



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0011621  
(43) 공개일자 2011년02월08일

(51) Int. Cl.  
C07D 403/12 (2006.01) C07D 241/20 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2010-7025425  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월11일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2010년11월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/055657  
(87) 국제공개번호 WO 2009/138378  
국제공개일자 2009년11월19일  
(30) 우선권주장  
08156060.9 2008년05월13일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35  
(72) 발명자  
콜링우드, 스티븐 폴  
영국 알에이치12 5에이비 서섹스 웨스트 서섹스  
호르삼 워블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서  
치 센터  
호우삼, 캐서린  
영국 알에이치12 5에이비 서섹스 웨스트 서섹스  
호르삼 워블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서  
치 센터  
헌트, 토마스 안토니  
영국 알에이치12 5에이비 서섹스 웨스트 서섹스  
호르삼 워블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서  
치 센터  
(74) 대리인  
양영준, 위혜숙

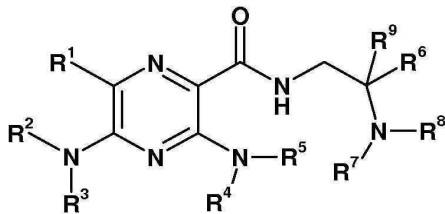
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 3, 5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 유도체 및 기도 질환의 치료를 위한 상피 나트륨 채널 차단제로서의 이들의 용도

(57) 요약

유리 형태 또는 염 형태 또는 용매화물 형태의 하기 화학식 I의 화합물은 상피 나트륨 채널의 차단에 반응하는 질환의 치료에 유용하다. 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 상기 화합물의 제조 방법 또한 기재된다.

<화학식 I>



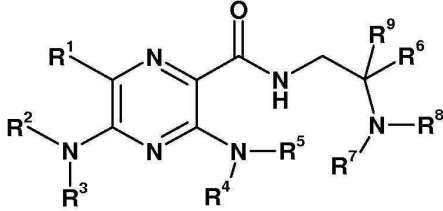
상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 본 명세서에서 나타낸 의미를 갖는다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 할로젠이고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>은 -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-R<sup>10</sup>이고, 여기서 알킬렌 연결기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 할로 및 OH로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 단, 알킬렌 연결기가 존재하지 않는 경우, R<sup>10</sup>은 H가 아니고;

R<sup>7</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알킬 및 아릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>8</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 식 A-B의 기로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 질소 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하거나; 또는

R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하고;

A는 결합, -C(=NH)NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>- 또는 -C(=NH)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이고;

B는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로아릴 및 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

D는 결합, -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O<sub>2</sub>)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHS(O<sub>2</sub>)-, -NHC(O)NH- 및 -NH-로부터 선택되고;

d는 1, 2 또는 3이고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

y는 1, 2 또는 3이고;

R<sup>9</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나; 또는

$R^6$  및  $R^9$ 는 그들이 결합한 탄소 원자와 함께,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬기,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐기 또는 4원 내지 10원 헤테로시클릴기를 형성하고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{10}$ 은 H,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ , 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 및 식  $P-(CH_2)_m-Q$ 의 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

P는 결합,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHC(=N)NH-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-S(O_2)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)O-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHS(O_2)-$ ,  $-NHC(O)NH-$  및  $-NH-$ 로부터 선택되고;

Q는 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

$R^{11}$ 은 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)C_1-C_6$  알킬,  $-C(O)C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)(CH_2)_x$  아릴,  $-C(O)(CH_2)_x$  헤테로아릴,  $-C(O)(CH_2)_x$  헤테로시클릴,  $-C(O)O$ 알킬,  $C(O)O$ 아릴,  $(CH_2)_x$  아릴,  $(CH_2)_x$  헤테로아릴 및  $-(CH_2)_x$  헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{13}$ 은 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^{14}$ 는 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-(CH_2)_z$  아릴,  $(CH_2)_z$  헤테로아릴 및  $(CH_2)_z$  헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

x는 0, 1, 2 또는 3이고;

z는 0, 1, 2 또는 3이고;

Z는 독립적으로 OH, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 벤질, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$  알킬, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는  $C_1$ - $C_6$  알콕시,  $-O$ 아릴,  $-O$ 벤질,  $-O(CH_2)_aC(O)E$ ,  $NR^{15}(SO_2)R^{17}$ ,  $(SO_2)NR^{15}R^{16}$ ,  $(SO_2)R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{17}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)OR^{17}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{17}$ ,  $NR^{15}R^{17}$ ,  $C(O)OR^{15}$ ,  $OC(O)R^{15}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $SR^{15}$ , CN,  $NO_2$ , 및 할로젠으로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 여기서 a가 1, 2, 3 또는 4인 경우 알킬렌기는 OH 또는  $NH_2$ 로 임의로 치환되고;

E는  $NR^{15}R^{17}$  또는  $OR^{17}$ 이고;

각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{17}$ 은 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5$ - $C_{10}$

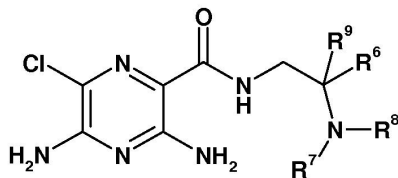
시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 OH, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시로 임의로 치환되고,

단, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 모두 수소인 경우 R<sup>6</sup>은 벤질이 아니다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia에 따른 화합물, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R<sup>6</sup>은 -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-R<sup>10</sup>이고, 여기서 알킬렌 연결기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 할로 및 OH로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 단, 알킬렌 연결기가 존재하지 않는 경우, R<sup>10</sup>은 H가 아니고;

R<sup>7</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알킬 및 아릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>8</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 식 A-B의 기로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 질소 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하거나; 또는

R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하고;

A는 결합, -C(=NH)NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>- 또는 -C(=NH)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이고;

B는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로아릴 및 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

D는 결합, -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O<sub>2</sub>)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHS(O<sub>2</sub>)-, -NHC(O)NH- 및 -NH-로부터 선택되고;

d는 1, 2 또는 3이고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고;

y는 1, 2 또는 3이고;

R<sup>9</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나; 또는

R<sup>6</sup> 및 R<sup>9</sup>은 그들이 결합한 탄소 원자와 함께, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬기, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐기 또는 4원 내지 10원 헤테

테로시클릴기를 형성하고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{10}$ 은 H,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ , 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 및 식  $P-(CH_2)_m-Q$ 의 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

P는 결합,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHC(=N)NH-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-S(O_2)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)O-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHS(O_2)-$ ,  $-NHC(O)NH-$  및  $-NH-$ 로부터 선택되고;

Q는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

$R^{11}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^{12}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)C_1-C_6$  알킬,  $-C(O)C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-C(O)(CH_2)_x$  아릴,  $-C(O)(CH_2)_x$  헤테로아릴,  $-C(O)(CH_2)_x$  헤테로시클릴,  $-C(O)O$ 알킬,  $C(O)O$ 아릴,  $(CH_2)_x$  아릴,  $(CH_2)_x$  헤테로아릴 및  $-(CH_2)_x$  헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{13}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^{14}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $-(CH_2)_z$  아릴,  $(CH_2)_z$  헤테로아릴 및  $(CH_2)_z$  헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

x는 0, 1, 2 또는 3이고;

z는 0, 1, 2 또는 3이고;

Z는 독립적으로 OH, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 벤질, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$  알킬, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는  $C_1-C_6$  알콕시,  $-O$ 아릴,  $-O$ 벤질,  $-O(CH_2)_aC(O)E$ ,  $NR^{15}(SO_2)R^{17}$ ,  $(SO_2)NR^{15}R^{16}$ ,  $(SO_2)R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{17}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)OR^{17}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{17}$ ,  $NR^{15}R^{17}$ ,  $C(O)OR^{15}$ ,  $OC(O)R^{15}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $SR^{15}$ , CN,  $NO_2$ , 및 할로젠으로부터 선택되고;

a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 여기서 a가 1, 2, 3 또는 4인 경우 알킬렌기는 OH 또는  $NH_2$ 로 임의로 치환되고;

E는  $NR^{15}R^{17}$  또는  $OR^{17}$  이고;

각각의  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{17}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 OH, 할로,  $C_1-C_3$

알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시로 임의로 치환되고,

단, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 모두 수소인 경우 R<sup>6</sup>은 벤질이 아니다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>9</sup>가 H인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7</sup>이 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고;

R<sup>8</sup>이 H이거나; 또는

R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>이 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하는 것인, 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>10</sup>이 H, -NHR<sup>12</sup>, -C(O)NHR<sup>14</sup>, 페닐 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬기이고;

R<sup>12</sup>가 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 페닐 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 페닐로부터 선택되고, 여기서 각각의 페닐기는 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R<sup>14</sup>가 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 아틸로부터 선택되고, 여기서 각각의 페닐기는 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

x가 0, 1, 2 또는 3이고;

z가 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [2-아미노-5-(4-메톡시-페닐)-펜틸]-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-펜틸]-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-시클로헥실-프로필)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-4-메틸-펜틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (1-아미노-시클로펜틸메틸)-아미드,

3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-아미노-6-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥실}-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-헥실)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-프로필)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-부틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-프로필)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-아미노-6-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥실}-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-부틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-구아니디노-펜틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-펜틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-3-시클로헥실-2-구아니디노-프로필)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸}-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-2-구아니디노-헥실}-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-{N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-프로필}-구아니디노)-펜틸]-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N'-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸}-아미드,  
 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(R)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸}-아미드, 및  
 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 1종 이상의 제약상의 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

**청구항 9**

상피 나트륨 채널의 차단에 의해 치료가능한 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 10**

염증성 또는 알레르기성 병태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내

지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 11**

낭성 섬유증, 원발성 심모 이상운동증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 호흡기 감염, 폐 암종, 구강건조증, 및 각결막염(keratoconjunctivitis sive)으로부터 선택되는 염증성 또는 알레르기성 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

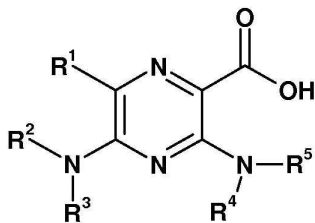
**청구항 12**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물 물질의 제약 조합물.

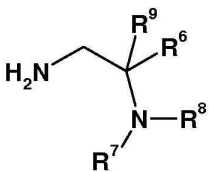
**청구항 13**

염기의 존재하에 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조 방법.

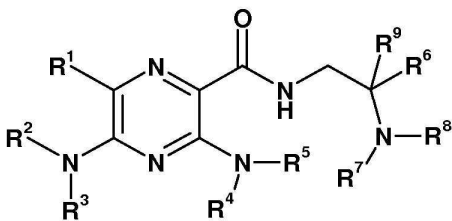
<화학식 1>



<화학식 2>



<화학식 1>



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 제1항에서 정의된 바와 같다.

**명세서**

**기술분야**

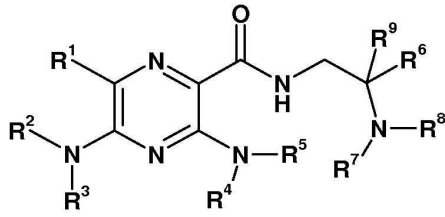
[0001] 본 발명은 유기 화합물, 그의 제법 및 약제로서의 용도에 관한 것이다.

**발명의 내용**

[0002] 일 측면으로, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0003] <화학식 I>



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] R<sup>1</sup>은 할로젠이고;

[0007] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0008] R<sup>6</sup>은 -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-R<sup>10</sup>이고, 여기서 알킬렌 연결기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 할로 및 OH로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 단, 알킬렌 연결기가 존재하지 않는 경우, R<sup>10</sup>은 H가 아니고;

[0009] R<sup>7</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알킬 및 아틸기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0010] R<sup>8</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로시클릴, 및 식 A-B의 기로부터 선택되고, 여기서 아틸, 헤테로아틸 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0011] R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 질소 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하거나; 또는

[0012] R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하고;

[0013] A는 결합, -C(=NH)NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>- 또는 -C(=NH)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이고;

[0014] B는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-아틸, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로아틸 및 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아틸, 헤테로아틸 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0015] D는 결합, -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O<sub>2</sub>)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHS(O<sub>2</sub>)-, -NHC(O)NH- 및 -NH-로부터 선택되고;

[0016] d는 1, 2 또는 3이고;

[0017] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0018] y는 1, 2 또는 3이고;

[0019] R<sup>9</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나; 또는

[0020] R<sup>6</sup> 및 R<sup>9</sup>은 그들이 결합한 탄소 원자와 함께, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬기, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐기 또는 4원 내지 10원 헤테로시클릭기를 형성하고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0021] R<sup>10</sup>은 H, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로시클릴 및 식

P-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q의 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0022] P는 결합, -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O<sub>2</sub>)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHS(O<sub>2</sub>)-, -NHC(O)NH- 및 -NH-로부터 선택되고;

[0023] Q는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0024] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0025] R<sup>11</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;

[0026] R<sup>12</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 아릴, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로아릴, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로시클릴, -C(O)O알킬, C(O)O아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로아릴 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0027] R<sup>13</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;

[0028] R<sup>14</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 헤테로아릴 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0029] x는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0030] z는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0031] Z는 독립적으로 OH, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 벤질, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, -O아릴, -O벤질, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(O)E, NR<sup>15</sup>(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>15,16</sup>R<sup>17</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>15,17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16,17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>17</sup>, OC(O)NR<sup>15,17</sup>, NR<sup>15,17</sup>, C(O)OR<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, SR<sup>15</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0032] a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 여기서 a가 1, 2, 3 또는 4인 경우 알킬렌기는 OH 또는 NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

[0033] E는 NR<sup>15,17</sup> 또는 OR<sup>17</sup>이고;

[0034] 각각의 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;

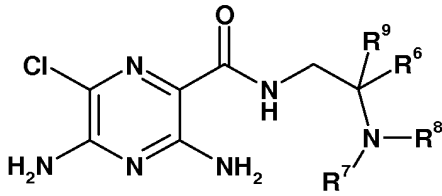
[0035] 각각의 R<sup>17</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 OH, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시로 임의로 치환되고,

[0036] 단, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 모두 수소인 경우 R<sup>6</sup>은 벤질이 아니다.

[0037] 본 발명의 일 실시양태에서는, 하기 화학식 Ia에 따른 화합물, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 제약상 허용되

는 염이 제공된다.

[0038] <화학식 Ia>



[0039]

상기 식에서,

[0040]

[0041]  $R^6$ 은  $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-R^{10}$ 이고, 여기서 알킬렌 연결기는  $C_1-C_3$  알킬, 할로 및 OH로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 단, 알킬렌 연결기가 존재하지 않는 경우,  $R^{10}$ 은 H가 아니고;

[0042]  $R^7$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬 및  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})$ -아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알킬 및 아릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0043]  $R^8$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 식 A-B의 기로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0044]  $R^7$  및  $R^8$ 은 그들이 결합한 질소 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하거나; 또는

[0045]  $R^6$  및  $R^8$ 은 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성하고;

[0046] A는 결합,  $-C(=NH)NH-$ ,  $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$  또는  $-C(=NH)NH-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ 이고;

[0047] B는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})$ -아릴,  $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴 및  $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0048] D는 결합,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHC(=N)NH-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-S(O_2)NH-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-NHC(O)O-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHS(O_2)-$ ,  $-NHC(O)NH-$  및  $-NH-$ 로부터 선택되고;

[0049] d는 1, 2 또는 3이고;

[0050] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0051] y는 1, 2 또는 3이고;

[0052]  $R^9$ 은 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이거나; 또는

[0053]  $R^6$  및  $R^9$ 은 그들이 결합한 탄소 원자와 함께,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬기,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐기 또는 4원 내지 10원 헤테로시클릭기를 형성하고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0054]  $R^{10}$ 은 H,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ , 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 및 식  $P-(CH_2)_m-Q$ 의 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0055] P는 결합, -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(=N)NH-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O<sub>2</sub>)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHS(O<sub>2</sub>)-, -NHC(O)NH- 및 -NH-로부터 선택되고;
- [0056] Q는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기는 각각 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0057] m은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0058] R<sup>11</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0059] R<sup>12</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 아릴, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로아릴, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로시클릴, -C(O)O알킬, C(O)O아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로아릴 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0060] R<sup>13</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0061] R<sup>14</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 헤테로아릴 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0062] x는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0063] z는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0064] Z는 독립적으로 OH, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 벤질, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 OH 기로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, -O아릴, -O벤질, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(O)E, NR<sup>15</sup>(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>15,16</sup>R<sup>17</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>15,17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16,17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>17</sup>, OC(O)NR<sup>15,17</sup>, NR<sup>15,17</sup>, C(O)OR<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, SR<sup>15</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0065] a는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 여기서 a가 1, 2, 3 또는 4인 경우 알킬렌기는 OH 또는 NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;
- [0066] E는 NR<sup>15,17</sup>R<sup>17</sup> 또는 OR<sup>17</sup>이고;
- [0067] 각각의 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0068] 각각의 R<sup>17</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 고리 시스템은 OH, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시로 임의로 치환되고,
- [0069] 단, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 모두 수소인 경우 R<sup>6</sup>은 벤질이 아니다.
- [0070] 상기 중 임의의 곳에서 정의된 바의 본 발명의 추가적인 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 H이다.
- [0071] 추가적인 실시양태에서, A는 결합, -C(=NH)NH- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이다.

- [0072] 상기 중 임의의 곳에서 정의된 바의 본 발명의 또 다른 추가적인 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고;
- [0073] R<sup>8</sup>은 H이거나; 또는
- [0074] R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 그들이 결합한 원자와 함께, Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 질소-함유 헤테로시클릭기를 형성한다.
- [0075] 상기 중 임의의 곳에서 정의된 바 본 발명의 추가적인 실시양태에서, R<sup>10</sup>은 H, NHR<sup>12</sup>, C(O)NHR<sup>14</sup>, 페닐 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬기이고;
- [0076] R<sup>12</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 페닐 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> 페닐로부터 선택되고, 여기서 각각의 페닐기는 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0077] R<sup>14</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 아틸로부터 선택되고, 여기서 각각의 페닐기는 Z 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0078] x는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0079] z는 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0080] 임의로는, R<sup>6</sup>이 Me인 경우, R<sup>9</sup>은 Me가 아니다. 적합하게는, R<sup>6</sup>이 Me인 경우, R<sup>9</sup>은 H나 Me가 아니다.
- [0081] 상기 중 임의의 곳에서 정의된 바의 본 발명의 또 다른 추가적인 실시양태에서는,
- [0082] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,
- [0083] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [2-아미노-5-(4-메톡시-페닐)-펜틸]-아미드,
- [0084] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-펜틸]-아미드,
- [0085] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드,
- [0086] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드,
- [0087] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-시클로헥실-프로필)-아미드,
- [0088] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드,
- [0089] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-4-메틸-펜틸)-아미드,
- [0090] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,
- [0091] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드,
- [0092] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (1-아미노-시클로펜틸메틸)-아미드,
- [0093] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-아미노-6-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥실}-아미드,
- [0094] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-헥실)-아미드,
- [0095] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드,
- [0096] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-프로필)-아미드,
- [0097] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-부틸)-아미드,
- [0098] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-프로필)-아미드,
- [0099] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드,
- [0100] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드,

- [0101] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드,
- [0102] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-아미노-6-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥실}-아미드,
- [0103] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-부틸)-아미드,
- [0104] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-구아니디노-펜틸)-아미드,
- [0105] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-펜틸)-아미드,
- [0106] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-3-시클로헥실-2-구아니디노-프로필)-아미드,
- [0107] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸}-아미드,
- [0108] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-2-구아니디노-헥실}-아미드,
- [0109] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,
- [0110] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-{N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,
- [0111] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-프로필}-구아니디노)-펜틸]-아미드,
- [0112] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N'-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드,
- [0113] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸}-아미드,
- [0114] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(R)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸}-아미드, 및 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0115] **정의**
- [0116] 본 명세서에서 사용된 용어들은 다음 의미를 갖는다.
- [0117] "임의로 치환된"은, 인용된 기가 이후 나열되는 라디칼 중 임의의 하나 또는 임의의 조합에 의해 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있음을 의미한다.
- [0118] "하나 이상의 Z 기로 임의로 치환된"은, 관련된 기가 Z의 정의 내에 포함되는 기로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있음을 나타낸다. 따라서, 2개 이상의 Z 치환기가 있는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0119] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다.
- [0120] 본원에 사용된 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬을 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자, 예컨대 C<sub>4</sub> 또는 C<sub>3</sub>이 명시된 경우, 그에 따라 상기 정의가 수정되어야 한다.
- [0121] 본원에 사용된 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시를 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자, 예컨대 C<sub>4</sub> 또는 C<sub>3</sub>이 명시된 경우, 그에 따라 상기 정의가 수정되어야 한다.
- [0122] 용어 "알킬렌"은 관련된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 쇄를 나타낸다.
- [0123] 용어 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-" 또는 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌)-"는 관련된 수의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 연결기를 나타낸다.
- [0124] 본원에 사용된 "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-카르보시클릭기" 또는 "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬"은 포화인 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭기를 나타낸다. 임의로, 상기 고리 시스템은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는데, 즉 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 카르보시클릭기이다. C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-카르보시클릭기의 예로는, 이들에 제한되는 것은 아니나, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 또는 바이시클릭기, 예컨대 바이시클로옥틸, 인다닐을 비롯한 바이시클로노닐 및 바이시클로데실이다. 예컨대 C<sub>6</sub>과 같이, 상이한 개수의

탄소 원자가 명시될 경우에, 상기 정의는 그에 따라 수정되어야 한다.

- [0125] 본원에 사용된 " $C_5-C_{10}$  시클로알케닐"은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 비(非)-방향족 카르보시클릭기를 나타낸다. 임의로, 상기 고리 시스템은 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는데, 즉  $C_5-C_6$  시클로알케닐이다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 "아릴" 및 " $C_6-C_{15}$ -방향족 카르보시클릭기"는 6 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족기를 나타낸다.  $C_6-C_{15}$ -방향족 카르보시클릭기의 예로는, 이들에 제한되는 것은 아니나, 페닐, 페닐렌, 벤젠트리일, 나프틸, 나프틸렌, 나프탈렌트리일 또는 안트릴렌이 있다. 예컨대  $C_{10}$  (예를 들어  $C_6-C_{10}$  아릴기)과 같이 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 경우, 상기 정의는 그에 따라 수정되어야 한다. 특정 실시양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸레닐이다. 추가적인 실시양태에서, 아릴은 페닐이다.
- [0127] 용어 "헤테로시클릭기" 및 "4원 내지 10원 헤테로시클릭기"는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는, 포화 또는 부분 불포화일 수 있는 4원 내지 10원 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 그러한 헤테로시클릭기의 예로는, 이들에 제한되는 것은 아니나, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리디논, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산 및 1,4-옥사티안이 있다. 적합하게는, 상기 헤테로시클릭기는 5원 내지 6원의 기일 수 있다.
- [0128] 용어 "헤테로아릴기" 및 "헤테로방향족기"는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 방향족 헤테로시클릭 고리를 나타낸다. 그러한 헤테로아릴기의 예로는, 이들에 제한되는 것은 아니나, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 신놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 나프티리딘, 프탈라진, 프테리딘, 아크리딘, 페나진 및 페나트롤린이 있다. 적합하게는, 상기 헤테로아릴기는 5원 내지 6원의 기일 수 있다.
- [0129] 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가적인 실시양태를 기재할 수 있다는 것은 이해될 것이다. 나아가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도되었다. 당업자는, 치환기의 조합이 가능하지 않은 경우, 이는 본 발명의 측면이 아님을 이해할 것이다.
- [0130] 본 발명의 제2의 측면은 염증성 또는 알레르기성 병태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 또는 점막 수화의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 상기 실시양태 중 임의의 실시양태에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0131] 본 발명의 실시양태는 낭성 섬유증, 원발성 섬모 이상운동증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 호흡기 감염, 폐 암종, 구강건조증 및 각결막염(keratoconjunctivitis sive)으로부터 선택되는 염증성 또는 알레르기성 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 상기 실시양태 중 임의의 실시양태에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0132] 본 명세서 및 하기 청구항 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 필요없는 한, "포함하다"라는 단어, 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형 단어는 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함함을 내포하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 제외하는 것은 아님을 이해할 것이다.
- [0133] 특히 바람직한 특정한 화학식 I의 화합물은 이후 실시예에 기재된 화합물이다.
- [0134] 염기성 중심을 함유하는 화학식 I의 화합물은 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에는 무기산, 예를 들어 할로젠화수소산, 예컨대 플루오르화수소산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산의 부가염; 및 유기산, 예를 들어 지방족 모노카르복실산, 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산, 카프릴산, 디클로로아세트산, 히프르산, 지방족 히드록시산, 예컨대 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산, 글루콘산, 만델산, 디카르복실산, 예컨대 말레산 또는 숙신산, 아디프산, 아스파르트산, 푸마르산, 글루탐산, 말론산, 세바신산, 방향족 카르복실산, 예컨대 벤조산, p-클로로-벤조산, 니코틴산, 디페닐아세트산 또는 트리페닐아세트산, 방향족 히드록시산, 예컨대 o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산, 및 술폰산, 예컨대 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산, 에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 2-히드록시-에탄술폰산, (+) 캄포르-10-술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산 또는 p-톨루엔술폰산의 부가

염이 포함된다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 용매화물은 일반적으로 수화물이다.

[0135] 또한, 카르복실 기와 같은 산성 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 염기, 특히 당업계에 널리 공지된 것과 같은 제약상 허용되는 염기와의 염을 형성할 수 있으며; 적합한 상기 염에는 금속 염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예컨대, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염), 또는 암모니아, 또는 제약상 허용되는 유기 아민 또는 헤테로시클릭 염기 (예컨대, 에탄올아민, 벤질아민 또는 피리딘, 아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 디에탄올아민, 4-(2-히드록시-에틸)모르폴린, 1-(2-히드록시에틸)피롤리딘, N-메틸 글루타민, 피페라진, 트리에탄올-아민 또는 트로메타민)와의 염이 포함된다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 카르복실 기와 같은 산성 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 4급 암모늄 중심을 갖는 쯔비더 이온으로서 존재할 수 있다.

[0136] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물에는, 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-아세톤 또는 d<sub>6</sub>-DMSO가 포함된다.

[0137] 유리 형태의 화학식 I의 화합물은 통상의 방식으로 염 형태로 전환될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태의 화합물은 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 수화물 또는 용매화물의 형태로 수득될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 반응 혼합물로부터 회수되거나 통상의 방식으로 정제될 수 있다. 이성질체, 예컨대 거울상이성질체는 통상의 방식으로, 예를 들어 분별 결정화에 의해 또는 상응하게 비대칭 치환된 (예를 들어, 광학 활성인) 출발 물질로부터의 비대칭 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0138] 본 발명의 일부 화합물들은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하므로, 개별 광학 활성 이성질체 형태 또는 그의 혼합물, 예컨대 라세미체 혼합물로서 존재한다. 추가의 비대칭 중심이 존재하는 경우, 본 발명은 또한 개별 광학 활성 이성질체들 뿐만 아니라 그의 혼합물, 예컨대 부분입체이성질체 혼합물 둘 다를 포함한다.

[0139] 본 발명은 이러한 모든 형태, 특히 순수 이성질체 형태를 포함한다. 상이한 이성질체 형태는 통상적인 방법에 의해 서로 분리 또는 분할될 수 있거나, 임의의 주어진 이성질체를 통상적인 합성 방법 또는 입체특이적 또는 비대칭 합성에 의해 수득할 수 있다. 본 발명의 화합물은 제약 조성물에 사용하려는 것이기 때문에, 이들은 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 60% 이상의 순도, 더욱 적합하게는 75% 이상의 순도, 바람직하게는 85% 이상의 순도, 특히 98% 이상의 순도 (%는 중량 대 중량 기준임)로 제공된다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위하여 화합물의 순수하지 않은 체제를 사용할 수 있으며, 이러한 덜 순수한 화합물 체제는 본 발명의 화합물 1% 이상, 더욱 적합하게는 5% 이상, 바람직하게는 10 내지 59%를 함유해야 한다.

[0140] 본 발명에는, 1개 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 것과 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되어 있는, 제약상 허용되는 동위원소-표지된 모든 화학식 I의 화합물이 포함된다. 본 발명의 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예로는 수소의 동위원소 (예컨대, <sup>2</sup>H 및 <sup>3</sup>H), 탄소의 동위원소 (예컨대, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C), 염소의 동위원소 (예컨대, <sup>36</sup>Cl), 불소의 동위원소 (예컨대, <sup>18</sup>F), 요오드의 동위원소 (예컨대, <sup>123</sup>I 및 <sup>125</sup>I), 질소의 동위원소 (예컨대, <sup>13</sup>N 및 <sup>15</sup>N), 산소의 동위원소 (예컨대, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O 및 <sup>18</sup>O) 및 황의 동위원소 (예컨대, <sup>35</sup>S)를 들 수 있다.

[0141] 동위원소-표지된 특정 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소 (<sup>3</sup>H) 및 탄소-14 (<sup>14</sup>C)는 혼입시키기 용이하고 검출 수단이 편리하다는 점에서 상기 목적에 특히 유용하다. 중수소 (<sup>2</sup>H)와 같이 더 무거운 동위원소로 치환하는 것은, 더 높은 대사 안정성 (예컨대, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량)으로부터 초래되는 특정한 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 상황에서는 바람직할 수 있다. <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O 및 <sup>13</sup>N과 같은 양전자 방출 동위원소로 치환하는 것은 기질 수용체 점유율(occupancy)을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 연구에 유용할 수 있다.

[0142] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로, 동위원소로 표지되지 않은 기존 사용 시약 대신에 적절하게 동위원소로 표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 첨부된 실시예에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0143] 화학식 I의 화합물 중 일부는 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 호변이성질성은 당업자에 익히 공지되어 있으며, 당업자는 어떤 기가 호변이성질체화되어 상이한 호변이성질체 형태를 형성할 수 있는지를 쉽게 인식할 것이다. 본 발명에는 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 포함된다.

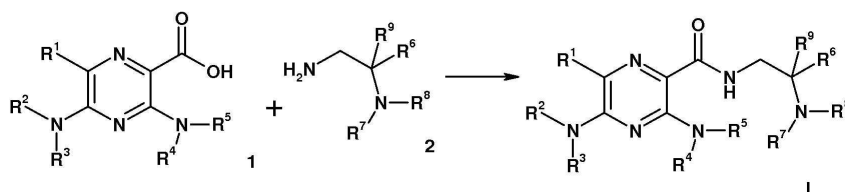
[0144] 합성

[0145] 일반적으로, 화학식 I에 따른 화합물은 하기 반응식 1 및 실시예에 기재된 경로에 의해 합성할 수 있다.

[0146] 예를 들어, 중간체 1을 유기 용매 중에서 적합한 커플링제 및 유기 염기의 존재 하에서 중간체 2와 반응시켜 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다. 이어서, 이 유리 염기를 적절한 산으로 처리하여 염 형태로 전환시킬 수 있다.

[0147] 중간체는 당업자에게 공지된 방법으로부터 제조할 수 있거나, 상업적으로 입수가능하다.

[0148] <반응식 1>



[0149]

[0150] 유리 형태의 화학식 I의 화합물을 당업자가 이해하는 통상의 방식으로 염 형태로 전환시킬 수 있거나, 그 반대로 할 수 있다. 유리 또는 염 형태의 화합물을 수화물, 또는 결정화에 사용된 용매를 함유하는 용매화물의 형태로 수득할 수 있다. 화학식 I의 화합물을 반응 혼합물로부터 회수하여, 통상의 방식으로 정제할 수 있다. 이성질체, 예컨대 입체이성질체는 상응하게 비대칭 치환된, 예를 들면 광학 활성인 출발 물질로부터 통상의 방식으로, 예를 들면 분별 결정화 또는 비대칭 합성에 의해 수득할 수 있다.

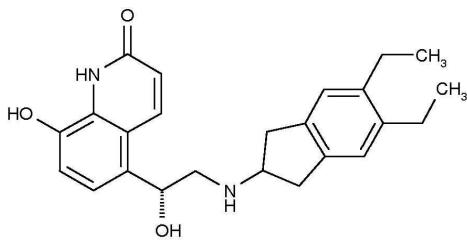
[0151] 화학식 I의 화합물은 예를 들면 하기에 및 실시예에 기재된 반응 및 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실행하는데 적합한 용매 중에서 수행할 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는, 분자에 존재하는 관능성이 제안된 변환에 부합되어야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 목적하는 본 발명의 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변경하거나 또는 또다른 것에 비해 특정한 한 공정 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

[0152] 하기 반응식에 나타낸 합성 중간체 및 최종 생성물 상의 다양한 치환기들은 당업자가 이해하는 바와 같이 필요에 따라 적절한 보호기를 갖는 그들의 완전히 구체화된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 이후 당업자에게 친숙한 방법에 의해 그들의 최종 형태로 구체화될 수 있는 전구체 형태로 존재할 수 있다. 치환기는 또한 합성 순서 전반에 걸쳐 다양한 단계에서 또는 합성 순서의 완료 이후에 부가될 수 있다. 여러 경우에, 통상적으로 사용되는 관능기 조작을 이용하여 한 중간체를 또다른 중간체로, 또는 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 변환시킬 수 있다. 이러한 조작의 예로는 에스테르 또는 케톤의 알코올로의 전환; 에스테르의 케톤으로의 전환; 에스테르, 산 및 아미드의 상호전환; 알코올 및 아민의 알킬화, 아실화 및 술폰화; 및 그의 여러가지가 있다. 치환기는 또한 통상의 반응, 예컨대 알킬화, 아실화, 할로겐화 또는 산화를 이용하여 부가될 수 있다. 이러한 조작은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이러한 조작의 절차 및 방법이 여러 참고문헌에 요약되어 있다. 여러 관능기 조작에 대한 유기 합성의 주요 문헌의 예와 참고문헌을 제공할 뿐만 아니라, 유기 합성 분야에 통상적으로 이용되는 다른 변환을 제공하는 일부 참고문헌은 문헌 [*March's Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001)]; [*Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989)]; [*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995)]; 및 [*Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)]이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또다른 주요 고려사항이 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임을 인식할 것이다. 동일한 분자 내의 여러 보호기는, 이들 각 보호기가 동일한 분자에 있는 다른 보호기를 제거하지 않고도 제거될 수 있거나, 또는 몇몇 보호기가 목적하는 결과에 따라 동일한 반응 단계를 이용하여 제거될 수 있도록 선택될 수 있다. 숙련자들이 고려하는, 여러 대안을 기재하는 문헌은 [Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999)]이다.

- [0153] 약리 활성
- [0154] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물 (대안적으로, 이후 "본 발명의 작용제"로 지칭함)이 상피 나트륨 채널 (ENaC)을 차단하는 것과 관련하여, 이들은 상피 나트륨 채널의 차단에 반응하는 병태, 특히 점막 수화로부터 이득을 보는 병태의 치료에 유용하다.
- [0155] 상피 나트륨 채널의 차단에 의해 치료가능한 질환으로는 상피막을 가로지르는 유체 용적의 조절과 관련된 질환이 있다. 예를 들면, 기도 표면 액체의 용적은 점액섬모 청소율 및 폐 건강 유지의 주요 조절인자이다. 상피 나트륨 채널의 차단은 기도 상피의 점막층에 유체 축적을 촉진시켜, 점액 청소율을 촉진시키고, 호흡 조직 (폐 기도 포함)에서 점액 및 가래의 축적을 방지할 것이다. 이러한 질환으로는 호흡성 질환, 예컨대 만성 섬유증, 원발성 섬유 이상운동증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 호흡기 감염 (급성 및 만성; 바이러스성 및 세균성) 및 폐 압증이 있다. 상피 나트륨 채널의 차단에 의해 치료가능한 질환으로는 또한 상피를 가로지르는 비정상적인 유체 조절과 관련된, 호흡성 질환이 아닌 질환, 아마도 그의 표면 상의 보호성 표면 액체의 비정상적인 생리현상과 관련된 질환, 예를 들면 구강건조증 (건조한 입) 또는 각결막염 (건조한 눈)이 있다. 나아가, 신장에서 상피 나트륨 채널의 차단을 이용하여 이뇨를 촉진시켜, 혈압강하 효과를 유도할 수 있다.
- [0156] 본 발명에 따른 치료는 증후적 또는 예방적일 수 있다.
- [0157] 천식에는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증의 천식, 중도의 천식, 중증의 천식, 기관지 천식, 운동-유도된 천식, 직업성 천식, 및 세균 감염 후에 유도된 천식이 포함된다. 천식의 치료는 또한 예를 들면 천명 증상을 나타내며 "천명성 유아" (의학적으로 주요 관심의 대상인 확립된 환자 범주이며, 현재는 초기 또는 조기 천식으로 종종 확인됨)로 진단되었거나 진단가능성이 있는 4 또는 5세 미만의 대상체를 치료하는 것을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. (편의를 위해, 이 특별한 천식 병태는 "천명성 유아 증후군"이라고 지칭함.)
- [0158] 천식의 치료에서 예방적 효능은 증후적 발작, 예를 들면 급성 천식 또는 기관지수축성 발작의 빈도 또는 중증도의 감소, 폐 기능의 개선, 또는 개선된 기도 과민반응에 의해 증명될 것이다. 이는, 다른 증후적 요법, 즉 증후적 발작의 발생시 그를 제한하거나 중단시키도록 의도된 요법, 예를 들면 항염증제 (예를 들어, 코르티코-스테로이드) 또는 기관지확장제를 덜 필요로 하는 것에 의해 추가로 증명될 수 있다. 천식에서 예방적 이익은 특히 "아침 악화(morning dipping)"의 경향이 있는 대상체에서 명백할 수 있다. "아침 악화"는 상당 비율의 천식에서 흔히 나타나며, 예를 들면 오전 약 4 내지 6시 사이에, 즉 이전에 투여된 임의의 증후적 천식 요법과는 보통 상당히 거리가 먼 시간에서의 천식 발작을 특징으로 한다.
- [0159] 만성 폐쇄성 폐 질환에는 만성 기관지염 또는 그와 관련된 호흡곤란, 기증, 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민반응의 악화가 포함된다. 본 발명은 또한 모든 유형 또는 기원의 기관지염, 예를 들면 급성, 식물성(arachidic), 카타르성(catarrhal), 크루프성(croupus), 만성 또는 결핵성(phthinoic) 기관지염의 치료에 적용가능하다.
- [0160] 점막 수화로부터 이득을 보는 질환의 치료에서 상피 나트륨 채널 차단제의 적합성은, 문헌 [Hirsh et al., *J Pharm Exp Ther* (2004)]에 기재된 방법을 이용하여, 적합한 단리된 세포 또는 합류상태(confluent)의 상피에서 이온 채널/이온 수송 기능에 대한 상피 나트륨 채널 차단제의 억제 효과를 측정함으로써 시험할 수 있다.
- [0161] 화학식 I의 화합물을 비롯한 상피 나트륨 채널 차단제는 또한 특히 만성 섬유증 또는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 예컨대 앞서 언급된 질환의 치료에서, 다른 약물 물질, 예컨대 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물 물질과 조합하여 사용하기 위한 공동 치료제로서, 예를 들면 이러한 약물의 치료학적 활성의 강화제로서, 또는 이러한 약물의 필요한 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다.
- [0162] 상피 나트륨 채널 차단제는 고정된 제약 조성물에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물 물질과 별도로, 그 전에, 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0163] 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로서 상피 나트륨 채널 차단제와 삼투제 (고장성 식염수, 텍스트란, 만니톨, 자일리톨) + CFTR 기능의 개질제, 야생형 및 돌연변이형 둘 다 (정정제 + 강화제), 예를 들면 WO 2007/021982, WO 2006/099256, WO 2006/127588, WO 2004/080972, WO 2005/026137, WO 2005/035514, WO 2005/075435, WO 2004/111014, WO 2006/101740, WO 2004/110352, WO 2005/120497 및 US 2005/0176761에 기재된 것, 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성, 진해성, 항생제성 또는 DNase 약물 물질의 조합물을 포함하며, 이 때 상기 상피

나트륨 채널 차단제 및 상기 약물 물질은 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재한다.

- [0164] 적합한 항생제로는 마크롤리드 항생제, 예를 들면 토브라마이신 (토비(TOBI™))이 있다.
- [0165] 적합한 DNase 약물 물질로는 DNA를 선택적으로 절단하는 재조합 인간 데옥시리보뉴클레아제 I (rhDNase)의 고도로 정제된 용액인 도르나제 알파 (폴모자임(Pulmozyme™))가 있다. 도르나제 알파는 낭성 섬유증의 치료에 사용된다.
- [0166] 상피 나트륨 채널 차단제와 항염증성 약물의 다른 유용한 조합물은 케모카인 수용체, 예를 들면 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5의 길항제, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 슈링-플로우(Schering-Plough) 길항제인 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D; 다케다 (Takeda) 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸-페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770); 및 USP 6,166,037 (특히 청구항 18 및 19), WO 00/66558 (특히 청구항 8), WO 00/66559 (특히 청구항 9), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제와의 조합물이다.
- [0167] 적합한 항염증성 약물로는 스테로이드, 특히 당질코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 스테로이드), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예컨대 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 및 WO 04/26248에 기재된 것; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (아리플로(Ariflo(등록상표))), 글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)), 로플루밀라스트 (바이크 굴덴(Byk Gulden)), V-11294A (나프(Napp)), BAY19-8004 (바이엘(Bayer)), SCH-351591 (슈링-플로우), 아로필린 (알미랄 프로테스파르마(Almirall Prodesfarma)), PD189659/PD168787 (파르케-데이비스(Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카(Asta Medica)), CDC-801 (셀진(Celgene)), Se1CID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (베르날리스(Vernalis)), T-440 (다나베(Tanabe)), KW-4490 (교와 핫코 고교(Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 기재된 것; 아데노신 A2B 수용체 길항제, 예컨대 WO 02/42298에 기재된 것; 및 베타-2 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤 페노테롤, 프로카테롤, 특히 포르모테롤, 카르모테롤 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 WO 0075114의 화학식 I의 화합물 (유리 형태 또는 염 형태 또는 용매화물 형태) (상기 문헌은 본원에 참고로 포함됨), 바람직하게는 그의 실시예의 화합물, 특히 인다카테롤에 상응하는 하기 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염:



- [0168]
- [0169] 뿐만 아니라, WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태 또는 염 형태 또는 용매화물 형태), 및 또한 EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 및 WO 04/108676의 화합물이 있다.
- [0170] 적합한 기관지확장성 약물로는 항콜린작용제 또는 항무스카린제, 특히 이프라트로퓜 브로마이드, 옥시트로퓜 브로마이드, 티오토로퓜 염 및 CHF 4226 (키에시(Chiesi)), 및 글리코피롤레이트, 또한 EP 424021, USP

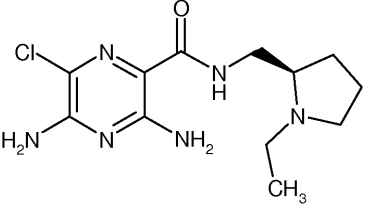
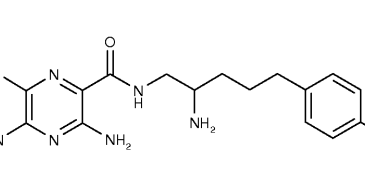
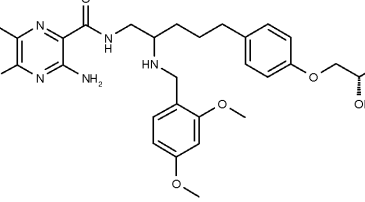
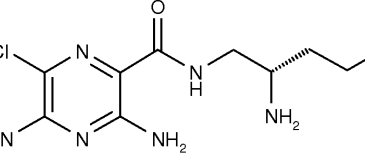
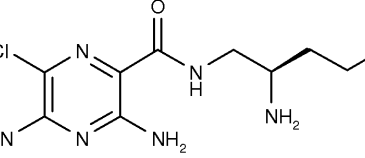
3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 및 WO 04/05285에 기재된 것이 있다.

- [0171] 적합한 이중 항염증성 및 기관지확장성 약물로는 이중 베타-2 아드레날린성 수용체 효능제/무스카린성 길항제, 예컨대 USP 2004/0167167, WO 04/74246 및 WO 04/74812에 기재된 것이 있다.
- [0172] 적합한 항히스타민성 약물 물질로는 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데슬로라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 뿐만 아니라 JP 2004107299, WO 03/099807 및 WO 04/026841에 기재된 것이 있다.
- [0173] 상기에 따라, 본 발명은 또한 추가의 측면으로서 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체, 특히 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상피 나트륨 채널의 차단에 반응성인 병태, 예를 들면 상피막을 가로지르는 유체 용적의 조절과 관련된 질환, 특히 폐쇄성 기도 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0174] 또다른 측면으로, 본 발명은 상피 나트륨 채널의 차단에 반응성인 병태, 특히 폐쇄성 기도 질환, 예를 들면 만성 섬유증 및 COPD의 치료를 위한 의학의 제조에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0175] 본 발명의 작용제는 임의의 적절한 경로, 예를 들면 경구로, 예를 들면 정제 또는 캡슐의 형태로; 비경구로, 예를 들면 정맥내로; 흡입에 의해, 예를 들면 폐쇄성 기도 질환의 치료에서; 비강내로, 예를 들면 알레르기성 비염의 치료에서; 피부로 국소적으로; 또는 직장으로 투여할 수 있다. 추가의 측면에서, 본 발명은 또한 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 화학식 I의 화합물을 임의로 그를 위한 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 앞서 기재된 바와 같은 공동 치료제, 예컨대 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 앞서 기재된 바와 같은 공동 치료제, 예컨대 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 앞서 기재된 바와 같은 공동 치료제, 예컨대 항염증성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여 형태는 정제 및 캡슐을 포함할 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템, 예를 들면 패치의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 다른 분사가 가능한 제형 또는 건조 분말 제형을 포함할 수 있다. 조성물이 에어로졸 제형을 포함하는 경우, 이는 바람직하게는 예를 들면 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 추진제, 예컨대 HFA134a 또는 HFA227 또는 이들의 혼합물을 함유하며, 당업계에서 공지된 하나 이상의 공용매, 예컨대 에탄올 (20 중량%까지), 및/또는 하나 이상의 계면활성제, 예컨대 올레산 또는 소르비탄 트리올레에이트, 및/또는 하나 이상의 벌크화제, 예컨대 락토스를 함유할 수 있다. 조성물이 건조 분말 제형을 포함하는 경우, 이는 바람직하게는 예를 들면 10 마이크론 이하의 입경을 갖는 화학식 I의 화합물을, 임의로는 목적하는 입도 분포를 갖는 희석제 또는 담체, 예컨대 락토스, 및 수분으로 인해 생성물 성능이 열화되는 것으로부터 보호하는데 도움이 되는 화합물, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트와 함께 함유한다. 조성물이 분무화된 제형을 포함하는 경우, 이는 바람직하게는 예를 들면 물, 공용매, 예컨대 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 및 계면활성제일 수 있는 안정화제를 함유하는 비히클 중에 용해되거나 현탁된 화학식 I의 화합물을 함유한다.
- [0176] 본 발명의 추가의 측면은 다음과 같다:
- [0177] (a) 흡입가능한 형태, 예를 들면 에어로졸 또는 다른 분사가 가능한 조성물, 또는 흡입가능한 미립자, 예를 들면 미세화된 형태의 화학식 I의 화합물;
- [0178] (b) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 흡입가능한 의학;
- [0179] (c) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 흡입 장치와 함께 포함하는 제약 제품; 및
- [0180] (d) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 흡입 장치.
- [0181] 물론, 본 발명의 실시예에 사용되는 화학식 I의 화합물의 투여량은 예를 들면 치료할 특정 병태, 목적하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입에 의한 투여에 적합한 일일 투여량은 약 0.005 내지 10 mg인 반면, 경구 투여에 적합한 일일 투여량은 약 0.05 내지 100 mg이다.
- [0182] 제약 용도 및 검정
- [0183] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 (대안적으로, 이후 "본 발명의 작용제"로 지칭됨)은 약제로서 유용하다. 특히, 상기 화합물은 양호한 ENaC 차단제 활성을 가지며, 하기 분석법으로 시험할 수 있다.

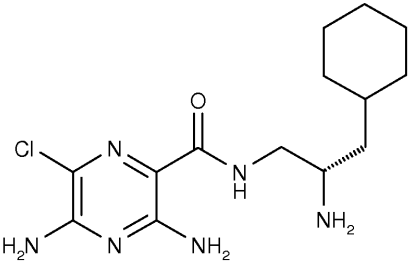
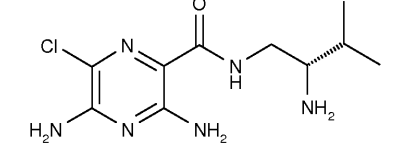
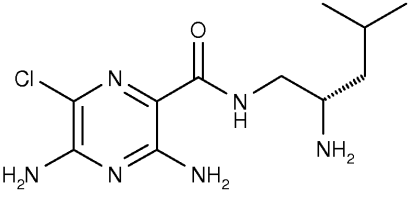
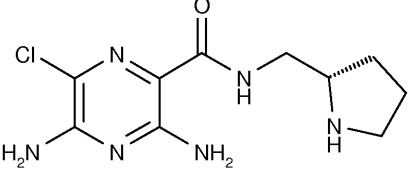
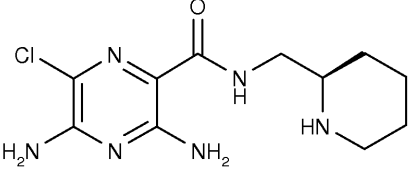
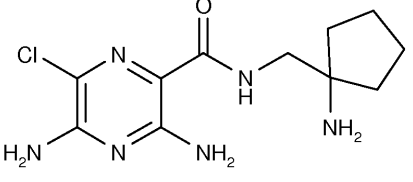
- [0184] 세포 배양
- [0185] 인간 기관지 상피 세포 (HBEC) (캄브렉스(Cambrex))를 공기-액체 계면 조건하에 배양하여, 잘 분화된 점액섬모 표현형을 생성하였다.
- [0186] HBEC를 그레이(Gray) 및 그의 동료의 1996년 문헌에 기재된 방법을 변형시켜 배양하였다. 세포를 플라스틱 T-162 플라스크에 시딩하고, 소 뇌하수체 추출물 (52  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 히드로코르티손 (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 인간 재조합 표피 성장 인자 (0.5  $\text{ng}/\text{mL}$ ), 에피네프린 (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 트랜스페린 (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 인슐린 (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 레티노산 (0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 트리오오도티로닌 (6.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 젠타마이신 (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및 암포테리신 B (50  $\text{ng}/\text{mL}$ )가 보충된 기관지 상피 세포 성장 배지 (BEGM; 캄브렉스)에서 성장시켰다. 세포가 90% 합류상태가 될 때까지 배지를 매 48 시간마다 교체하였다. 이어서, 세포를 계대배양하고, 상기와 동일하게 보충되었지만, 트리오오도티로닌은 없고 레티노산의 최종 농도가 50 nM (모두 트랜스-레티노산)인 BEGM 중 50% DMEM을 함유하는 분화 배지에서 폴리카르보네이트 스냅웰(Snapwell) 삽입체 (코스타(Costar)) 상에 시딩하였다 (8.25 x 10<sup>5</sup> 세포/삽입체). 처음 7 일 동안은 세포가 배양물에 잠기도록 유지하였고, 그 후 나머지 배양 기간 동안에는 세포를 선단 공기 계면에 노출시켰다. 그 후, 나머지 배양 동안에는 배지를 2% v/v 울트로저(Ultrosor) G를 함유하는 DMEM:F12 배지로 교체하였다. 우쌍 챔버(Ussing Chamber)에서 사용하기 전에 모든 배지 3 공급물로부터 암포테리신 B를 제거하였다. 선단-공기 계면이 확립된 후 7 내지 21일 사이에 세포를 사용하였다. 모든 배양 단계에서, 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 중에서 공기 인큐베이터에서 유지시켰다.
- [0187] 단락 전류 (ISC) 측정
- [0188] 스냅웰 삽입체를 버티컬 디퓨전 챔버(Vertical Diffusion Chamber, 코스타)에 탑재하고, 120 mM NaCl, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 3.3 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.8 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 및 10 mM 글루코스를 함유하는 37°C로 유지되는, 연속 가스 처리 링거 용액 (O<sub>2</sub> 중 5% CO<sub>2</sub>; pH 7.4)으로 세정하였다. 사용된 모든 생리학적인 용액의 경우, 용액 몰삼투압 농도는 280 내지 300 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O이었다. 세포를 0 mV 전압으로 고정시켰다 (모델 EVC4000; WPI). 30초 간격으로 1- 또는 2-mV 펄스를 인가하고, 옴(Ohm)의 법칙에 의해 RT를 계산함으로써 RT를 측정하였다. 데이터는 파워랩(PowerLab) 워크스테이션 (에이디인스트루먼트(ADInstruments))을 이용하여 기록하였다.
- [0189] 시험 화합물을 DMSO 중 10 mM 원액 (95%)으로서 제조하였다. 3배 계단 희석물을 적절한 비히클 (증류된 H<sub>2</sub>O 또는 링거 용액)에서 새로 제조하였다. 초기 농도를 5  $\mu\text{l}$  중 1000배 농축물로서 선단 챔버에 첨가하여, 5 mL 부피의 우쌍 챔버의 최종 1배 농도를 생성하였다. 후속적으로, 화합물을 3.3  $\mu\text{l}$  부피의 1000배 계단 희석한 원액으로 첨가하였다. 농도-반응 실험을 완료하였을 때, 아밀로리드 (10  $\mu\text{M}$ )를 선단 챔버에 첨가하여, 전체 아밀로리드-감수성 전류를 측정할 수 있도록 하였다. 아밀로리드 대조군 IC<sub>50</sub>은 각 실험의 시작시에 확립하였다.
- [0190] 결과를 아밀로리드-감수성 ISC의 평균 억제율(%)로 표현하였다. 농도-반응 곡선을 플롯팅하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 3.02를 이용하여 IC<sub>50</sub> 값을 산출하였다. 세포 삽입체는 전형적으로 이별식으로 작업하였고, IC<sub>50</sub>은 평균 억제율(%) 데이터로 계산하였다.
- [0191] 이하의 실시예의 화합물들은 일반적으로 상기 기재된 데이터 측정에서 10  $\mu\text{M}$  미만의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다. 예를 들면, 실시예 4, 9, 11, 12, 21, 24, 26, 27, 29, 31 및 32의 화합물들은 각각 0.29, 2.74, 5.90, 0.032, 0.064, 0.045, 0.060, 0.20, 0.005, 0.049 및 0.006  $\mu\text{M}$ 의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다.
- [0192] 본 발명은 하기 실시예에 의해 설명된다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0193] 실시예
- [0194] 본 발명의 예시적인 화합물에는 하기 표 1에 나타낸 화학식 Ia의 화합물이 포함된다. 그 제조 방법은 이하에 기재되어 있다.

[0195]

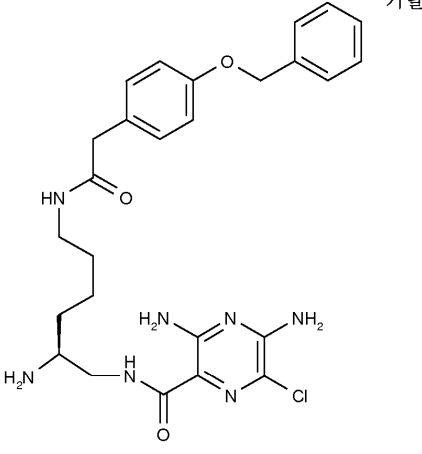
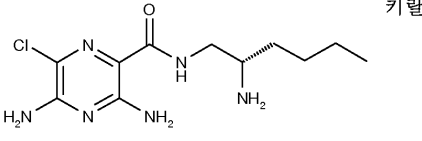
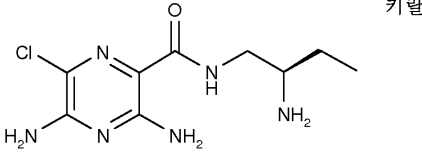
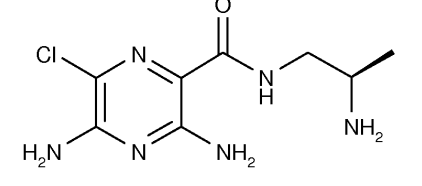
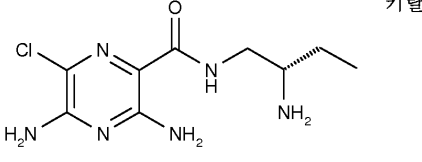
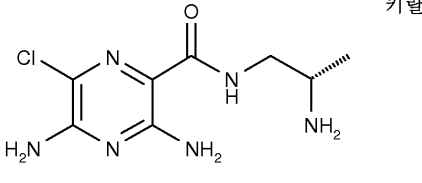
<표 1>

실시예	구조	[M+H] <sup>+</sup>
1		299
2		379
3		589
4		273
5		273

[0196]

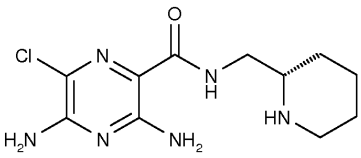
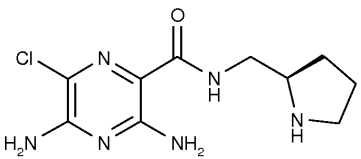
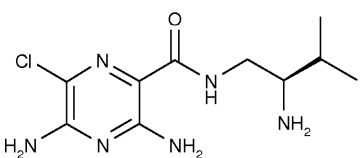
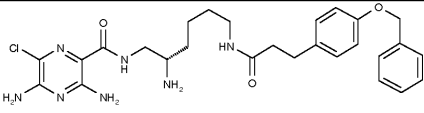
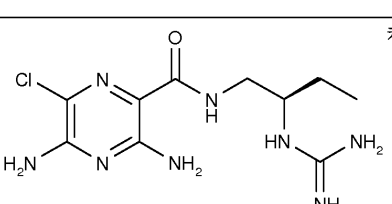
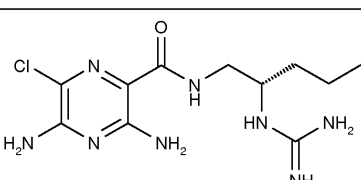
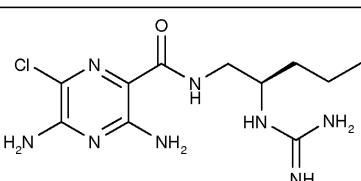
6		327
7		273
8		287
9		271
10		285
11		285

[0197]

12		<p>키랄</p> <p>526</p>
13		<p>키랄</p> <p>287</p>
14		<p>키랄</p> <p>259</p>
15		<p>245</p>
16		<p>키랄</p> <p>259</p>
17		<p>키랄</p> <p>245</p>

[0198]



18		키랄	285
19		키랄	271
20		키랄	273
21			540
22		키랄	301
23		키랄	315
24		키랄	315

[0199]

25	<p style="text-align: right;">키랄</p>	369
26		421
27	<p style="text-align: right;">키랄</p>	568
28	<p style="text-align: right;">키랄</p>	463
29	<p style="text-align: right;">키랄</p>	463
30	<p style="text-align: right;">키랄</p>	523
31		463.2
32	<p style="text-align: right;">키랄</p>	435.2

[0200]

33		435.3
----	--	-------

[0201]

[0202]

이하의 실시예를 참조하면, 바람직한 실시양태의 화합물은 본원에 기재된 방법, 또는 당업계에 공지된 여타의 방법을 이용하여 합성한다.

[0203]

바람직한 실시양태에 따른 유기 화합물이 호변이성질 현상을 나타낼 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조가 가능한 호변이성질체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있지만, 바람직한 실시양태는 도시된 구조의 임

의의 호변이성질체 형태를 모두 포함함을 이해해야 한다.

[0204] 본 발명은 설명을 위해 본원에 개시된 실시양태들에 제한되지 않으며, 상기 개시내용의 범주 내에 속하는 모든 형태가 본 발명에 포함된다는 것은 이해될 것이다.

[0205] 일반적인 조건:

[0206] 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화를 이용하는 LCMS 시스템 상에서 실시되었다. 이들은 아질런트(Agilent) 1100 HPLC/마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform) 질량 분광계 조합이거나, 또는 SQD 질량 분광계가 장착된 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC이다.  $[M+H]^+$ 는 단일-동위원소 분자량을 지칭한다.

[0207] 적절한 경우, 통상적인 기술, 예컨대 침전, 여과, 결정화, 증발, 증류 및 크로마토그래피를 이용하여 다양한 출발 물질, 중간체 및 바람직한 실시양태의 화합물을 단리 및 정제할 수 있었다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 출발 물질은 시중의 공급자로부터 입수하여 추가 정제 없이 사용하였다. 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화합물로부터 제조할 수 있었다.

[0208] 또한, 입수가능한 다양한 시판 시약 및 물질을 사용하였다. 이러한 시약 및 물질로는 이솔루트(Isolute)<sup>TM</sup> (바이오타지(Biotage)로부터 입수가능함) 및 셀라이트(Celite)(등록상표) (알드리치(Aldrich)로부터 입수가능함)를 들 수 있으며, 이는 나타난 공급자로부터 용이하게 입수할 수 있었다.

[0209] 하기 실시예 및 본 명세서 전체에 있어, 이하의 약어는 이하의 의미를 갖는다. 정의되지 않은 용어는 그에 대해 일반적으로 용인되는 의미를 갖는다.

[0210] 약어:

[0211]	RT	실온
[0212]	DMF	디메틸-포름아미드
[0213]	THF	테트라히드로푸란
[0214]	MeOH	메탄올
[0215]	DCM	디클로로메탄
[0216]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0217]	EtOH	에탄올
[0218]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분석법
[0219]	TEA	트리에틸아민
[0220]	TFA	트리플루오로아세트산
[0221]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0222]	DMSO	디메틸 술폭시드
[0223]	Et <sub>3</sub> N	트리에틸아민
[0224]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0225]	HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사
[0226]		플루오로포스페이트
[0227]	CDI	1,1'-카르보닐-다이이미다졸
[0228]	DEAD	디에틸아조디카르복실레이트
[0229]	PS	중합체 지지된
[0230]	9-BBN	9-보라바이시클로[3.3.1]노난
[0231]	dppf	(디페닐포스피노)페로센

[0232] 최종 화합물의 제조

[0233] 실시예 1

[0234] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

[0235] DMF (5 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (0.20 g, 1.06 mmol) 및 HATU (0.404 g, 1.06 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 (0.466 mL, 4.25 mmol), 이어서 (R)-(+)-2-아미노메틸-1-에틸피롤리딘 (0.136 g, 1.06 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조질의 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 0.1% TFA를 함유한 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 299. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 3.81 (1H, dd), 3.75-3.66

(2H, m), 3.62-3.54 (2H, m), 3.21-3.12 (2H, m), 2.29-1.94 (4H, m), 1.41 (3H, t).

[0236]

[0237] 실시예 2

[0238] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [2-아미노-5-(4-메톡시-페닐)-펜틸]-아미드 트리플루오로아세테이트

[0239] DMF (10 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (0.21 g, 1.09 mmol) 및 HATU (0.42 g, 1.09 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 (0.48 mL, 4.40 mmol), 이어서 2-(tert-부톡시메틸-아미노)-5-(4-메톡시-페닐)-펜탄산 아미드 (중간체 A) (0.35 g, 1.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 물 (15 mL)로 2회 분쇄하고, 생성된 고체를 MeOH (20 mL)에 녹이고, 현탁액을 0.5시간 동안 가열 환류시켰다. 그 후, 고체 불순물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액에 DCM (10 mL) 및 TFA (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 0.1% TFA를 함유한 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 379. <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7.12 (2H, d), 6.82 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.47-3.37 (2H, m), 3.39-

3.31 (1H, m), 2.64 (2H, t), 1.81-1.52 (4H, m).

[0240]

[0241] 실시예 3

[0242] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-펜틸]-아미드

[0243] 단계 1: 2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄니트릴:

[0244] DCM (13 mL) 중의 2-아미노-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄니트릴 (중간체 B) (480 mg, 1.6 mmol)의 용액에 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (319 mg, 1.92 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (529 mg, 2.49 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후, 탄산수소나트륨 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM (20 mL)을 첨가하여, 층들을 분리시켰다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: 이소-헥산 2:3)에 의해 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0245] 단계 2: N<sup>\*</sup>2<sup>\*</sup>-(2,4-디메톡시-벤질)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄-1,2-디아민:

[0246] 아르곤 하의 디에틸 에테르 (15 mL) 중의 2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄니트릴 (513 mg, 1.12 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (디에틸 에테르 중 1.0 M 용액 2.25 mL, 2.25 mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 정치시켰다. 물 (0.1 mL)을 조심스럽게 첨가한 후, 수산화나트륨 (15% 수용액 0.2 mL) 및 추가 분량의 물 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (5 mL)로 희석시킨 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. [M+H]<sup>+</sup>

459.

[0247] 단계 3: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-5-[4-((S)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜틸}-아미드:

[0248] DMF (10 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (161 mg, 0.86 mmol) 및 HATU (325 mg, 0.86 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 (0.38 mL, 3.42 mmol), 이어서 N<sup>2+</sup>-(2,4-디메톡시-벤질)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄-1,2-디아민 (391 mg, 0.86 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 조질의 잔류물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 그 후 물을 따라내어 오렌지색 고체를 남기고, 이 고체를 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척하고, 50°C에서 진공 중에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> 629.

[0249] 단계 4: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-펜틸]-아미드:

[0250] DCM (3 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {2-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜틸}-아미드 (391 mg, 0.62 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 상을 수성 수산화나트륨으로 중화시킨 후, EtOAc (20 mL)로 2회 추출하였다. EtOAc 추출물을 수합하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:DCM, 1:9)에 의해 표제 화합물을 무색 고체로서 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 589. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (1H, br), 7.05 and 7.04 (1H, 2 x d), 6.98 and 6.97 (2H, 2 x d), 6.73 and 6.71 (2H 2 x d), 6.36 and 6.35 (1H, 2 x d), 6.34 and 6.30 (1H, 2 x s), 5.15 (2H, br), 4.08-3.59 (8H, m), 3.71 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.50-3.41 (2H, m) 2.55 and 2.49 (2H, 2 x t), 1.80-1.29 (4H, m).

[0251]

[0252] 실시예 4

[0253] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드

[0254] 단계 1: [(S)-1-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-부틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르:

[0255] 0°C의 DCM (25 mL) 중의 프탈이미드 (1.43 g, 9.72 mmol), ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (US 2007/0032433 (232 페이지)에 기재된 절차에 따라 제조함) (1.97 g, 9.69 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.55 g, 9.72 mmol)의 혼합물에 DEAD (1.6 mL, 10.2 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO<sub>2</sub> 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/이소-헥산, 0-15% EtOAc의 구배)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> 233.

[0256] 단계 2: ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르:

[0257] EtOH (50 mL) 및 DCM (75 mL) 중의 [(S)-1-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-부틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.80 g, 8.42 mmol) 및 히드라진 일수화물 (3.0 mL, 60.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, DCM으로 세척하여, 조질의 생성물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0258] 단계 3: ((S)-1-((3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르:

[0259] 무수 DMF (50 mL) 중의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.70 g, 8.40 mmol), 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (1.59 g, 8.43 mmol), N-메틸모르폴린 (3.8 mL, 34.5 mmol) 및 HATU (3.2 g, 8.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (염기성 알루미늄, MeOH:DCM)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서

수득하였다.  $[M+H]^+$  333.

[0260] 단계 4: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드:

[0261] 1,4-디옥산 (20 mL) 중의 ((S)-1-[(3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸)-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.30 g, 3.49 mmol)의 용액에 HCl (1,4-디옥산 중의 4 M 용액 50 mL, 200 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 수득된 황색 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하고; 디에틸 에테르 층을 따라내고, 생성물을 최소 부피의 MeOH에 용해시키고, 디에틸 에테르를 첨가하여 침전시켰다. 용매를 따라내고, 생성된 고체를 진공 하에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

$[M+H]^+$  233.  $^1H$  NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16 (1H, t), 7.89 (2H, br), 7.07 (4H, br), 3.42-3.38 (2H, m), 3.27-3.18 (1H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t).

[0262]

[0263] 실시예 5

[0264] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드**

[0265] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((R)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (WO1998/050029 (638 페이지)에 기재된 절차에 따라 제조함)로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  233.

[0266] 실시예 6

[0267] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-시클로헥실-프로필)-아미드 히드로클로라이드**

[0268] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((S)-1-아미노메틸-2-시클로헥실-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (WO 2007/070201 (177 페이지)에 기재된 절차에 따라 제조함)로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  327.

[0269] 실시예 7

[0270] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드 히드로클로라이드**

[0271] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발리놀로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  273.

[0272] 실시예 8

[0273] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-4-메틸-펜틸)-아미드 히드로클로라이드**

[0274] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((S)-1-아미노메틸-3-메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  287.

[0275] 실시예 9

[0276] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드 히드로클로라이드**

[0277] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 (S)-2-아미노메틸-1-N-Boc-피롤리딘으로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  271.

[0278] 실시예 10

[0279] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드 히드로클로라이드**

[0280] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 (R)-2-아미노메틸-1-N-Boc-피페리딘으로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  285.

[0281] 실시예 11

- [0282] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (1-아미노-시클로펜틸메틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0283] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 (1-아미노메틸-시클로펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  285.
- [0284] **실시예 12**
- [0285] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-헥실)-아미드 트리플루오로아세테이트**
- [0286] 단계 1: ((S)-5-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-1-[[3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸]-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르:
- [0287] DMF (3 mL) 중의 4-벤질옥시-페닐-아세트산 (39 mg, 0.16 mmol) 및 HATU (61 mg, 0.16 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린 (64 mg, 0.64 mmol), 이어서 DMF (2 mL) 중의 ((S)-5-아미노-1-[[3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸]-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 C) (64 mg, 0.16 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여, 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.  $[M+H]^+$  626.
- [0288] 단계 2: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-헥실)-아미드 트리플루오로아세테이트:
- [0289] DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL) 중의 ((S)-5-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-1-[[3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸]-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (0.1 g, 0.16 mmol)의 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 생성된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 물 - 0.1% TFA 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- $[M+H]^+$  526. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (1H, t), 8.05 (1H, t), 7.94 (4H, br), 7.42 (2H, d), 7.37 (2H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.16 (2H, d), 7.04 (2H, br), 6.92 (2H, d), 5.05 (2H, s), 3.38 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.18 (1H, m), 3.02 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.38 (4H, m).
- [0290]
- [0291] **실시예 13**
- [0292] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-헥실)-아미드 히드로클로라이드**
- [0293] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((S)-1-히드록시메틸-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  287. 알릴 글리신을 (S)-(+)-2-아미노-1-헥산올로 대체하여 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-엔산 (중간체 A, 단계 1)과 유사한 절차에 의해 ((S)-1-히드록시메틸-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 제조하였다.
- [0294] **실시예 14**
- [0295] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0296] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((R)-1-히드록시메틸-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  259.
- [0297] **실시예 15**
- [0298] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-프로필)-아미드 히드로클로라이드**
- [0299] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 ((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  245.
- [0300] **실시예 16**
- [0301] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-부틸)-아미드 히드로클로라이드**

- [0302] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 ((S)-1-히드록시메틸-프로필)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  259.
- [0303] **실시예 17**
- [0304] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-프로필)-아미드 히드로클로라이드**
- [0305] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 ((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  245.
- [0306] **실시예 18**
- [0307] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-1-피페리딘-2-일메틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0308] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 (S)-2-아미노메틸-1-N-Boc-피페리딘으로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  285.
- [0309] **실시예 19**
- [0310] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-1-피롤리딘-2-일메틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0311] 단계 3에서의 ((S)-1-아미노메틸-부틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 (R)-2-아미노메틸-1-N-Boc-피롤리딘으로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  271.
- [0312] **실시예 20**
- [0313] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-3-메틸-부틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0314] 단계 1에서의 ((S)-1-히드록시메틸-부틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 ((R)-1-히드록시메틸-2-메틸-프로필)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 실시예 4와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  273.
- [0315] **실시예 21**
- [0316] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-6-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥실)-아미드 히드로클로라이드**
- [0317] 단계 1에서의 4-벤질옥시-페닐-아세트산을 3-(4-벤질옥시페닐)프로피온산으로 대체하여 실시예 12와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  540.
- [0318] **실시예 22**
- [0319] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-부틸)-아미드 트리플루오로아세테이트**
- [0320] DMF (10 mL) 중의 N,N'-디-Boc-1H-피라졸-1-카르복시아미드 (211 mg, 0.68 mmol), 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 (실시예 14) (200 mg, 0.68 mmol) 및 트리에틸아민 (0.20 mL, 1.43 mmol)의 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc와 탄산수소나트륨 포화 용액으로 분할시켰다. 유기 상을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 조질의 물질을 DCM (30 mL)에 용해시키고, 과량의 TFA로 처리하고, 실온에서 4일 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 물 - 0.1% TFA 중 0-100% 아세트니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.  $[M+H]^+$  301.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.37 (3H, br), 7.06 (2H, br), 6.81 (2H, br), 3.52-3.42 (1H, m), 3.40-3.31 (1H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 1.64-1.53 (1H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 0.89 (3H, t).
- [0321]
- [0322] **실시예 23**
- [0323] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-구아니디노-펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트**



- [0324] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 (실시예 14)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 4)로 대체하여 실시예 23과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  315.
- [0325] **실시예 24**
- [0326] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-구아니디노-펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트**
- [0327] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 (실시예 14)을 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 5)로 대체하여 실시예 23과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  315.
- [0328] **실시예 25**
- [0329] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-3-시클로헥실-2-구아니디노-프로필)-아미드 트리플루오로아세테이트**
- [0330] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 (실시예 14)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-3-시클로헥실-프로필)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 6)로 대체하여 실시예 23과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  369.
- [0331] **실시예 26**
- [0332] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸}-아미드 히드로클로라이드**
- [0333] DCM (150 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 4) (400 mg, 1.467 mmol), 3-(4-메톡시페닐)프로피온알데히드 (181 mg, 1.103 mmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (467 mg, 2.205 mmol)의 용액을 밤새 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 N NaOH 용액 (50 mL) 및 DCM (50 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 분리시키고, 수성 상을 DCM으로 1회 추출하였다. 유기 상을 수합하여 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:DCM, 구배 2-10% + 0.1% TEA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- $[M+H]^+$  421. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$
- 8.69 (2H, br), 8.23 (1H, t), 7.25 (4H, br), 7.11 (2H, d), 6.84 (2H, d), 3.72 (3H, s),  
3.55-3.45 (2H, m), 3.25-3.15 (1H, m), 3.03-2.92 (2H, m), 2.58 (2H, t), 1.85-1.73 (2H,  
m), 1.65-1.27 (4H, m), 0.89 (3H, t).
- [0334]
- [0335] **실시예 27**
- [0336] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-2-구아니디노-헥실}-아미드 트리플루오로아세테이트**
- [0337] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-부틸)-아미드 (실시예 14)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-아미노-6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-아세틸아미노]-헥실}-아미드 (실시예 22)로 대체하여 실시예 23과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  568.
- [0338] **실시예 28**
- [0339] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0340] 무수 DCM (50 mL) 중의 N,N'-디-Boc-티오우레아 (342 mg, 1.237 mmol)의 용액에 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸}-아미드 히드로클로라이드 (실시예 27) (347 mg, 0.824 mmol) 및 중합체 지지된 CDI (1.74 g, 2.473 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 수지를 여과에 의해 제거하고, DCM (20 mL)으로 세척하였다. 수합한 여과액에 중합체 지지된 트

리스아민 (602 mg, 1.65 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 수지를 제거하고, 이를 DCM (10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 수합하여 진공 중에서 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 담황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 DCM (200 mL)에 용해시키고, 1,4-디옥산 중의 4 M HCl의 용액 (10 mL)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 물 - 0.1% TFA 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 463. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (1H, br), 7.44 (4H, br), 7.34-6.88 (4H, br), 7.11 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.10-4.30 (3H, br), 3.92 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.49-3.48 (1H, m), 3.42-3.3.14 (3H, m), 2.55-2.48 (2H, m), 1.80-1.61 (2H, m), 1.51-1.48 (2H, m), 1.27-1.1.15 (2H, m), 0.84 (3H, t).

[0342] 실시예 29

[0343] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-(N-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노)-펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

[0344] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 27)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (중간체 D)로 대체하여 실시예 29와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. [M+H]<sup>+</sup> 463.

[0345] 실시예 30

[0346] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-프로필}-구아니디노)-펜틸)-아미드 히드로클로라이드

[0347] 단계 1: 3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로피온알데히드:

[0348] DCM (150 mL) 중의 (3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로판-1-올 (중간체 B, 단계 2) (1.18 g, 4.42 mmol)에 데스-마틴(Dess-Martin) 피라이오디난(periodinane) (1.88 g, 4.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 1 N NaOH 용액 (50 mL)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리시켜, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과한 후, 진공 중에서 농축하여, 투명한 오일을 수득하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:이소-헥산, 구배 17-25%)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> 265.

[0349] 단계 2: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로필아미노}-펜틸)-아미드:

[0350] 3-(4-메톡시페닐)프로피온알데히드를 3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로피온알데히드로 대체하여 실시예 27과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. [M+H]<sup>+</sup> 521.

[0351] 단계 3: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로폭시)-페닐]-프로필}-구아니디노)-펜틸]-아미드 히드로클로라이드:

[0352] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 27)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로필아미노}-펜틸)-아미드로 대체하여 실시예 29와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 523. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 8.04 (1H, t), 7.36 (2H, br), 7.34 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.05 (2H, br), 6.84 (2H, d),  
5.78 (3H, br), 3.97-3.91 (2H, m), 3.83-3.74 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.35-3.10  
(3H, m), 2.51 (2H, t), 1.81-1.58 (2H, m), 1.51-1.48 (2H, m), 1.25-1.10 (2H, m), 0.85  
(3H, t).

[0353]

[0354] 실시예 31

[0355] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N'-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드

[0356] 단계 1: (S,E)-tert-부틸 1-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-일)-7-(3-(4-메톡시페닐)프로필)-10,10-디메틸-1,8-디옥소-4-프로필-9-옥사-2,5,7-트리아자운데칸-6-일리덴카르바메이트:

[0357] DMF (3 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 4) (0.2 g, 0.73 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.22 mL, 1.54 mmol), 이어서 {(Z)-tert-부톡시카르보닐이미노}-피라졸-1-일-메틸}-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 E)을 첨가하고, 생성된 짙은 황색 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: n-헥산, 구배 0-100%)에 의해, (S,E)-tert-부틸 1-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-일)-7-(3-(4-메톡시페닐)프로필)-10,10-디메틸-1,8-디옥소-4-프로필-9-옥사-2,5,7-트리아자운데칸-6-일리덴카르바메이트를 무색 오일로서 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> 663.

[0358] 단계 2: 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-{N'-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-구아니디노}-펜틸)-아미드:

[0359] 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 4N HCl의 용액을 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 (S,E)-tert-부틸 1-(3,5-디아미노-6-클로로 피라진-2-일)-7-(3-(4-메톡시페닐)프로필)-10,10-디메틸-1,8-디옥소-4-프로필-9-옥사-2,5,7-트리아자운데칸-6-일리덴카르바메이트 (0.14 g, 0.21 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0360] 디에틸 에테르 (20 mL)을 첨가하여, 오렌지색 검을 용액으로부터 침전시켰다. 용매를 따라버리고, 상기 검을 디에틸 에테르 (15 mL)로 2회 세척하고, 40°C에서 진공 중에서 건조시켰다. 이 고체를 2N NaOH 및 EtOAc의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 유기 상을 분리시켜, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. Et<sub>2</sub>O (10 mL)를 첨가하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 발포체를 수득하고, 이를 40°C에서 15 시간 동안 진공 중에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> 463. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.10 (2H, d), 7.00 (2H, br s), 6.82 (2H, d), 3.71 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.45-3.10 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.54 (2H, m), 1.72 (2H, t), 1.50-1.20 (4H, m), 0.85 (3H, t).

[0361]

[0362] 실시예 32

[0363] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(S)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸)-아미드

[0364] 단계 1에서의 {(Z)-tert-부톡시카르보닐이미노}-피라졸-1-일-메틸}-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 E)를 {(E)-tert-부톡시카르보닐이미노}-피라졸-1-일-메틸)-(4-메톡시-벤질)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 F)로 대체하여 실시예 32와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. [M+H]<sup>+</sup> 435.

[0365] 실시예 33

[0366] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 {(R)-2-[N'-(4-메톡시-벤질)-구아니디노]-펜틸)-아미드

[0367] 단계 1에서의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 4)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 5)로 대체하여 실시예 33과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. [M+H]<sup>+</sup> 435.

- [0368] **중간체 화합물의 제조:**
- [0369] **중간체 A**
- [0370] **2-(tert-부톡시메틸-아미노)-5-(4-메톡시-페닐)-펜탄산 아미드:**
- [0371] 단계 1: 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-엔산:
- [0372] 무수 DCM (60 mL) 중의 알릴 글리신 (5.0 g, 43.4 mmol)의 현탁액을 트리에틸아민 (9 mL, 69.4 mmol)으로 처리하고, 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 무수 DCM (30 mL) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트 (12.3 g, 56.7 mmol)의 냉각된 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 2M HCl(수성)로 2회 세척하고, 유기 부분을 분리시켜, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 연녹색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0373] 단계 2: 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-엔산 메틸 에스테르:
- [0374] 아세톤 (70 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-엔산 (9.3 g, 43.3 mmol)을 고체 탄산칼륨 (11.9 g, 86.6 mmol), 이어서 요오드화메틸 (5.4 mL, 86.6 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조질의 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물, 탄산수소나트륨 포화 용액, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 이소-헥산:EtOAc 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다.
- [0375] 단계 3: 2-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(4-메톡시-페닐)-펜탄산 메틸 에스테르:
- [0376] 불활성 아르곤 대기 하에서 무수 THF (60 mL) 중 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-엔산 메틸 에스테르 (4.0 g, 17.46 mmol)를 포함하는 냉각된 (0 °C) 혼합물에 9-BBN (THF 중 0.5 M 용액 70 mL, 35.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 탈기된 DMF (50 mL), 이어서 인산칼륨 수용액 (3 M 수용액 12 mL, 36 mmol)을 첨가하였다. 4-요오도아니솔 (4.3 g, 18.8 mmol)을 첨가한 후, 즉시 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.63 g, 0.86 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조질의 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 셀라이트(등록상표) (필터 물질)로 여과하였다. 여과액을 탄산수소나트륨 포화 용액, 물 (3회), 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 이소-헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 연갈색 오일로서 수득하였다.
- [0377] 단계 4: [1-카르바모일-4-(4-메톡시-페닐)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:
- [0378] MeOH (100 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(4-메톡시-페닐)-펜탄산 메틸 에스테르 (5.6 g, 16.6 mmol)의 용액을 암모니아 수용액 (물 중의 28% 용액 100 mL, 28 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류한 수성 부분을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 수합하여 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.
- [0379] 단계 5: [1-아미노메틸-4-(4-메톡시-페닐)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:
- [0380] THF (15 mL) 중의 [1-카르바모일-4-(4-메톡시-페닐)-부틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (0.5 g, 1.48 mmol)의 용액을 1M 보레인-THF 착화합물 (4.47 mL, 4.47 mmol)로 적가처리한 후, 2시간 동안 환류 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, MeOH (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 다시 2시간 동안 환류 하에 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 생성된 오일을 DCM (10 mL)에 용해시키고, 셀라이트(등록상표) (필터 물질)로 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> 308.
- [0381] **중간체 B**
- [0382] **2-아미노-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄니트릴**
- [0383] 단계 1: (S)-3-[4-(3-히드록시-프로필)-페녹시]-프로판-1,2-디올:
- [0384] 아세톤 (200 mL) 중의 3-(4-히드록시페닐)-1-프로판올 (10.0 g, 66.0 mmol) 및 탄산칼륨 (13.5 g, 100 mmol)에 (S)-글리시돌 (6.5 mL, 100 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 환류 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 물로 분할시켰다. 수성 층을 추가로 EtOAc로 2회 추

출하고, 유기 부분을 수합하여 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: *o*/소-헥산, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0385] 단계 2: (3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로판-1-올:

[0386] 무수 DMF (150 mL) 중의 (S)-3-[4-(3-히드록시-프로필)-페녹시]-프로판-1,2-디올 (11.5 g, 50.9 mmol)에 피리딘 p-톨루엔술포네이트 (1.28 g, 5.0 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판 (31 mL, 250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 물, 탄산수소나트륨 포화 수용액, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: *o*/소-헥산, 20% - 50% EtOAc 구배)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0387] 단계 3: 메탄술포산 3-[4-((R)-2,2-디메틸 [1,3] 디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로필에스테르:

[0388] 무수 디에틸 에테르 (150 mL) 중의 (3-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로판-1-올 (12.2 g, 46 mmol)에 트리에틸아민 (12.8 mL, 92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (5.3 mL, 69 mmol)로 적가처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 3시간 동안 교반을 지속하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL, 2회), 탄산수소나트륨 포화 수용액, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 진공 중에서 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0389] 단계 4: (R)-4-[4-(3-브로모-프로필)-페녹시메틸]-2,2-디메틸-[1,3] 디옥솔란:

[0390] 아세톤 (200 mL) 중의 메탄술포산 3-[4-((R)-2,2-디메틸 [1,3] 디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-프로필에스테르 (11.8 g, 34.2 mmol)를 브롬화리튬 (8.9 g, 100 mmol)으로 처리한 후, 5시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 물 (50 mL, 2회), 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 중에서 농축하여, 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, *o*/소-헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였는데, 이는 정치시 고화되었다.

[0391] 단계 5: 2-(벤즈히드릴리덴-아미노)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]펜탄니트릴:

[0392] DCM (12 mL) 중의 N-(디페닐메틸렌) 아미노아세토니트릴 (5.14 g, 23.4 mmol)의 용액을 DCM (12 mL) 중의 (R)-4-[4-(3-브로모-프로필)-페녹시메틸]-2,2-디메틸-[1,3] 디옥솔란 (8.1 g, 24 mmol)으로 처리하고, 0℃로 냉각시켰다. 수성 NaOH (48% 수용액 20 mL)를 첨가한 후, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (530 mg, 2.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 4시간 동안 격렬히 교반한 후, 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석시키고, 수성 부분을 제거하였다. 유기 층을 물 (50 mL, 2회), 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, *o*/소-헥산:디에틸 에테르)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 부분임체이성질체 혼합물로서 수득하였다.

[0393] 단계 6: 2-아미노-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]-펜탄니트릴:

[0394] THF (50 mL) 중의 2-(벤즈히드릴리덴-아미노)-5-[4-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-페닐]펜탄니트릴 (7.2 g, 15.5 mmol)의 용액에 수성 HCl (2 M 용액 5 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 40℃에서 4시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 탄산수소나트륨 포화 수용액을 이용하여 pH를 9 내지 10으로 조정하고, 유기 용매를 진공 중에서 제거하였다. 조질의 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 물, 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, *o*/소-헥산:EtOAc (1% 트리에틸아민 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였는데, 이는 정치시 부분임체이성질체 혼합물로서 고화되었다. [M+H]<sup>+</sup> 305.

[0395] **중간체 C**

[0396] ((S)-5-아미노-1-[(3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸)-펜틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0397] 단계 1: ((S)-5-벤질옥시카르보닐아미노-1-[(3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸)-펜틸)-

카르바산 tert-부틸 에스테르:

- [0398] DMF (10 mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 (386 mg, 2.05 mmol) 및 HATU (781 mg, 2.05 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린 (831 mg, 8.22 mmol), 이어서 ((S)-1-아미노메틸-5-벤질옥시카르보닐아미노-펜틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (W01997/01204 (20 페이지)에 기재된 절차에 따라 제조함) (750 mg, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공 중에서 농축하여, 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오일을 MeOH (10 mL)에 용해시키고, 실온에서 정치시킨 후, 크림색 침전물이 형성되었고, 이를 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.  $[M+H]^+$  536.
- [0399] 단계 2: ((S)-5-아미노-1-[(3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸)-펜틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르:
- [0400] 비활성 N<sub>2</sub> 대기 하에서의 EtOH (20 mL) 중의 ((S)-5-벤질옥시카르보닐아미노-1-[(3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르보닐)-아미노]-메틸)-펜틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (680 mg, 1.27 mmol)의 현탁액을 활성화된 차콜 상 팔라듐 (10%)으로 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수소 양압 하에 두고, 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼징(purging)하고, 촉매를 셀라이트(등록상표) (필터 물질)를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 중에서 농축하고, 생성된 무색 오일을 MeOH (10 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 정치시켰다. 형성된 크림색 침전물을 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공 중에서 농축하였다. 생성된 조질의 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트™ C18, 0.1% NH<sub>3</sub>을 함유한 물 중의 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.  $[M+H]^+$  402.
- [0401] **중간체 D**
- [0402] **3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필아미노]-펜틸)-아미드 히드로클로라이드**
- [0403] 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((S)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 4)를 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 ((R)-2-아미노-펜틸)-아미드 히드로클로라이드 (실시예 5)로 대체하여 실시예 27과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  421.
- [0404] **중간체 E**
- [0405] **{[(Z)-tert-부톡시카르보닐이미노]-피라졸-1-일-메틸}-[3-(4-메톡시-페닐)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르**
- [0406] PS-트리페닐포스핀 (6.40 g, 12.03 mmol)을 DCM (300 mL) 중의 3-(4-메톡시페닐)-1-프로판올 (1.00 g, 6.02 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 N,N'-디-Boc-1H-피라졸-1-카르복사미딘 (1.87 g, 6.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4°C로 냉각시키고, 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (1.39 g, 6.02 mmol)를 분할하여 첨가하였다. 반응물을 4°C에서 5분 동안 교반한 후, 실온으로 가온시켰다. 생성된 황색 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하여, PS-트리페닐포스핀을 제거하고, 이를 MeOH (20 mL)로 헹구었다. 여과액을 수합하여 진공 중에서 농축하여, 무색 오일을 수득하였다. 이소-헥산 (50 mL)을 첨가하고, 미세한 크림색 고체가 용액으로부터 침전되면, 이를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 중에서 농축하고, 생성된 백색 고체를 이소-헥산 (50 mL)으로 세척하였다. 이소-헥산을 진공 중에서 농축하고, 생성된 담황색 오일을 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 이소-헥산 중 EtOAc, 0%-25%)로 정제하여, 표제 화합물을 조질의 무색 오일로서 수득하였다. 이 오일을 추가 정제없이 이후의 반응에서 사용하였다.  $[M+H]^+$  459.
- [0407] **중간체 F**
- [0408] **{[(E)-tert-부톡시카르보닐이미노]-피라졸-1-일-메틸}-(4-메톡시-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르**
- [0409] 3-(4-메톡시페닐)-1-프로판올을 4-메톡시벤질알코올로 대체하여 중간체 E와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.  $[M+H]^+$  431.