시키는 것에 의해 제조된다. 다른 방법에서, 치환된 이소시아네이트는 또한 0°C와 RT 사이의 온도에서 DCM을 용매로 사용하여 트리포스텐 및 TEA의 존재 중에 치환된 아민의 반응에 의해 제조된다.

[0111]

반응식-3



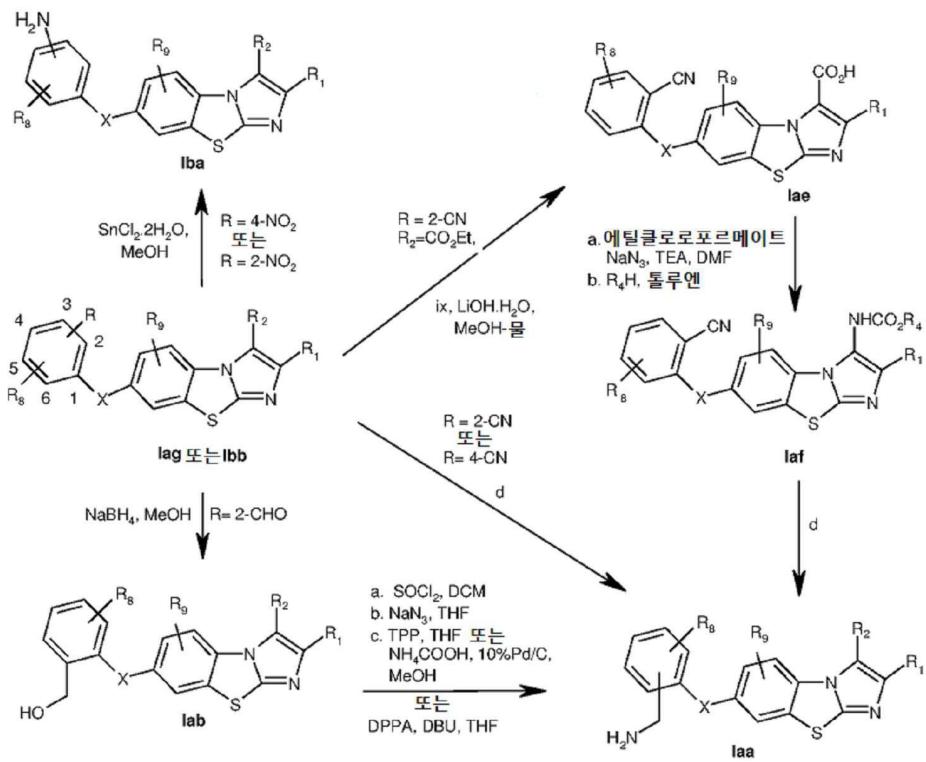
[0112]

[0113]

구조식 Ij 및 Ibc의 화합물(여기에서 X는 O)의 합성은 반응식 3에 나타낸다. 구조식 Ij의 화합물은 구조식 Ibc의 화합물로부터 2 단계로 합성된다. 구조식 Ibc의 화합물은 RT에서 수산화나트륨(NaOH) 수용액을 염기로 MeOH를 용매로서 사용하여 상응하는 산 유도체(Ibd)로 가수분해된다. 상응하는 산 유도체는 0°C 내지 실온의 불활성 분위기에서 THF와 같은 용매 중에 EDCI.HCl과 같은 적절한 커플링 시약과 DIEA 및 촉매적 DMAP와 같은 적절한 염기를 사용하여 적절한 치환된 아민(A-NH₂)과 커플링된다. 구조식 Ibc의 화합물은 상승된 온도에서 DMF를 용매로 사용하여 탄산칼륨(K₂CO₃) 또는 탄산나트륨과 같은 염기의 존재 중에 구조식-N의 화합물과 메틸 4-플루오로벤조에이트의 반응으로부터 제조된다. 구조식-N의 화합물은 0°C 내지 실온에서 DCM과 같은 비프로톤 용매 중에 BBBr₃를 사용한 구조식-M의 화합물의 탈메틸화로부터 합성된다. 구조식-M의 화합물은 수성 MeOH를 사용하여 수산화리튬 일수화물로 구조식-C의 화합물을 염기성 가수분해하여 제조된다. 또한, 가수분해된 산물은 0°C 내지 RT에서 THF와 같은 비프로톤 용매 중에 EDCI.HCl과 같은 적절한 커플링제와 DIEA 및 촉매적 DMAP와 같은 적절한 염기를 사용하여 적절한 치환된 아민(R₅R₆NH)과 커플링된다.

[0114]

반응식-4

d. $\text{BF}_3\cdot\text{O}(\text{Et})_2$, NaBH_4 , THF , 또는 보란- THF , THF , 또는 NaBH_4 , TFA , THF

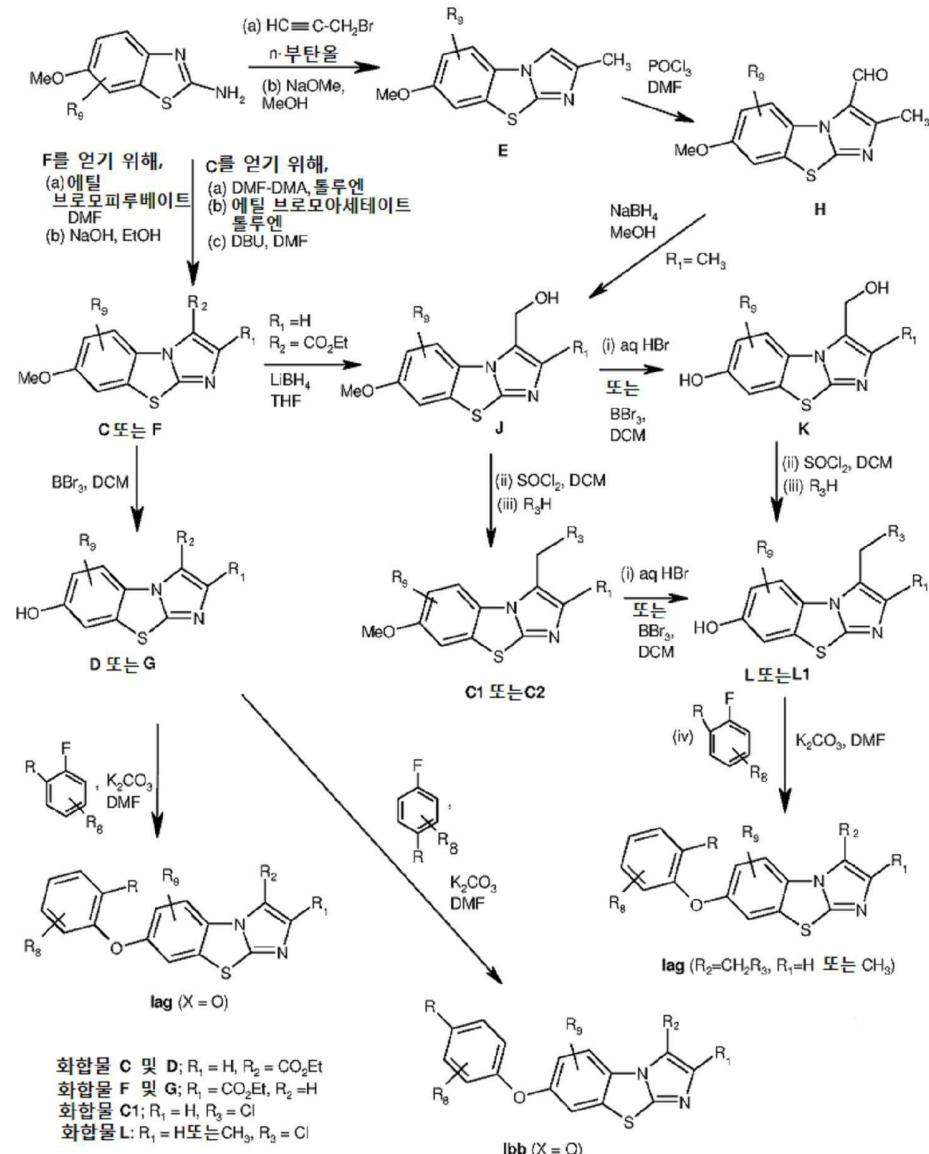
[0115]

[0116]

구조식 Iaa, Iab, Iac, Iad, Iae, Iaf 및 Iba의 몇 가지 화합물은 반응식 4에 나타낸 바와 같이 합성된다. 구조식 Iaa의 아미노벤질 화합물은 상이한 합성 방법론에 의해 제조된다. 첫 번째 방법에서는, 구조식 Iag의 화합물(여기에서 R은 위치-2에서 니트릴(CN) 그룹) 또는 구조식 Ibb의 화합물(여기에서 R은 위치-4에서 니트릴(CN) 그룹)은 실온 내지 환류 온도에서 THF와 같은 비프로톤 용매 중에 소듐 보로하이드라이드, 보론 트리플루오라이드-에테레이트 또는 보란-THF 또는 소듐 보로하이드라이드, 트리플루오로아세트산(TFA)을 사용한 환원으로 각각 구조식 Iaa의 2- 또는 4- 벤질 아미노 화합물을 제공한다. 두 번째 방법에서, 구조식 Iag의 화합물(여기에서 R은 위치-2에서 알데하이드(CHO) 그룹)은 0°C 내지 실온에서 MeOH 와 같은 프로톤 용매 중에 소듐 보로하이드라이드에 의해 구조식 Iab의 화합물로 환원된다. 추가로, 0°C 내지 실온에서 THF와 같은 비프로톤 용매 중 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)의 존재 중에 구조식 Iab의 화합물과 디페닐포스포릴 아자이드(DPPA)의 반응으로, 상응하는 구조식 Iaa의 2-벤질 아미노 화합물을 제공한다. 세 번째 방법에서, 구조식 Iab의 화합물은 실온에서 염화메틸렌과 같은 비프로톤 용매에서 염화티오닐과 같은 적절한 염소화제로 염소화되어 상응하는 클로로 유도체 Iac를 제공하고, 압력 하에서 암모니아 처리 후 각각의 구조식 Iaa의 2-벤질 아미노 화합물을 제공한다. 네 번째 방법론에서, 클로로 유도체 Iac는 용매 DMF에서 아지드화나트륨과 반응하여 각각의 아지드 유도체 Iad를 제공하고, 이는 수성 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에 트리페닐포스핀(TPP)에 의해 각각의 구조식 Iaa의 2-벤질 아미노 화합물로 전환된다. 구조식 Iag의 화합물(여기에서 R은 위치-2에서 CN 그룹이고 R_2 는 CO_2Et 그룹)은 RT에서 수성 MeOH 중에 수산화리튬 일수화물에 의해 가수분해되어 구조식 Iae의 상응하는 산 화합물을 생성한다. 구조식 Iae의 화합물은 DMF 용매에서 아지드화나트륨 및 TEA의 존재 중에 에틸클로로포르메이트와 같은 알킬 클로로포르메이트를 사용하여 구조식 Iaf의 화합물로 전환된 다음, 툴루엔 중에 적절한 R_4H 로 처리된다. 구조식 Iaf의 화합물의 니트릴 그룹은 환류 온도에서 THF 용매 중에 소듐 보로하이드라이드, 보론 트리플루오라이드-에테레이트를 사용하여 환원되어 상응하는 구조식 Iaa의 2-벤질 아미노 화합물을 얻는다. 반면, 구조식 Iba의 4-아미노 또는 2-아미노 화합물은 각각 구조식 Ibb 및 Iag의 화합물로부터 제조된다. R이 각각 구조식 Iag 및 Ibb의 화합물의 위치-2 또는 위치-4에서 니트로(NO_2) 그룹일 때, 이는 MeOH 와 같은 알콜성 용매에서 염화제1주석과 같은 환원제에 의한 환원을 받아 상응하는 구조식 Iba의 4-아미노 또는 2-아미노 화합물을 제공한다. 또한, 다양한 다른 R 기능기가 합성될 수 있음은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 이해된다.

[0117]

반응식-5



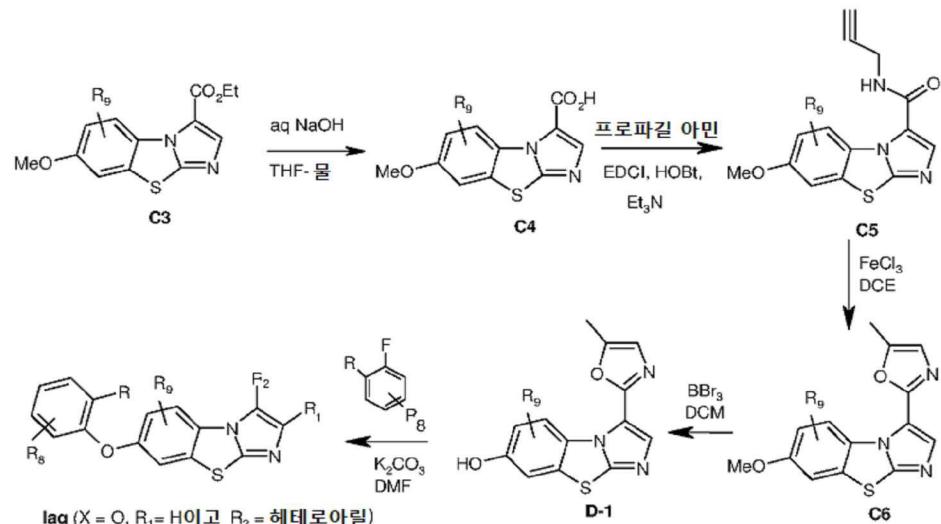
[0118]

[0119]

다양한 구조식 Iag 및 Ibb의 화합물(여기에서 X는 0)은 반응식 5에 나타낸 바와 같이 합성된다. 구조식 Iag의 화합물 일부는 실온 내지 100°C 에서 DMF 용매 중에 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 중에, 구조식-D의 화합물 또는 구조식-G의 화합물 중 하나와 치환 또는 비치환된 2-플루오로벤즈알데하이드 또는 2-플루오로벤조니트릴과 같은 적절한 2-플루오로페닐 화합물과의 반응으로부터 별개로 제조된다. 유사한 공정을 사용하여, 구조식 Ibb의 화합물은 구조식-D 또는 G의 화합물을 치환 또는 비치환된 4-플루오로니트로벤젠과 같은 적절한 4-플루오로페닐 화합물로 처리하여 별개로 합성된다. 구조식-C 또는 F의 화합물을 별개로 DCM과 같은 비프로톤 용매 중에 보론 트리브로마이드와 같은 탈메틸화제로 탈메틸화시켜 각각 구조식-D 또는 G의 화합물을 수득한다. 구조식-C의 화합물은 툴루엔 용매 중 치환 또는 비치환된 2-아미노-6-메톡시벤조티아졸과 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (DMF-DMA)의 반응에 이어, 상승된 온도에서 에틸브로모아세테이트로 4급화하고 최종적으로 실온에서 DMF와 같은 용매 중에 DBU를 사용한 고리화로부터 합성된다. 한편, 구조식-F의 화합물은 DMF와 같은 비프로톤 용매 중에 치환 또는 비치환된 2-아미노-6-메톡시벤조티아졸과 에틸 브로모피루베이트의 반응에 이어, 메탄올 및 에탄올과 같은 알콜성 용매 중에 수산화나트륨으로 처리하는 것으로부터 합성된다. 구조식 Iag의 화합물 중 일부(여기에서 R_2 는 CH_2R_3)는 구조식-L의 화합물로부터 2 단계로 제조된다. 첫 번째 단계에서, 구조식-L의 화합물은 DMF와 같은 적절한 용매 중에 적절한 R_3H 로 처리되어 실온에서 상응하는 유도체(구조식-L1의 화합물)를 제공하는데, 여기에서 R_2 는 CH_2R_3 이다. R_3H 가 알콜인 경우, 시약(R_3H)은 또한 용매로서 작용할 수 있다. 반응은 실온 내지 환류 온도에서 행하여진다. 실온 내지 100°C 에서 DMF 용매 중 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 중에 이 구조식-L1의 중간체 화합물과 치환 또는 비치환된 2-플루오로벤즈알데하이드 또는 2-플루오로벤조니트릴과 같은 적절한 2-플루

오로페닐 화합물의 추가 반응은 각각의 구조식 Iag의 화합물을 제공한다. 구조식-L의 화합물은 실온에서 DCM과 같은 비프로톤 용매 중에 염화티오닐과 같은 염소화제를 사용한 구조식-K의 화합물의 염소화로부터 얻어진다. DCM과 같은 비프로톤 용매 중에 보론 트리브로마이드와 같은 탈메틸화제를 사용한 구조식-J의 화합물의 탈메틸화로 구조식-K의 화합물을 얻는다. $R_1=CH_3$ 일 때 구조식-J의 화합물은 실온에서 MeOH와 같은 프로톤 용매 중에 소듐 보로하이드라이드와 같은 금속 하이드라이드를 사용한 구조식-H의 화합물의 환원으로부터 합성된다. DMF 중 $POCl_3$ 과 같은 적절한 포르밀화제에 의한 구조식-E의 화합물의 포르밀화는 구조식-H의 화합물을 생성한다. 구조식-E의 화합물은 DMF 용매 중 치환 또는 비치환된 2-아미노-6-메톡시벤조티아졸을 프로파길 브로마이드로 처리한 다음, MeOH과 같은 알콜성 용매 중 소듐 메톡사이드와 같은 소듐 알콕사이드로 반응시켜 얻어진다. 구조식-J의 화합물은, 리튬 보로하이드라이드와 같은 적절한 환원제 및 THF와 같은 적절한 용매를 사용하여, R_1 이 H이고 R_2 가 CO_2Et 일 때 구조식-C의 화합물의 환원으로부터 합성된다. 구조식 Iag의 화합물 중 일부(여기에서 R_2 는 CH_2R_3)는 또한 구조식-J의 화합물(여기에서 R_1 은 H)로부터 제조된다. 구조식-J의 화합물의 염소화는 구조식-C1의 화합물을 생성하는데, 이는 구조식-K의 화합물로부터 각각 구조식-L 및 구조식-L1의 화합물의 제조에 사용된 것과 유사한 조건을 사용하여 R_3H 로 처리되어 상응하는 유도체 C2를 제공한다. 구조식-J의 화합물로부터 구조식-K의 화합물의 제조에서 사용된 것과 유사한 조건을 사용한 구조식-C2의 화합물의 탈메틸화는 상응하는 폐놀 유도체 L1을 제공한다.

[0120]

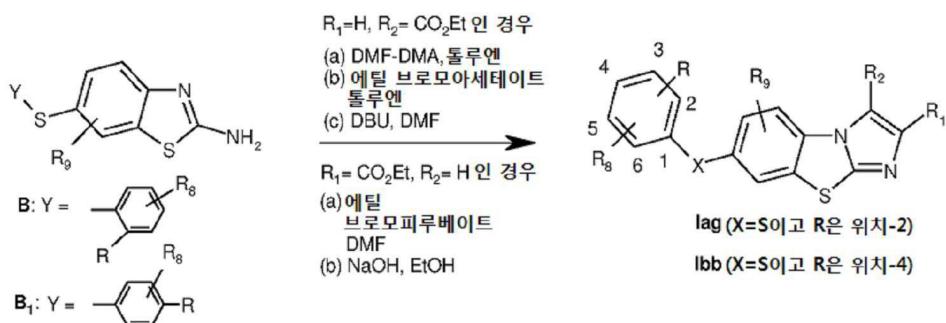
반응식-5a

[0121]

[0122]

구조식 Iag의 화합물 중 일부(여기에서 X는 O이고 R_2 는 헤테로아릴)는 반응식 5a에 나타낸 바와 같이 합성된다. 구조식 Iag의 화합물은 반응식 5에 나타낸 바와 같이, 구조식 Iag의 화합물(여기에서 X = O)에서 논의된 것과 유사한 조건을 사용하여 구조식-D-1의 화합물의 반응으로부터 제조된다. 반응식 5에서 구조식-D의 화합물에 대하여 논의된 것과 유사한 조건을 사용한 구조식-C6의 화합물의 탈메틸화는 구조식-D-1의 화합물을 생성한다. 구조식-C4의 화합물은 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 중에 EDCI 및 HOBT와 같은 적절한 커플링 시약을 사용하여 프로파길 아민과 커플링시켜 구조식-C5의 화합물을 제공하는데, 이는 Organic Letters, 2012, 14, 4478-4481에 기술된 것과 유사한 조건을 사용하여 구조식-C6의 화합물로 전환된다. 구조식-C3의 화합물의 염기 성 가수분해는 구조식-C4의 화합물을 생성한다.

[0123]

반응식 6:

[0124]

[0125]

구조식 Iag 또는 Ibb의 다양한 화합물(여기에서 X는 S)은 반응식 6에 나타낸 바와 같이 합성된다. R_1 이 H 이고 R_2 가 CO_2Et 일 때 구조식 Iag 및 Ibb의 화합물은 각각 치환 또는 비치환된 2-아미노-6-티오페녹시벤조티아졸 B 및 B_1 으로부터 얻어진다. 구조식-B 또는 B_1 의 화합물은 별개로 톨루엔 용매에서 N,N -디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (DMF-DMA)로 처리된 다음, 상승된 온도에서 에틸 브로모아세테이트로 4급화되고 최종적으로 실온에서 DMF와 같은 비프로톤 용매 중에 DBU를 사용하여 고리화된다. R_1 이 CO_2Et 이고 R_2 가 H 일 때 구조식 Iag 및 Ibb의 화합물은 각각 치환 또는 비치환된 2-아미노-6-티오페녹시벤조티아졸 B 및 B_1 으로부터 얻어진다. 여기에서, 구조식-B 또는 B_1 의 화합물은 별개로 DMF와 같은 비프로톤 용매 중에 에틸 브로모파리베이트로 처리된 다음, 메탄올 및 에탄올과 같은 알콜성 용매에서 수산화나트륨으로 처리된다.

[0126]

본원에서 위에 주어진 반응식 1 내지 6은 본 발명의 화합물의 일반적인 제조 방법을 제공한다. 당업자는 요망되는 구조식 (I)에 따른 화합물을 제조하기 위해 출발 물질에서 R , A , R_8 및 R_9 등과 같은 다양한 그룹을 적절히 치환하는 것을 인식할 것이다. 주어진 반응식의 대안으로서, 당업자는 상업적으로 입수 가능하거나 용이하게 제조될 수 있는 적절한 출발 물질로부터 통상적인 합성 유기 기법을 사용하여 본 발명에 따른 화합물을 용이하게 합성할 것이다.

[0127]

본 발명의 화합물은 키랄 중심을 갖고, 라세미체, 라세미 혼합물로서, 그리고 각각의 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로서 존재할 수 있어, 모든 이성체 형태는 본 발명에 포함된다. 따라서, 화합물이 키랄일 경우, 실질적으로 다른 것이 없는 분리된 거울상이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함되고; 두 거울상이성질체의 모든 혼합물이 추가로 포함된다.

[0128]

본 발명의 신규 화합물은 본원에서 위에 기술된 것과 같은 반응식의 공정에 따라 적절한 물질을 사용하여 제조되었으며 다음 특정 실시예에 의해 추가로 예시된다. 실시예는 제시되는 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되거나 해석되지 않는다.

[0129]

본 명세서에서 일부 일반적인 용어는 본원에서 아래 정의되는 이들의 알려진 의도된 의미로 사용된다:

RT	실온
RM	반응 혼합물
DCM	디클로로메탄
DCE	디클로로에탄
DMF	디메틸포름아미드
THF	테트라하이드로푸란
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
TEA	트리에틸아민
DBU	1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔
TPP	트리페닐포스핀
DMF-DMA	N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈
TFA	트리클루오로아세트산
DPPA	디페닐포스포릴 아지드
EtOAc	에틸 아세테이트
ESMS	전기방사 질량 분석계
ESI	전기방사 이온화
APCI	대기압 화학적 이온화
μM	마이크로몰
nM	나노몰

[0130]

TS	담배 연기
COPD	만성 폐색성 폐 질환
BALF	기관지폐포 세척액
Mg	밀리그램
PBS	인산염 완충 식염수
NA	해당 없음
SEM	표준 오차 평균
LPS	리포풀리사카라이드
PFT	폐 기능 시험
FRC	기능적 잔기 용량
RV	잔기량
IC	흡기 용량
TLC	총 폐활량
RL	총 폐 저항
APC	알로피코시아닌
ATF2	활성화 전사 인자 2

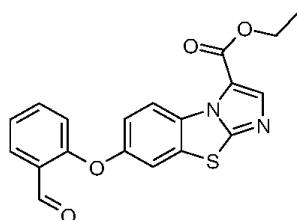
[0131]

[0132] 본 발명에 따라 제조된 화합물의 질량은 APCI 이온화 기법(전기 방사 화학적 이온화 프로브)을 사용한 싱글 4중 극 질량 분석계(Water ZQ 2000 기기) 또는 ESI 또는 APCI를 사용한 Finnigan LXQ, 열 기기 기법을 사용하여 측정된다.

[0133]

실시예:

[0134]

실시예 1: 에틸 7-(2-포르밀페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 51)

[0135]

[0136]

통상적인 O-탈메틸화 방법, 예를 들어 BBr_3/DCM 을 사용하여 에틸 7-메톡시이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(US6191124)를 탈메틸화하여 에틸 7-하이드록시이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 화합물을 제공하였다.

[0137]

DMF(600 mL) 중 에틸 7-하이드록시이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(85 gm, 320 mmol)의 교반 용액으로 탄산칼륨(132 gm, 960 mmol) 및 2-플루오로벤즈알데하이드(44.2 gm, 350 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물(RM)을 100-105°C에서 20-24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 낮추고 혼탁된 고체를 여과하고 DMF로 세척하였다. 모액(ML)을 물에 따르고 pH를 6.0-6.5로 조정하였다. 분리된 고체를 여과하여, 물로 세척하고 건조하여 최종적으로 고체를 메탄올(300 mL) 중에서 실온(RT)으로 2-3 시간 동안 교반하였다. 교반된 고체를 여과하고 진공 하에서 건조하여 80.0 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

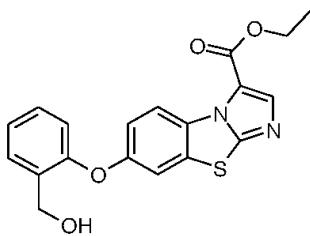
[0138]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.40 (1H, s), 8.96 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.30-7.43 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.38 (2H, q), 1.36 (3H, t)

[0139]

ESMS: 367.30

[0140] 실시예 2: 에틸 7-[2-(하이드록시메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 52)



[0141]

[0142] 메탄올(600 mL) 중 화합물 에틸 7-(2-포르밀페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(80 gm, 218 mmol)의 교반 용액으로, 소듐 보로하이드라이드(24 gm, 655 mmol)를 0°C에서 소량씩 첨가하고 실온에서 10-12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 하에 60°C에서 제거하고 물(500 mL)로 희석하고 둑은 HCl로 pH를 5.0-6.0으로 조정하였다. 분리된 고체를 여과하고 물 및 최종적으로 10% EtOAc/헥산으로 세척하고 진공 하에 60°C에서 건조하여 표제 화합물(80 gm)을 백색 고체로서 얻었다.

[0143]

산물은 트랜스 에스테르화로 인해 메틸 에스테르 유도체를 또한 포함할 수 있다. 그러나, 에탄올을 용매로 사용하여 반응을 수행할 때에는 에틸 에스테르만이 얻어진다.

[0144]

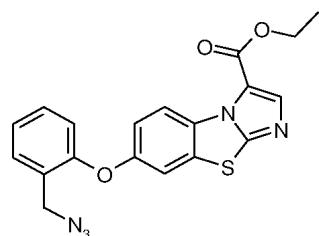
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.21-7.32 (3H, m), 6.94 (1H, d), 5.19 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.38 (2H, q), 1.35 (3H, t)

[0145]

ESMS: 369.32

[0146]

실시예 3: 에틸 7-[2-(아지도메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 54)

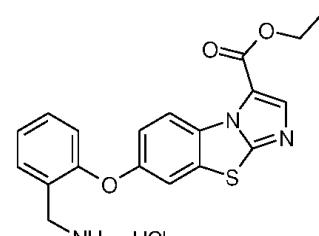


[0147]

[0148] DCM(300 mL) 중 화합물 에틸 7-[2-(하이드록시메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(80 gm, 217 mmol)의 교반 용액으로, 염화티오닐(51 gm, 434 mmol)을 0-5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6-8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 60°C에서 농축 건조하여 에틸 7-[2-(클로로메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 53)을 제공하였다. 고체를 DMF(400 mL) 중에 혼탁시키고 0-5°C에서 교반하였다. 아지도화나트륨(42 gm, 650 mmol)을 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10-12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 따르고 에틸아세테이트(300x2)로 추출하였다. 분리된 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 60°C에서 증발시켜 80 gm의 표제 화합물을 얻었다.

[0149]

실시예 4: 에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염(화합물 55)



[0150]

[0151] THF(400 mL) 중 화합물 에틸 7-[2-(아지도메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(80 gm, 203 mmol)의 교반 용액으로, 트리페닐포스핀(80 gm, 305 mmol)을 0-5°C에서 물(100 mL)와 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10-12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 60°C에서 증발시키고, 추가로 물(~200

mL)로 희석하여 에틸아세테이트(500 mLx2)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 60°C에서 농축 건조하여 조(crude) 화합물을 얻었다. 이 조 화합물을 THF(800 mL)에 용해시키고 실온에서 2 시간에 걸쳐 HCl 가스로 퍼지시켰다. 이와 같이 얻어진 고체를 여과하고, 에틸아세테이트(500 mL) 및 헥산(500 mL)으로 세척하여 55 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

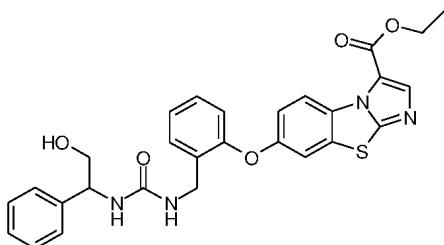
[0152] 에틸 7-[2-(아지도메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 54)가 메틸 에스테르와 함께 사용될 경우 산물은 메틸 에스테르 유도체를 또한 포함할 수 있다.

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.96 (1H, d), 8.51 (2H, bs), 8.07 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.36-7.42 (2H, m), 7.25 (1H, t), 6.93 (1H, d) 4.38 (2H, q), 4.09-4.10 (2H, m), 1.35 (3H, t)

[0154] ESMS: 368.04

[0155] 화합물 55는 또한 문헌에 알려진 바와 같이 표준 공정을 사용하여, THF-H₂O 중 DPPA, DBU 및 TPP를 사용하여, 에틸 7-[2-(하이드록시메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 52)로부터 합성된다.

[0156] 실시예 5: 에틸 7-[2-{{(2-하이드록시-1-페닐에틸)카바모일}아미노}메틸]페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 42)



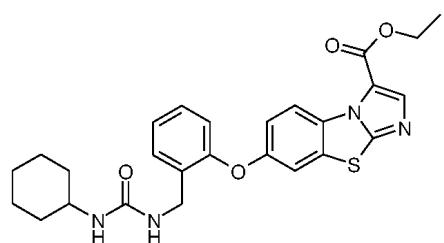
[0157]

[0158] THF(20 mL) 및 피리дин(0.260 g, 3.27 mmol) 중 에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염(1 g, 2.72 mmol)의 교반 용액으로, 4-나트로페닐 카보노클로리데이트(0.66 g, 3.27 mmol)를 0-5 °C 주위에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4-6 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 60 °C에서 증발시켰다. 생성된 카바메이트 유도체(0.3 g, 0.56 mmol)를 틀루엔(20 mL) 중에 혼탁시켰다. 여기에 (R)-페닐 글리시놀(0.0078 g, 0.56 mmol) 및 DIEA(0.150 g, 1.12 mmol)를 첨가하고 4-6 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 따라서 에틸아세테이트(10 mLx2)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 60°C에서 증발시켜 조 화합물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.110 g을 고체로서 얻었다.

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.90 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.71 (1H, bs), 7.36 (1H, d), 7.16-7.30 (7H, m), 6.94 (1H, d), 6.53 (1H, d), 6.46 (1H, t), 4.87 (1H, t), 4.65-4.66 (1H, q), 4.37 (2H, q), 4.23 (2H, d), 3.54 (2H, m), 1.35 (3H, t)

[0160] ESMS: 531.45

[0161] 실시예 6: 에틸 7-(2-{{(사이클로헥실카바모일)아미노}메틸}페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 46)



[0162]

[0163] THF(20 mL) 중 에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염(0.7 g, 1.9 mmol)의 교반 용액으로, 이소시아네이토사이클로헥산(0.8 g, 6.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18-

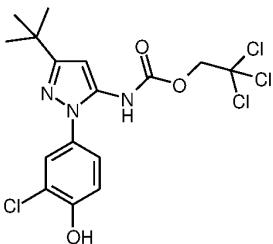
20 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 용매를 진공 하에 60°C에서 증발시키고, 점성체에 냉수를 따라 에틸아세테이트(10 mLx2)로 추출하고 유기층을 증발시켜 조 화합물을 얻었다. 물체를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.05 gm의 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.26 (1H, 용매 신호와 병합), 7.09-7.21 (3H, m), 6.90 (1H, d), 4.73 (1H, t), 4.38-4.43 (4H, m), 4.26 (1H, d), 3.42 (1H, m), 1.85-1.87 (2H, m), 1.54-1.57 (1H, 물 신호와 병합), 1.43 (3H, t), 1.23-1.32 (3H, m), 0.99-1.14 (4H, m)

[0165] ESMS: 493.33

[0166] 실시예 7: 에틸 7-{2-[(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 25)

[0167] 단계 1: 2,2,2-트리클로로에틸 [3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(중간체 1)



[0168]

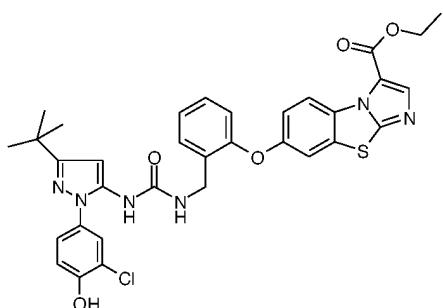
[0169] 에틸아세테이트(1500 mL) 및 2N 중탄산나트륨 수용액(500 mL) 중 4-(5-아미노-3-tert-부틸-1H-피라졸-1-일)-2-클로로페놀(60 gm, 225.5 mmol)의 교반 용액으로, 트리클로로에틸클로로포르메이트(119.32 gm, 563.90 mmol)를 실온에서 첨가하고 실온에서 반응 완결까지 교반하였다. 에틸아세테이트 층을 분리시켜 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 60°C에서 증발시켜 조 화합물을 얻었다. 조 화합물을 헥산(100 mL) 중에 혼탁시켜 0-5°C에서 교반하고, 이와 같이 나타난 고체를 여과하고 건조하여 85 gm의 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[0170] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (1H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 7.03 (1H, d), 6.70 (1H, bs), 6.39 (2H, bs), 4.81 (2H, s), 1.34 (9H, s)

[0171] ESMS: 442.24/444.21

[0172] 중간체 1에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여, 2,2,2-트리클로로에틸 [3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(중간체 2), 2,2,2-트리클로로에틸 [3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(중간체 3) 및 2,2,2-트리클로로에틸 [3-tert-부틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(중간체 4)를 상응하는 아미노피라졸 화합물로부터 합성한다.

[0173] 단계 2: 에틸 7-{2-[(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 25)



[0174]

[0175] THF(600 mL) 중 에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 염산염(화합물 55)(55 gm, 136 mmol)의 교반 용액으로, N,N-디이소프로필에틸아민(70.33 gm, 545 mmol) 및 중간체 1(60 gm, 136 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 8-12 시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에 60°C에서 증발시키고, 점성체에 냉수를 붓고 HCl을 사용하여 pH를 4-5로 조정하였다. 이와 같이 얻어진 고체를 여과하고 헥산(500 mL)

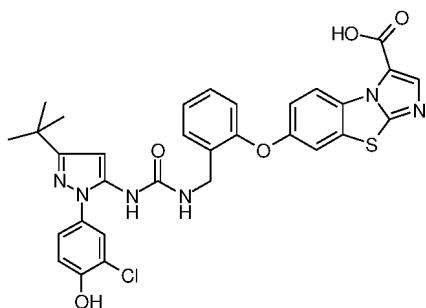
L)으로 세척하고, 진공 하에 건조하고 EtOAc를 사용하여 결정화시켜 72 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.29-7.31 (2H, m), 7.17-7.24 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.94-6.96 (1H, m), 6.89 (1H, t), 6.15 (1H, s) 4.37 (2H, q), 4.27 (2H, d), 1.35 (3H, t), 1.21 (9H, s)

[0177] ESMS: 656.74/657.98

[0178] 화합물 55가 메틸 에스테르와 함께 사용될 경우 산물은 메틸 에스테르 유도체를 또한 포함할 수 있다.

[0179] 실시예 8: 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-파라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산 (화합물 19)



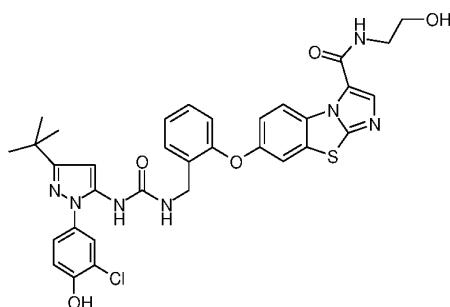
[0180]

[0181] MeOH(10 mL) 중 에틸 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-파라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(0.2 gm, 0.3 mmol)의 교반 용액으로, 수산화리튬 일수화물(0.063 gm, 1.51 mmol)을 물(2 mL)에 용해시켜 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2-4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 냉수를 붓고, 산성화하여 교반하였다. 이와 같이 얻어진 고체를 여과하고 건조하여 0.080 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.21 (1H, bs), 10.50 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.29-7.30 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.89-6.95 (2H, m), 6.15 (1H, s), 4.27 (2H, d), 1.21 (9H, s)

[0183] ESMS: 631.50/633.42

[0184] 실시예 9: 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-파라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복사미드(화합물 20)



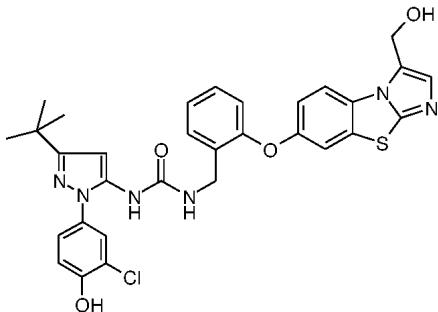
[0185]

[0186] THF(20 mL) 중 7-{2-[({[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-파라졸-5-일]카바모일}아미노)메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산(0.8 gm, 1.26 mmol)의 교반 용액으로, N,N-디이소프로필에틸아민(0.49 gm, 3.8 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(0.342 gm, 2.56 mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노)프로필카보디이미드 염산염(0.486 gm, 2.65 mmol)을 0-5°C에서 첨가하고 교반을 45 분 동안 계속하였다. 에탄올아민(0.152 gm, 2.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20-24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 냉수를 붓고 pH 4-5로 산성화하고 교반하였다. 에틸아세테이트(10 mLx2)로 추출하고 유기층을 중발시켜 조 화합물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 0.1 gm 표제 화합물을 얻었다.

[0187] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.53 (1H, s), 8.94 (1H, d), 8.53 (1H, t), 8.18 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.29 (2H, bs), 7.16-7.23 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.91-6.93 (2H, m), 6.17 (1H, s), 4.78 (1H, t), 4.28 (2H, d), 3.54-3.55 (2H, m), 3.33 (2H, 물의 신호 아래 숨겨짐), 1.22 (9H, s)

[0188] ESMS: 674.62/676.45

[0189] 실시예 10: 1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아(화합물 22)



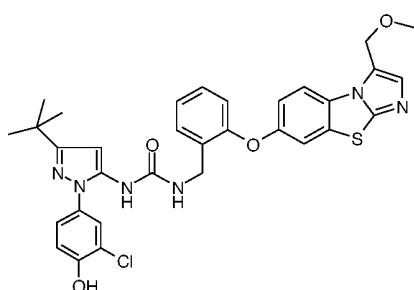
[0190]

[0191] THF(400 mL) 중 에틸 7-{2-[(3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일)카바모일]아미노}메틸]페녹시}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(40 gm, 60.69 mmol)의 교반 용액으로, 리튬 보로하이드라이드(4.2 gm, 182 mmol)를 0-5°C에서 소량씩 첨가하고 반응 혼합물을 4-5 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물에 물을 붓고 아세트산(50 mL) 중 33% HBr을 사용하여 산성화하고 60-65°C에서 4-5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석하여 EtOAc(250 mLx2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 60°C에서 증발시켰다. 이와 같이 얻어진 고체를 EtOAc (150 mL)에 혼탁시키고 교반 및 여과하여 27 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.14-7.30 (6H, m), 7.06 (1H, d), 6.94 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.21 (1H, s), 5.52 (1H, bs), 4.81 (2H, s), 4.30 (2H, d), 1.23 (9H, s)

[0193] ESMS: 615.08/617.08

[0194] 실시예 11: 1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(메톡시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아 (화합물 31)



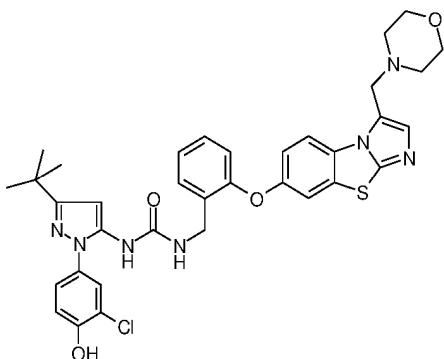
[0195]

[0196] DCM(100 mL) 및 클로로포름(10 mL)의 혼합물 중 1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아(10 gm, 16 mmol)의 교반 용액으로, 염화티오닐(9.5 mL)을 5-10°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 냉각 하에 교반한 다음 실온에서 2-4 시간 동안 교반하였다. 염화티오닐을 진공 하에 50°C에서 증발시켜 1-[3-tert-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-페라졸-5-일]-3-(2-{[3-(클로로메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)(화합물 57)을 얻었다. 여기에, 메탄올(60 mL)을 냉각 하에 첨가하고 다음에 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 혼탁된 고체를 열 여과하고 추가로 메탄올로 세척하고 진공 하에 잘 건조하여 8 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.49 (1H, bs), 8.20 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.27-7.30 (3H, m), 7.14-7.23 (3H, m), 7.05 (1H, d), 6.90-6.92 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.30 (3H, 물 신호와 부분적으로 병합됨), 1.23 (9H, s)

[0198] ESMS: 629.62/630.45

[0199] 실시예 12: 1-[3-*tert*-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(모르폴린-4-일메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아(화합물 35)



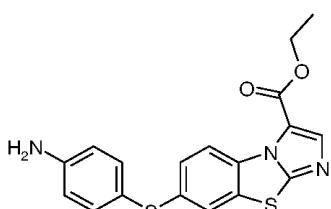
[0200]

[0201] DCM(50 mL) 및 클로로포름(5 mL)의 혼합물 중 1-[3-*tert*-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(하이드록시메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)우레아(5 gm, 8.1 mmol)의 교반 용액으로 염화티오닐(1.75 mL)을 5-10°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 냉각 하에 교반한 다음 실온에서 2-4 시간 동안 교반하였다. 염화티오닐을 전공 하에 50°C에서 증발시켜 1-[3-*tert*-부틸-1-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸-5-일]-3-(2-{[3-(클로로메틸)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-7-일]옥시}벤질)(화합물 57)을 얻었다. 여기에 DMF(50 mL) 및 모르폴린(7.04 gm, 81 mmol)을 냉각(5-10°C) 하에 첨가하고 다음에 반응 혼합물을 실온에서 2-4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 냉수를 붓고 교반하고, 고체를 여과하고 건조하여 조화합물을 얻고, 이를 염화메틸렌에서 결정화시켜 ~3 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.65 (1H, bs), 7.40 (1H, bs), 7.28-7.30 (2H, m), 7.03-7.24 (5H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.28 (2H, d), 3.79 (2H, s), 3.52 (4H, s), 2.44 (4H, 용매 신호와 부분적으로 병합됨) 1.22 (9H, s)

[0203] ESMS: 686.50/688.45

[0204] 실시예 13: 에틸 7-[(4-아미노페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 59)



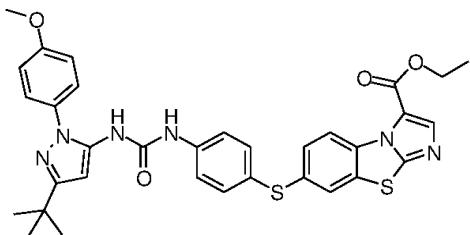
[0205]

[0206] 메탄올(20 mL) 중 에틸 7-[(4-나트로페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(1.2 gm, 3 mmol)(화합물 58)의 교반 용액으로, 염화제1주석 이수화물(2.7 gm, 12 mmol)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 4-5 시간 동안 환류시켰다. 용매를 전공 하에 60°C에서 증발시키고, 물로 추가 희석하고, 염기성으로 하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조하고 전공 하에 농축 건조하여 0.9 gm 표제 화합물을 얻었다.

[0207] 화합물 58은 Journal of Current Pharmaceutical Research, 2010, 3(1), 13에 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 4-[(4-나트로페닐)설파닐]아닐린으로부터 합성하여 상용하는 벤조티아졸 화합물을 얻고, 이를 US6191124에 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 고리화하였다.

[0208] 실시예 14: 에틸 7-{{[4-({[3-*tert*-부틸-1-(4-페록시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐}이미다

조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 60)

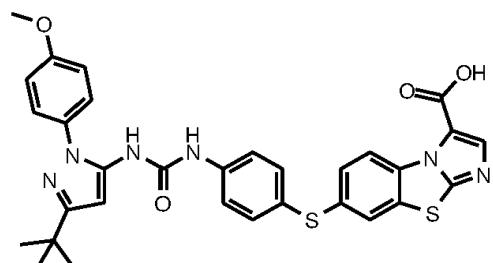


[0209]

[0210] 화합물 60은 실시예 7에서 화합물 25의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 7-[(4-아미노페닐)설파닐]이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트와 중간체 3의 반응으로부터 합성하였다.

[0211]

실시예 15: 7-{[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일} 아미노)페닐]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실산(화합물 10)



[0212]

[0213] 화합물 10은 실시예 8에서 화합물 19의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 7-{[4-({[3-tert-부틸-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페닐]설파닐}이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트의 가수분해로부터 합성하였다.

[0214]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.40 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55 (1H, s), 7.93-7.96 (2H, m), 7.39-7.57 (8H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 6.35 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)

[0215]

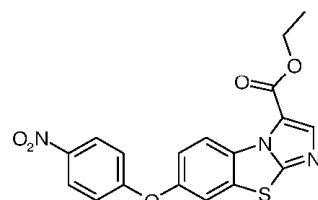
ESMS: 613.16

[0216]

실시예 16: 에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 62)

[0217]

단계 1: 에틸 7-(4-니트로페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 61)

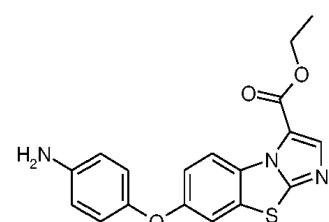


[0218]

[0219] 화합물 61은 실시예 1에서 화합물 51의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 7-하이드록시이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트와 4-니트로 플루오로벤젠으로부터 합성하였다.

[0220]

단계 2: 에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 62)

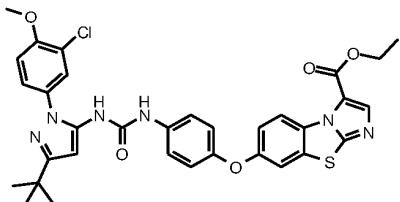


[0221]

[0222] 화합물 62는 실시예 13에서 화합물 59의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 7-(4-니트로

페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트의 환원으로부터 합성하였다.

[0223] 실시예 17: 에틸 7-[4-({[3-*tert*-부틸-1-(3-클로로-4-페닐)-1H-피라졸-5-일]카바모일}아미노)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트 (화합물 5)



[0224]

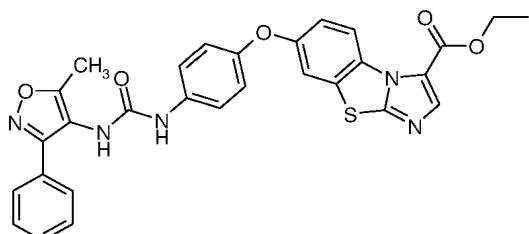
[0225] 화합물 5는 실시예 7에서 화합물 25의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 공정을 사용하여 에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트와 중간체 2의 반응으로부터 합성하였다

[0226] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 9.06 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.31-7.34 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.16 (1H, dd), 7.01 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.43 (2H, q), 3.88 (3H, s), 1.45 (3H t), 1.31 (9H, s)

[0227]

ESMS: 657.45/659.37

[0228] 실시예 18: 에틸 7-(4-{{(5-메틸-3-페닐-1,2-옥사졸-4-일)카바모일}아미노}페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 43)



[0229]

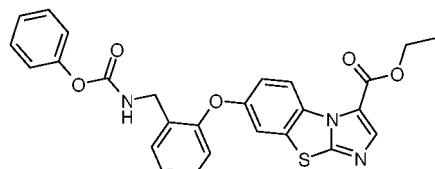
[0230] 툴루엔(15 mL) 중 에틸 7-(4-아미노페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(0.75 gm, 2.14 mmol)의 교반 용액으로, 4-아이소시아네이토-5-메틸-3-페닐-1,2-옥사졸(0.5 gm, 2.5 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 4-6 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물에 냉수를 붓고, 에틸아세테이트로 추출하여 조화합물을 얻고, 이를 디이소프로필에테르를 사용한 용매 처리에 의해 정제한 다음 건조하여 0.5 gm의 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.71-7.76 (3H, m), 7.47-7.52 (5H, m), 7.23 (1H, dd), 7.02 (2H, d), 4.36 (2H, q), 2.37 (3H, s), 1.35 (3H, t)

[0232]

ESMS: 554.25

[0233] 실시예 19: 에틸 7-(2-{{(페녹시카보닐)아미노}메틸}페녹시)이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 80)

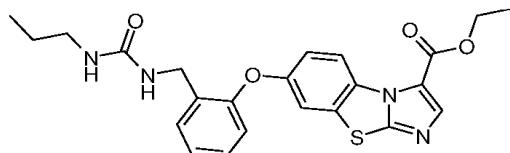


[0234]

[0235] THF(10 mL) 중 에틸 7-[2-(아미노메틸)페녹시]이미다조[2,1-*b*][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(1 gm, 2.72 mmol)(화합물 55)의 교반 용액으로, DIEA(0.7 gm, 5.44 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 이 냉각된 반응 혼합물로 페닐클로로포르메이트(0.42 gm, 2.72 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 대략 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조하

고 진공 하에 농축 건조하여 1.2 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0236] 실시예 20: 에틸 7-(2-[(프로필카바모일)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(화합물 68)



[0237]

[0238] 톨루엔(10 mL) 중 에틸 7-(2-[(페녹시카보닐)아미노]메틸)페녹시)이미다조[2,1-b][1,3]벤조티아졸-3-카복실레이트(0.5 gm, 1.02 mmol)(화합물 80)의 교반 용액으로, DIEA(0.26 gm, 2.05 mmol) 및 n-프로필아민(0.12 gm, 2.05 mmol)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 4-5 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조하고 진공 하에 농축 건조하여 조 화합물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.23 gm의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0239]

본 발명의 대표적인 다음 화합물을 위에 기술된 바와 같은 합성 반응식을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다:

표 1

화합물 번호	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	MASS
1	δ 10.30 (1H, bs), 9.59 (1H, bs), 8.10-8.13 (2H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 6.99-7.09 (4H, m), 6.23 (1H, d), 3.56-3.57 (4H, m, 물 신호와 부분적으로 중첩됨), 2.41-2.48 (8H, m, DMSO 신호와 부분적으로 중첩됨), 1.26 (9H, s)	729.46/7 32.73
2	δ 8.21 (1H, bs), 7.71 (1H, bs), 7.43-7.59 (1H, m), 7.33-7.43 (3H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.07 (1H, dd), 6.90-7.00 (2H, m), 6.71-6.76 (4H, m), 6.39 (1H, s), 3.77 (4H, bs), 3.51-3.52 (2H m), 2.57-2.64 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 1.35 (9H, s)	693.3
3	δ 9.10 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.35-8.62 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.20-7.46 (10H, m), 7.0 (2H, d), 6.35 (1H, s), 5.83 (1H, bs), 5.02-5.05 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 2.38 (3H s), 1.27 (9H, s)	700.27
4	δ 9.12 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.74-7.77 (1H, m), 7.34-7.51 (6H, m), 7.28 (1H, dd), 7.07 (2H, d), 6.40 (1H, s), 4.84 (1H, t), 3.54-3.58 (2H, m), 3.34 (2H, 물의 신호 아래 숨겨짐), 2.43 (3H s), 1.33 (9H, s)	624.16
6	δ 10.50 (1H, bs), 10.04 (1H, bs), 9.50 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.49-7.53 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.8-7.05 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.30 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)	631.14/6 33.03

[0240]

7	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ 8.75 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.37 (3H, t), 7.21 (1H, d), 7.05-7.12 (1H, m), 6.98 (2H, d), 6.27 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.53-3.56 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 1.22 (9H, s)	674.22/6
8	δ 11.97 (1H, bs), 10.57 (1H, s), 9.00-9.03 (2H, m), 8.30 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.43-7.45 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.16 (1H, s) 1.25 (9H, s)	617.13/6
9	δ 10.05 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.04 (1H, bs), 8.41 (1H, s), (ES-) 7.94 (1H, s), 7.39-7.52 (5H, m), 7.28 (2H, d), 6.89 (2H, d), 6.34 (1H, s), 1.24 (9H, m)	597.29
11	δ 9.40 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55 (1H, s), 7.93-7.96 (2H, m), 7.39-7.57 (8H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 6.35 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)	613.16
12	1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.07-7.38 (6H, m), 6.88 (2H, d), 6.19 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.41-5.44 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.42 (2H, q), 3.80 (3H, s), 1.44 (3H t), 1.31 (9H, s)	639.27
13	δ 9.45 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.55 (1H, bs), 7.00-7.33 (7H, m), 6.82-6.89 (3H, m), 6.16 (1H, s), 4.28 (2H, d), 1.22 (9H, s)	597.16
14	δ 9.85 (1H, bs), 9.01 (1H, d), 8.54 (1H, m), 8.09 (1H, s), (ES- 7.96 (1H, s), 7.65-7.71 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.16- 7.21 (3H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 6.84 (2H, d), 6.17 (1H, s), 4.78 (1H, t), 4.28 (2H, d), 3.53-3.56 (2H, m), 3.43 (2H, 물의 신호 아래 숨겨짐), 1.23 (9H, s)	638.22
15	δ 9.07 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.01 (1H, bs), 7.69 (1H, s), (ES-) 7.42-7.45 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.49 (1H, bs), 4.81 (2H, bs), 3.82 (3H, s), 1.26 (9H, s)	581.13
16	δ 7.97 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.27-7.30 (2H, m), 7.12- 7.17 (4H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 6.14 (1H, s), 4.79 (2H, s)	581.26

s), 4.25 (2H, d), 3.34-3.49 (1H, m), 1.20 (9H, s)

- 17 δ 9.73 (1H, s), 8.91 (1H, d), 8.05 (2H, d), 7.70 (1H, s), 625.16
7.30-7.33 (2H, m), 7.17-7.24 (4H, m), 6.93-6.96 (2H, m),
6.83 (2H, d), 6.14 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.26 (2H, d), 1.35
(3H, t), 1.20 (9H, s)
- 18 δ 9.79 (1H, bs), 9.21 (1H, bs), 8.30 (1H, bs), 7.93-7.96 585.1
(2H, m), 7.20-7.46 (8H, m), 6.89 (2H, bs), 6.32 (1H, bs),
5.48 (1H, bs), 4.79 (2H, s), 1.25 (9H, s)
- 21 (DMSO-d₆+D₂O) δ 8.82 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.56 (1H, 704.58/6
s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.05 (1H, d), 7706.37
6.93 (1H, d), 6.10 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.88-4.06 (3H,
 물 신호와 병합됨), 3.53-3.64 (2H, m), 1.21 (9H,
s)
- 23 δ 8.27 (1H, bs), 7.94 (1H, bs), 7.67 (1H, bs), 6.92-7.38 (ES-)
(10 H, m), 6.18 (1H, bs), 4.26 (4H, bs), 3.51(2H, 물 신호와 675.54/6
 부분적으로 병합됨), 3.35 (2H, 물의 신호 아래 77.52
 숨겨짐), 1.22 (9H, s)
- 24 δ 9.45 (1H, bs), 8.43 (1H, bs), 7.98 (1H, bs), 7.61 (1H, 647.52/6
bs), 7.41 (2H, bs), 7.11-7.30 (8H, m), 6.20 (1H, s), 4.35 49.43
(2H, s), 1.23 (9H, s)
- 26 δ 10.58 (1H, bs), 9.04 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.30 (1H, s), (ES-)
8.04 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.26 (2H, t), 643.61/6
7.02-7.09 (3H, m), 6.32 (1H, s), 4.36 (2H, q), 1.35 (3H t), 44.57
1.26 (9H, s)
- 27 δ 10.56 (1H, bs), 9.02 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.99 (1H, m), (ES-)
7.69 (1H, s), 7.44 (3H, bs), 7.01-7.27 (6H, m), 6.32 (1H, 601.77/6
s), 5.49 (1H, bs), 4.80 (2H, s), 1.26 (9H, s) 03.24
- 28 δ 10.50 (1H, bs), 8.21 (1H, s), 8.02 (1H, m), 7.71 (1H, 688.32/6
s), 7.66 (1H, bs), 7.40 (1H, bs), 7.14-7.28 (5H, m), 7.05 90.33
(1H, d), 6.88-6.92 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.86 (1H, bs),
4.27 (2H, d), 3.63 (3H, bs), 3.10-3.20 (4H, bs), 1.22 (9H,

s)

- 29 δ 10.50 (1H, bs), 8.21 (1H, bs), 7.97 (1H, bs), 7.65 (1H, (ES-)
bs), 7.41 (1H, bs), 7.18-7.29 (6H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 700.48/7
6.92 (2H, bs), 6.18 (1H, bs), 4.28 (2H, bs), 3.82 (2H, bs), 02.48
2.72 (4H, bs), 2.56 (4H, 용매 신호와 부분적으로
병합됨), 1.23 (9H, s)
- 30 δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.67 (1H, bs), 719.33/7
7.41 (1H, d), 7.28-7.29 (2H, m), 7.12-7.23 (4H, m), 7.04 21.33
(1H, d), 6.91-6.92 (2H, m), 6.19 (1H, s) 4.32 (2H, s),
4.28 (2H, d), 4.03 (2H, q), 3.30 (2H, 물 신호와
병합됨), 1.22 (9H, s), 1.14 (3H, t)
- 32 δ 10.51 (1H, bs), 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.65 (1H, (ES-)
d), 7.41 (1H, d), 7.17-7.29 (5H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 672.40/6
6.91-6.93 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.48 (1H, bs), 4.28 (2H, 74.75
d), 3.82 (2H, s), 3.51 (2H, bs), 2.54 (2H, 용매 신호와
부분적으로 병합됨), 2.18 (3H, s), 1.23 (9H, s)
- 33 δ 8.16-8.21 (3H, m), 8.02 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.68- 670.95/6
7.72 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 72.88
7.21-7.23 (2H, m), 5.41-5.43 (1H, m), 3.80 (4H, bs), 3.64
(4H, bs), 1.22 (9H, s)
- 34 δ 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.60 (1H, s), 705.04/7
7.44 (1H, d), 7.20-7.35 (5H, m), 7.10-7.12 (2H, m), 6.97- 07.04
6.99 (1H, m), 6.22 (1H, s), 4.39 (2H, s), 4.27 (2H, d),
3.56 (3H, s), 3.42 (2H, s), 1.23 (9H, s)
- 36 δ 10.53 (1H, bs), 8.20 (1H, bs), 7.98-8.06 (1H, m), 7.69 700.30/7
(2H, bs), 7.40-7.52 (3H, m), 7.17-7.29 (4H, m), 6.91-7.06 02.31
(2H, m), 6.18 (1H, bs), 4.28 (2H, bs), 3.67-3.74 (8H, m),
1.22 (9H, s)
- 37 δ 10.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 645.31/6
7.40 (1H, d), 7.26-7.29 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.12- 47.20
7.17 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 6.19
(1H, s), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.28 (3H, 물 신호와

[0243]

부분적으로 병합됨), 2.29 (3H, s), 1.22 (9H, s)

- 38 δ 10.52 (1H, bs), 8.21 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.21-7.29 (3H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 33.28 7.05 (1H, d), 6.93 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.19 (1H, s), 5.34 (1H, bs), 4.77 (2H, s), 4.29 (2H, d), 2.25 (3H, s) 1.23 (9H, s)
- 39 δ 10.52 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.62 (1H, d), 704.33/7 7.42 (1H, d), 7.14-7.28 (6H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 6.89- 06.34 6.93 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.27-4.28 (4H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 2.54 (3H, 용매 신호와 병합됨), 1.23 (9H, s)
- 40 δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.63 (1H, s), 699.94/7 7.40 (1H, s), 7.03-7.29 (6H, m), 6.91 (2H, bs), 6.18 (1H, s), 4.28 (2H, bs), 3.74 (2H, s), 3.51 (4H, bs), 2.45 (4H, 용매 신호와 부분적으로 병합됨), 2.24 (3H, s), 1.22 (9H, s)
- 41 δ 8.97 (1H, d), 8.70 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, d), 489.02 7.41 (2H, d), 7.16-7.33 (7H, m), 6.99 (1H, d), 6.69 (2H, d), 4.98 (1H, bs), 4.73-4.77 (1H, m), 3.59-3.83 (2H, m)
- 44 δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.69 (1H, d), 551.28/5 7.53 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.21-7.23 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.49 (1H, t), 4.31-4.39 (4H, m), 3.75 (3H, s), 1.35 (3H, t)
- 45 δ 8.90 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.71 (1H, bs), 547.31 7.44 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.23-7.24 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.54 (2H, s), 6.49 (1H, t), 6.00 (1H, s), 4.31-4.39 (4H, m), 3.65 (6H, s), 1.35 (3H, t)
- 47 δ 9.96 (1H, bs), 9.56 (1H, bs), 8.90 (1H, d), 8.12 (1H, s), (ES-) 8.03 (1H, s), 7.76 (1H, bs), 7.59-7.64 (2H, m), 7.52 (2H, d), 7.26 (1H, d), 7.06 (2H, d), 4.37 (2H, q), 1.35 (3H, t) 573.26/5 75.34

48	δ 8.52 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, d), (ES-) 7.42 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.10-7.21 (3H, m), 6.92-9.98 535.41/5 (2H, m), 6.52 (1H, t), 4.74 (2H, s), 4.31 (2H, d), 3.76 37.43 (3H, s), 3.29 (3H, 물 신호와 부분적으로 병합됨), 2.19 (3H, s)
49	δ 9.05 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.66 (1H, s), 575.23/5 7.42-7.49 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 6.94 77.21 (1H, d), 6.74 (1H, bs), 4.73 (2H, s), 4.36 (2H, bs), 3.29 (3H, 물 신호와 부분적으로 병합됨), 2.29 (3H, s)
50	δ 9.45 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.40 (1H, d), 520.35 7.30 (1H, t), 7.18 (2H, m), 6.92 (2H, m), 6.29 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.36 (2H, d), 3.29 (3H, 물 신호와 부분적으로 병합됨), 2.29 (3H, s), 1.24 (9H, s)
56	δ 10.51 (1H, bs), 8.20 (1H, bs), 7.88 (1H, d), 7.68 (1H, 671.06/6 d), 7.4 (1H, d), 7.30-7.28 (3H, m), 7.22 (1H, dd), 7.14- 73.01 7.19 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.90-6.92 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.81 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.36 (2H, 물 신호와 부분적으로 중첩됨), 1.22 (9H, s), 1.02 (1H, m), 0.43-0.46 (2H, m), 0.14-0.16 (2H, m)
63	δ 10.60 (1H, bs), 8.33 (1H, bs), 7.98 (1H, d), 7.77 (1H, 645.05/6 d), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.32-7.18 (5H, m), 7.08 46.98 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.19 (1H, s), 4.86 (2H, bs), 4.26 (2H, d), 3.57 (2H, q), 1.22 (9H, s), 1.13 (3H, t)
64	δ 10.49 (1H, bs), 9.39 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.91 (1H, s), 667.95/6 7.68 (1H, s), 6.90-7.39 (10H, m), 6.15 (1H, s), 4.27 (2H, 69.91 d), 2.41 (3H, s), 1.21 (9H, s)
65	δ 10.51 (1H, bs), 8.21 (1H, bs), 8.02 (1H, d), 7.64 (1H, 699.99/7 s), 7.41 (1H, s), 7.28-7.15 (6H, m), 7.05 (1H, d), 6.93 00.99 (1H, d), 6.18 (1H, s), 5.75 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.28 (2H, d), 3.74 (1H, s), 3.47 (1H, bs), 2.74 (2H, bs), 2.12 (2H, bs), 1.67 (2H, bs), 1.37 (2H, m), 1.22 (9H, s)
67	δ 8.89 (1H, d), 8.24 (1H, bs), 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, s), 608.97 7.46-7.20 (9H, m), 6.95 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.36-4.29

(4H, m), 1.35 (3H, s), 1.23 (9H, s)

- 68 δ 8.90 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, d), 453.01
7.29 (1H, t), 7.22-7.19 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.21 (1H,
bs), 5.97 (1H, bs), 4.37 (2H, q), 4.24 (2H, d), 2.93 (2H,
d), 1.37-1.34 (5H,m), 0.81 (3H, t)
- 69 δ 8.98 (1H, bs), 8.91 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.74 (1H, s), 494.01
7.39 (1H, d), 7.29- 7.18 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.62 (1H,
d), 6.43 (1H, bs), 4.37 (2H, q), 4.24 (2H, d), 3.63 (1H,
bs), 3.17 (2H, m), 2.90 (2H, t), 1.89-1.86 (2H, m), 1.56-
1.53 (2H, m), 1.35 (3H, t)
- 70 δ 10.50 (1H, bs), 8.95-8.91 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.22 (ES-)
(1H, d), 8.04 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.32 (1H, 643.05
d), 7.24 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.05- 6.97 (2H, m), 6.87
(1H, d), 6.33 (1H, s), 4.37 (2H, q), 1.35 (3H, t), 1.25 (9H,
s)
- 74 δ 8.96 (1H, bs), 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.03 (1H, d), 692.95
7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.32-7.18 (7H, m), 6.97 (1H,
d), 6.91 (1H, s), 4.36 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.65 (3H, s),
3.53 (4H, bs), 3.03 (3H, s), 2.45 (4H, bs), 1.21 (9H, s)
- 78 δ 10.49 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.04 (1H, s), 644.94/6
7.76 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.27-7.23 (4H, m), 7.07-6.96 46.89
(4H, m), 6.24 (1H, s), 4.24 (2H, d), 3.89 (3H, s), 1.25
(9H, s)
- 79 δ 10.36 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.03 (1H, s), 677.08/6
7.66 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.22-7.13 (4H, m), 7.04-7.02 78.28
(2H, m), 6.95 (1H, m), 6.15 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.24
(2H, d), 1.36 (3H, t), 1.33 (9H, s)

[0246]

약제학적 조성물

[0248]

다른 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 개별적으로 또는 조합으로, 임의의 제형화 없이 투여하는 것이 가능한 반면, 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)/보조제(들) 또는 담체 및 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약제학적 제형의 형태로 투여하는 것이 통상적인 관례이다. 이를 제형은 경구, 국소, 경피, 피하, 근육내, 정맥내, 복막내, 비강내, 폐 등을 포함하는 다양한 경로로 투여할 수 있다.

[0249]

경구용 조성물은 고체 또는 액체 제형의 형태일 수 있다. 고체 제형은 펠렛, 파우치(pouch), 사쉐(sachet) 또는 별개의 단위, 예를 들어 정제, 다중-미립자 단위, 캡슐(연질 & 경질 젤라틴) 등을 포함할 수 있다. 액체 제형은 엘릭서, 혼탁액, 유액, 용액, 시럽 등의 형태일 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 조성물의 제조를 위해 해당 분야에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 약제학적 조성물은 활성 성분에 추가하여 부형제, 예를 들어 희석제, 봉해제, 결합제, 가용화제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 혼탁화제, 유화제, 퀄레이트화제, 안정화제, 풍미제, 감미제, 착색제 등을 포함할 수 있다. 적절한 부형제의 예로는 유당, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들어 미세결정형 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 & 에틸 셀룰로오스, 인산이칼슘, 만니톨, 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 다양한 겔, 예를 들어 아카시아, 트라가칸타, 잔탄, 알기네이트 & 이의 유도체, 솔비톨, 텍스트로스, 자일리톨, 스테아르산마그네슘, 탈크, 콜로이드성 이산화규소, 광유, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 베네이트, 글리콜산 전분 나트륨, 크로스포비돈, 가교된 카복시메틸 셀룰로오스, 다양한 유화제, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글

리콜 알킬에테르, 당 에스테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필 블록 공중합체, 폴리에톡실화 지방산 모노에스테르, 디에스테르 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0250] 본 발명에 따른 비강내 또는 폐 조성물은 비강 투여에 적절한 액체 또는 고체 또는 반고체 조성물의 형태일 수 있다. 액체 조성물은 수성, 비-수성 조성물, 혼탁액 또는 유액일 수 있고, 고체 조성물은 산체 등의 형태일 수 있고, 반고체 조성물은 젤 등의 형태일 수 있다. 비강/폐 조성물은 또한 현지(in-situ) 젤을 형성할 수 있다. 상기 비강 또는 폐 조성물은 선택적으로 현지 젤화제, 점막부착제, 폴리머, 습윤제, 완충제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 점증제, 용매, 공동-용매, 투과성 증진제, 킬레이트화제, 점도 조정제, 감미제, 맛 차폐제, 가용화제, 풍미제, 유화제 및 등장화제로부터 선택되는 하나 이상의 적절한 부형제와 함께 구조식 (1)의 화합물을 포함한다.

[0251] 주사용 멸균 조성물은 비히클, 예를 들어 주사용수, N-메틸-2-피롤리돈, 프로필렌글리콜 및 다른 글리콜, 알콜, 천연에 존재하는 식물유, 예를 들어 참기름, 야자유, 낙화생유, 면실유 또는 합성 지방 비히클, 예를 들어 에틸올레이트 등에 활성 성분을 가용화 또는 현탁화하여 통상적인 약제학적 관행에 따라 제형화될 수 있다. 완충제, 항-산화제, 보존제, 착화제, 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 웨티드, 폴리웨티드 및 사이클로덱스트린 등이 필요에 따라 도입될 수 있다.

[0252] 제형은 즉각적인 방출형 제형에 더하여 활성 성분의 느리거나, 지연되거나 조절된 방출을 가질 수 있다.

[0253] 치료적 효과를 달성하기 위해 요구되는 활성 성분의 양은 물론, 특정 화합물, 투여 경로, 치료 중인 대상, 및 치료되는 특정 장애 또는 질환과 함께 변화할 것이다. 본 발명의 화합물은 1 일 당 0.0005 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 1 일 당 0.0005 내지 50 mg/kg, 더욱 바람직하게는 1 일 당 0.001 내지 20 mg/kg, 가장 바람직하게는 1 일 당 0.001 내지 10 mg/kg의 용량으로 경구, 흡입 또는 비경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 인간 성인의 용량 범위는 보통 1 일 당 5 μ g 내지 5 g이고, 바람직하게는 용량 범위는 1 일 당 10 μ g 내지 2 g이다.

[0254] 별개의 단위로 제공되는 제시 제형은 편리하게는, 이러한 투여량에서 효과적인 본 발명의 화합물의 양 또는 복수의 동일한 양, 예를 들어 5 μ g 내지 1000 mg을 포함하는 단위를 포함할 수 있다.

[0255] 다른 구현예에서, 본 발명은 인간을 포함하는, 필요로 하는 포유류에게 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것에 의해 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환에는 알러지성 및 비-알러지성 천식, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 비염, 만성 비염, 폐기종, 또는 천식-양 중상, 예를 들어 기침, 천명 또는 호흡곤란이 포함된다.

[0256] 본 발명의 바람직한 구현예는, 인간을 포함하는, 필요로 하는 포유류에게 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것에 의해 만성 폐색성 폐 질환 및 천식을 치료하는 방법이다.

[0257] 본 발명의 가장 바람직한 구현예는, 인간을 포함하여 필요로 하는 포유류에게 구조식 (I)의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것에 의해 만성 폐색성 폐 질환을 치료하는 방법이다.

[0258] 본 발명의 다른 구현예는 알러지성 및 비-알러지성 기도 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 구조식 (I)의 화합물의 용도이다.

[0259] 본 발명의 바람직한 구현예는 만성 폐색성 폐 질환 및 천식을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 구조식 (I)의 화합물의 용도이다.

[0260] 본 발명의 가장 바람직한 구현예는 만성 폐색성 폐 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 구조식 (I)의 화합물의 용도이다.

[0261] 생물학적 시험:

[0262] 생물학적 실시예 1: 시험관내 연구

[0263] p38 알파 MAPK 활성의 억제: 시간-분해 형광성 공명 에너지 전이 키나제 표준 분석(Time-resolved fluorescence resonance energy transfer kinase standard assay, TR-FRET assay)

[0264] 본 발명의 화합물을 다양한 농도로 DMSO와 예비 혼합하였다. 실험은 비히클로서 0.5% - 1.0% DMSO/화합물을 정제된 재조합 인간 p38 알파 MAPK(Millipore, USA)와 웰에서 혼합하고 RT에서 15 분 동안 배양하는 것으로 개시하였다. 다음에, 30 nM의 비오티닐화된 GST-ATF2(Activation Transcription Factor 2) 및 100 μ M의 ATP를 반응 혼합물이 함유된 웰로 첨가한 후, RT에서 60 분 동안 재배양하였다. 10 mM의 EDTA 및 유로퓸 킬레이트로 표

지된 항-포스포테로닌 ATF2 항체(Perkin Elmer, USA)와 APC(Allophycocyanin) 표지된 스트렙타비딘을 함유하는 검출 시약을 반응 혼합물로 첨가하여 반응을 종결시키고, 추가로 실온에서 60 분 동안 배양하였다. 기질(GST-ATF2)의 인산화 정도는 Envision 다중모드 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 측정하였다. p38 키나제 활성의 억제 백분율은 특정 유로퓸 665 nm 에너지 전이 신호와 대조 615 nm 신호의 비율을 결정하여 계산하였다. 결과는 표 2에 요약된다.

표 2

화합물 No	농도	P38 α 억제
1	1 μ M	+++
2	1 μ M	++++
3	1 μ M	+++
4	1 μ M	+++++
5	1 μ M	++
6	1 μ M	+++++
7	1 μ M	++++
8	1 μ M	+++++
9	1 μ M	+++++
10	1 μ M	+++++
11	1 μ M	++
12	1 μ M	+++++
13	1 μ M	+++++

[0265]

14	1μM	+++++
15	1μM	++++
16	1μM	+++++
17	1μM	+++++
18	1μM	+++
19	1μM	+++++
20	1μM	+++++
21	1μM	+++++
22	1μM	+++++
23	1μM	+++++
24	1μM	+++
25	100nM	++++
26	1μM	+
27	1μM	++++
28	1μM	+++++
29	1μM	+++++
30	1μM	+++++
31	100nM	+++++
35	1μM	+++++
37	1μM	+++++
38	1μM	+++++
40	1μM	+++++
41	1μM	+
42	1μM	+
43	1μM	+

[0266]

44	1 μ M	+++
45	1 μ M	+
46	1 μ M	+
47	1 μ M	+
48	1 μ M	++++
49	1 μ M	+++++
50	1 μ M	+++++
56	1 μ M	++++
64	1 μ M	++++
65	1 μ M	++++
67	1 μ M	++++
74	1 μ M	++++

기준 : +++++ = 억제 $\geq 80\% \leq 100\%$; ++++ = 억제 $\geq 60\% < 80\%$;
 +++ = 억제 $\geq 40\% < 60\%$; ++ = 억제 $\geq 20\% < 40\%$; + = 억제 $< 20\%$

[0267]

관찰: 시험관내 데이터는 본 발명의 화합물이 p38 MAPK 활성을 효과적으로 억제하는 것을 보여준다.

[0269]

생물학적 실시예 2: 생체내 연구

[0270]

기도 염증의 동물 모델에서 화합물의 생체내 효능 평가:

[0271]

담배 연기 유도된 기도 염증 모델을 화합물의 생체내 효능을 위해 사용하였다. 많은 연구원들이 COPD에서의 항-염증 치료의 신속한 스크리닝을 위한 기도 염증의 모델로서 설치류에서 급성 담배 연기(tabacco smoke, TS) 노출을 사용한다(J Pharmacol Exp Ther. 2008; 324(3):921-9; J Pharmacol Exp Ther. 2010; 332(3):764-75; Journal of Inflammation 2013, 10(Suppl 1):31 및 Eur Respir J Suppl 2006; 663s:3850). 이 상태를 COPD의 우세한 원인으로 고려할 때, TS 노출을 사용한 동물 모델은 연구용으로 논리적인 선택이 될 것으로 보인다(Respir Res. 2004; 2;5:18).

[0272]

A: 급성 기도 염증 동물 모델에서의 효능 연구

[0273]

마우스를 아크릴 챔버에서 담배 연기(TS)에 노출시켰다. 동물들을 제1 일, 제2 일, 제3 일에 각각 8, 12, 16 개 담배로 TS에 노출시켰다. 제4 일 이후로부터 제11 일까지 동물들을 1 일 당 20 개 담배로 TS에 노출시켰다. 마우스의 TS 노출 제11 일에, 공기 노출된 대조 마우스와 비교하여 폐로 유의성 있는, 주로 호중구인 염증 세포 모집이 관찰되었다(BALF 호중구 수준, 공기 대조군에서의 nil vs 연기 노출된 비히를 그룹에서 $93.8 \pm 11.7 \times 10^3$ 세포/동물).

[0274]

시험 화합물의 폐 전달은 챔버에서 25 분 동안 전 신체 에어졸 노출에 의해 달성되었다. 마우스를 상이한 용량 그룹으로 분류하고 챔버에서 25 분 동안 비히를 또는 화합물 No. 22(0.3 mg/mL) 또는 화합물 No. 22(3 mg/mL) 또는 화합물 No. 31(0.3 mg/mL) 또는 화합물 No. 31(1.0 mg/mL)에 노출시켰다. 총량 3.5 mL의 비히를 또는 시험 화합물 제형(현탁액 제형 D90 < 5 μ , Malvern Mastersizer®) 중 하나를 25 분 기간에 걸쳐 각각의 그룹에 챔버 내에 분무하였다. 시험 화합물을 제6 일부터 제11 일까지 TS 노출 2 시간 전에 투여하였다. 기관지폐포 세척 (bronchoalveolar lavage, BAL)을 최종 TS 노출 24 시간 후에 수행하였다.

[0275]

카테터를 이용하여 동물의 기관에 캐뉼라를 삽입하였다. 인산염 완충 식염수 (Phosphate Buffer Saline, PBS)를 세척액으로 사용하였다. 0.5 mL 용량을 부드럽게 주입하고 빼내어 일음 위에 놓인 미세원심분리관에 수집하였다. 이 과정을 추가로 2 회 반복하였다.

[0276]

세척액을 원심분리로 세포로부터 분리하고 상등액을 분리하였다. 세포 펠렛을 알려진 용량의 PBS에 재현탁하였

다. 부분 표본의 세포를 터크 액(Turk solution)을 사용하여 염색하고, 혈구계산기를 사용하여 현미경 하에서 터크 염색된 부분 표본을 계수하여 총 세포수를 계산하였다.

[0277] 잔류 세포 혼탁액을 재현탁하고 세포 원심분리 기법(Cytospin 4, Thermo Shandon)을 사용하여 슬라이드를 준비하였다. 다음에 슬라이드를 메탄올로 고정시키고, 공기 건조하여 메이-그륀발트 김자 염색법(May Grunwald Giemsa stain)으로 염색하였다. 300 세포까지 계수하고 광현미경 하에서 표준 형태측정 기법을 사용하여 분류하였다.

[0278] 모든 결과는 각 동물에서 개별적인 데이터로 제시되고 각 그룹에서 평균값을 계산하였다. 호중구에 대한 억제 백분율은 비히클 그룹에 대하여 화합물 No. 22 & 31 처치 그룹에서 계산하였다. 결과는 아래 요약된다:

[0279] BAL 액에서 담배 연기 유도된 호중구 축적에 대한 화합물 No. 22 & 31 처치의 효과

표 3

처치	농도	노출 기간 (분)	호중구 (*10 ³ 세포/동물)	% 억제
비히클	NA	25	93.8±11.7	
화합물 No. 22	0.3 mg/ml	25	71.2±13.6	24
	3 mg/ml	25	35.2±3.7	62
화합물 No. 31	NA	25	100.0±18.7	
	0.3 mg/ml	25	40.3±6.2	60
	1.0 mg/ml	25	20.4±3.8	80

값은 평균±SEM; NA: 해당 없음

[0280] [0281] 관찰: 본 발명의 화합물은 폐 염증의 지표인 호중구 유입의 억제에서 효과적임이 밝혀진 것으로 관찰되었다. 이들 결과는 본 발명의 화합물이 폐 항-염증 활성을 갖는 것을 나타낸다.

B. (I) 급성 기도 염증 기니피그 모델에서의 효능 연구

[0282] [0283] 기니피그를 아크릴 챔버에서 담배 연기(TS)에 노출시켰다. 동물들을 제1 일, 제2 일, 제3 일에 각각 5, 10, 15 개 담배로 TS에 노출시켰다. 제4 일 이후로부터 제11 일까지 동물들을 1 일 당 15 개 담배로 TS에 노출시켰다. 기니피그의 TS 노출 제11 일에, 공기 노출된 대조 기니피그와 비교하여 폐로 유의성 있는, 주로 호중구인 염증 세포 모집이 관찰되었다(BALF 호중구 수준, 공기 대조군에서 $0.23\pm0.052*10^6$ 세포/동물 vs 연기 노출된 비히클 그룹에서 $3.5\pm0.62*10^6$ 세포/동물).

[0284] 시험 화합물의 폐 전달은 챔버에서 75 분 동안 전 신체 에어졸 노출에 의해 달성되었다. 기니피그를 상이한 용량 그룹으로 분류하고 챔버에서 75 분 동안 비히클 또는 화합물 No. 31(6 mg/mL)에 노출시켰다. 총량 7.0 mL의 비히클 또는 시험 화합물 제형(현탁액 제형 D90 < 5 μ, Malvern Mastersizer®) 중 하나를 75 분 기간에 걸쳐 각각의 그룹에 챔버 내에 분무하였다. 시험 화합물을 제6 일부터 제11 일까지 TS 노출 2 시간 전에 투여하였다. 기관지폐포 세척(BAL)을 최종 TS 노출 24 시간 후에 수행하였다.

[0285] 카테터를 이용하여 동물의 기관에 캐뉼라를 삽입하였다. 인산염 완충 식염수(Phosphate Buffer Saline, PBS)를 세척액으로 사용하였다. 5.0 mL 용량을 부드럽게 주입하고 빼내어 얼음 위에 놓인 미세원심분리관에 수집하였다. 이 과정을 추가로 5 회 반복하였다.

[0286] 세척액을 원심분리로 세포로부터 분리하고 상등액을 분리하였다. 세포 펠렛을 알려진 용량의 PBS에 재현탁하였다. 부분 표본의 세포를 터크 액(Turk solution)을 사용하여 염색하고, 혈구계산기를 사용하여 현미경 하에서

터크 염색된 부분 표본을 계수하여 총 세포수를 계산하였다.

[0287] 잔류 세포 혼탁액을 재현탁하고 세포 원심분리 기법(Cytospin 4, Thermo Shandon)을 사용하여 슬라이드를 준비하였다. 다음에 슬라이드를 메탄올로 고정시키고, 공기 건조하여 메이-그륀발트 김자 염색법(May Grunwald Giemsa stain)으로 염색하였다. 300 세포까지 계수하고 광현미경 하에서 표준 형태측정 기법을 사용하여 분류하였다.

[0288] 모든 결과는 각 동물에서 개별적인 데이터로 제시되고 각 그룹에서 평균값을 계산하였다. 호중구에 대한 억제백분율은 비히클 그룹에 대하여 화합물 No. 31 처치 그룹에서 계산하였다. 결과는 아래 요약된다:

[0289] BAL 액에서 담배 연기 유도된 호중구 축적에 대한 화합물 No. 31 처치의 효과

표 4

처치	농도	노출 기간	호중구 (분)	% 억제 (*10 ⁶ 세포/동물)
비히클	NA	75	3.5±0.62	
화합물 No. 31	6 mg/ml	75	1.8±0.28	48

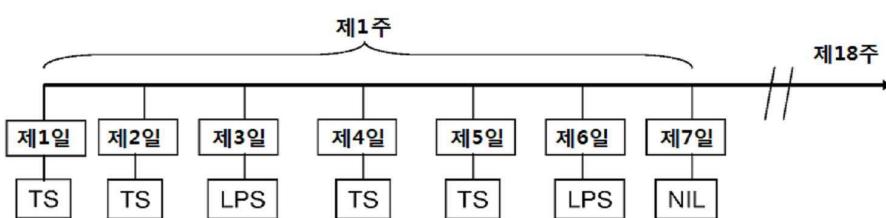
값은 평균±SEM; NA: 해당 없음

[0290]

[0291] 관찰: 본 발명의 화합물은 기도 염증 기니피그 모델에서 폐 염증의 지표인 호중구의 억제에서 효과적임이 밝혀진 것으로 관찰되었다. 이를 결과는 본 발명의 화합물이 폐 항-염증 활성을 갖는 것을 나타낸다.

[0292] (II) 기니피그에서 만성 COPD 모델에서의 효능 연구.

[0293] 기니피그를 아크릴 챔버에서 담배 연기(TS) 및 LPS에 노출시켰다. TS 및 LPS에 대한 노출은 1 주일에 다음과 같은 방식으로 총 18 주 동안 주어진다.



[0294]

[0295] 시험 화합물의 폐 전달은 챔버에서 75 분 동안 전 신체 에어졸 노출에 의해 달성되었다. 기니피그를 상이한 용량 그룹으로 분류하고 비히클 또는 화합물 No. 31(2 mg/mL)에 노출시켰다. 총량 7.0 mL의 비히클 또는 화합물 No. 31(혼탁액 제형 D90 < 5 μ, Malvern Mastersizer®) 중 하나를 75 분 기간에 걸쳐 각각의 그룹에 챔버 내에 분무하였다. 화합물 No. 31을 제9 주 내지 제18 주까지 TS/LPS 노출 2 시간 전에 투여하였다. 대조 동물은 TS 대신 방의 공기 및 LPS 대신 PBS에 노출시켰다. 각 동물에서 폐 기능 및 기관지폐포 세척(BAL)을 최종 TS 노출 24 시간 후에 수행하였다.

[0296]

기능적 잔기 용량(Functional Residual Capacity, FRC), 잔기량(Residual volume, RV), 압량(Pressure volume) 및 유동량(flow volume) 관계와 같은 다양한 파라미터의 결정을 위해, PFT 조작(BUXCO, USA)을 사용하여 마취되고 기관절개된 동물에서 폐 기능 평가를 실시하였다.

[0297]

카테터를 이용하여 동물의 기관에 캐뉼라를 삽입하였다. 인산염 완충 식염수(Phosphate Buffer Saline, PBS)를 세척액으로 사용하였다. 5.0 mL 용량을 부드럽게 주입하고 빼내어 얼음 위에 놓인 미세원심분리관에 수집하였다. 이 과정을 추가로 5 회 반복하였다.

[0298] 세척액을 원심분리로 세포로부터 분리하고 상등액을 분리하였다. 세포 웰렛을 알려진 용량의 PBS에 재현탁하였다. 부분 표본의 세포를 터크 액(Turk solution)을 사용하여 염색하고, 혈구계산기를 사용하여 혼미경 하에서 터크 염색된 부분 표본을 계수하여 총 세포수를 계산하였다.

[0299] 잔류 세포 혼탁액을 재현탁하고 세포 원심분리 기법(Cytospin 4, Thermo Shandon)을 사용하여 슬라이드를 준비하였다. 다음에 슬라이드를 메탄올로 고정시키고, 공기 건조하여 메이-그륀발트 김자 염색법(May Grunwald Giemsa stain)으로 염색하였다. 300 세포까지 계수하고 광현미경 하에서 표준 형태측정 기법을 사용하여 분류하였다.

[0300] BALF 수집 후 중성의 완충된 포르말린을 사용하여 정압 하에서 폐를 고정시키고, 이를 추가로 조직병리학적 분석에 사용하였다. 혼마톡실린 및 에오신 염색된 슬라이드를 폐 염증 세포 유입 및 폐포 & 상피 염증성 변화의 평가를 위해 사용하였다. 과요오드산-쉬프(Schiff)-디아스타제 염색된 슬라이드를 뮤신 분비 세포의 평가를 위해 사용하고 마손 트리크롬 염색된 슬라이드(Masson's trichrome stained slide)를 실질에서 콜라겐 섬유의 평가를 위해 사용하였다.

[0301] 모든 결과는 각 동물에서 개별적인 데이터로 제시되고 각 그룹에서 평균값을 계산하였다. 호중구에 대한 억제 백분율은 비히클 그룹에 대하여 화합물 No. 31 그룹에서 계산하였다. 결과는 아래 요약된다:

[0302] A. 기니피그에서 BALF 액 염증성 세포 유입에 대한 화합물 No. 31 처치의 효과

표 5

처치	농도 (mg/ml)	노출 기간 (분)	호중구 (*10 ⁶ 세포)	% 억제 ^a
공기	NA	NA	2.8±0.49	
비히클	NA	75	6.9±1.3	
화합물 No. 31	2	75	3.3±0.71	52

값은 평균±SEM; NA: 해당 없음

[0303]

[0304] B. 폐 기능 파라미터, 기능적 잔기 용량(FRC), 잔기량(RV), 흡기 용량(Inspiratory Capacity, IC) 대 총 폐활량(Total Lung Capacity, TLC) 비율 및 총 폐 저항(Total lung resistance, R_L)에 대한 화합물 No. 31 처치의 효과는 도 1 및 2에 주어진다(값은 평균±SEM이다).

[0305] C. 뮤신 분비 세포의 수에 의해, 점액 분비 및 폐 조직의 조직병리학적 분석을 사용한 종합 점수로 평가된, 폐 재형성에 대한 화합물 No. 31 처치의 효과

표 6

	농도 (mg/ml)	종합 점수 (범위)	평균 뮤신 분비 세포수/10 고출력장 (범위)
비히클	NA	1 (0.5 내지 1.6)	396 (291-590)
화합물 No. 31 (2mg/ml)	2	0.4 (0.1 내지 0.5)	301 (190-420)

NA: 해당 없음

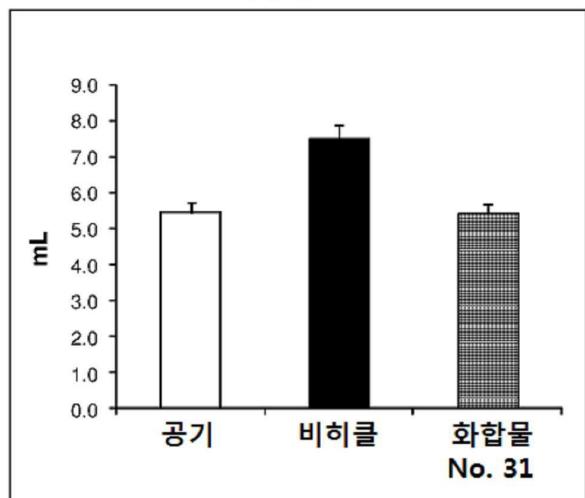
[0307] 관찰: 만성 COPD 모델에서, 본 발명의 화합물은 폐 조직에 대한 호중구 유입의 감소에서 유의성 있는 효과를 발

휘하였고, 폐 기능을 유의성 있게 개선하고, COPD와 관련된 폐 재형성 양태를 방지한다.

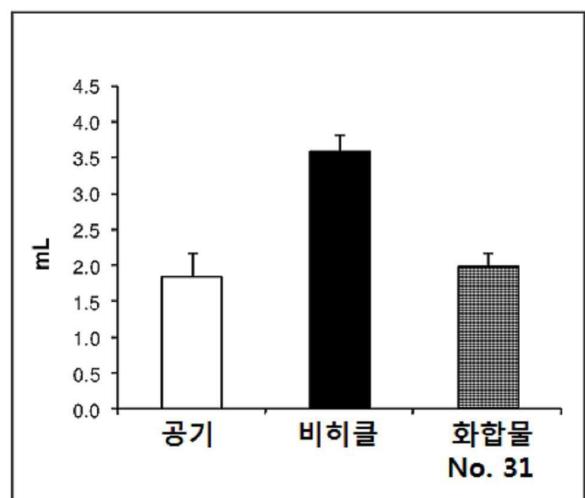
도면

도면1

도 1a

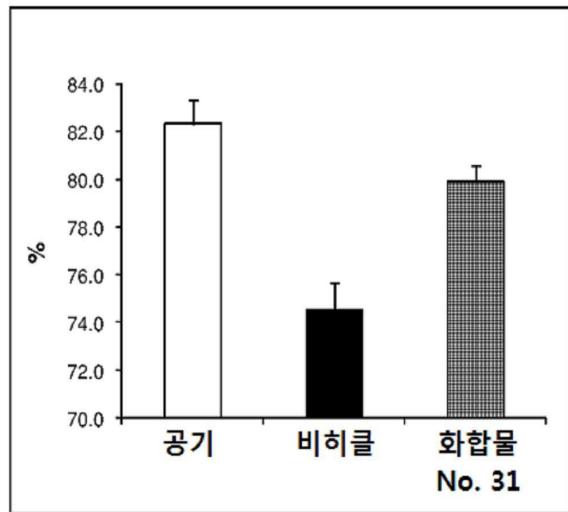


도 1b



도면2

도 2a



도 2b

