(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년10월17일
(11) 등록번호 10-0863924
(24) 등록일자 2008년10월10일

(51) Int. Cl.
C07D 215/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7016206
(22) 출원일자 2003년12월11일
심사청구일자 2007년05월30일
번역문제출일자 2003년12월11일
(65) 공개번호 10-2004-0030668
(43) 공개일자 2004년04월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/005956
국제출원일자 2002년05월31일
(87) 국제공개번호 WO 2002/100825
국제공개일자 2002년12월19일
(30) 우선권주장
10128331.8 2001년06월12일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
DE 199 47 457 A
US 6 150 356 A
전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 데-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라쎄 50
(72) 발명자
브렌델요아힘
독일61118바트필벨란트그라벤슈트라쎄23
뵈메토마스
독일65428뤼쎌스하임헨겐슈트라쎄49
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이병호, 장훈

심사관 : 여경숙

(54) 헤테로아릴설포닐 측쇄를 갖는 안트라닐산 아미드 및 당해 화합물을 함유하는 약제학적 제제

(57) 요 약

본 발명은 R(1) 내지 R(7)이 특허청구의 범위에서 청구된 의미를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 당해 화합물은 Kv1.5 칼륨 채널에 대해 작용하며 사람 심방에서 칼륨 유동을 억제하여 초급속 활성화 지연성 정류기로서 지정된다. 따라서, 당해 화합물은, 특히 심방 부정맥, 예를 들면, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동의 치료 및 예방에서 신규한 항부정맥 활성 성분으로서 사용하기에 특히 적합하다.

(72) 발명자

포이케르트슈테판

독일60313프랑크푸르트하일리히크로이쯔가쎄9아

클리만하인쯔-베르너

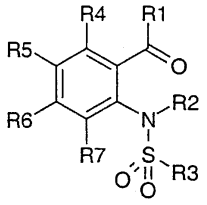
독일65474비쇼프스하임마인슈트라쎄29

특허청구의 범위

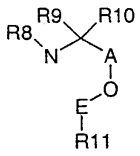
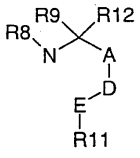
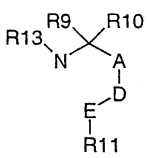
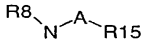
청구항 1

화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R(1)은  ,  ,  또는  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알키닐, 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 사이클로알킬이고,

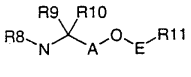
R(2)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고,

R(3)은 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)은 서로 독립적으로 수소, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

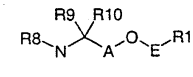
R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

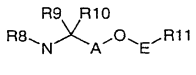
R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

R(2)가 수소이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

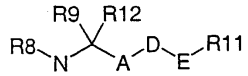
R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 탄소수 1, 2 또는 3의 알키닐, 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아

미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

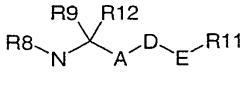
R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 에티닐, 사이클로프로필, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

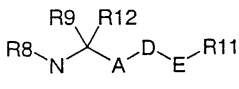
R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7

제1항 또는 제5항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인

돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 에티닐, 사이클로프로필, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

R(2)가 수소이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

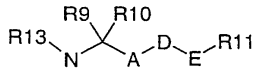
R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

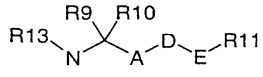
R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9

제1항 또는 제8항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-

이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

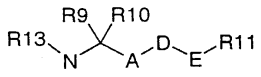
R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10

제1항 또는 제8항에 있어서,

R(1)이 

이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

R(2)가 수소이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

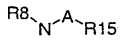
R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6 또는 7의 사이클로알킬이고,

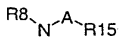
R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12

제1항 또는 제11항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6 또는 7의 사이클로알킬이고,

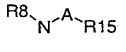
R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 13

제1항 또는 제11항에 있어서,

R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6 또는 7의 사이클로알킬이고,

R(2)가 수소이고,

R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸

설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

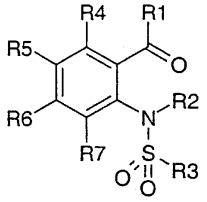
청구항 21

삭제

명 세 서

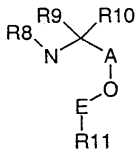
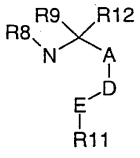
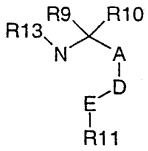
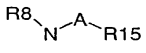
<1> 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 특히 약제에서의 이의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



<2>

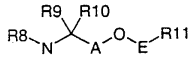
<3> 위의 화학식 I에서,

<4> R(1)은  ,  ,  또는  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알키닐, 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 사이클로알킬이고,

<5> R(2)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고,

<6> R(3)은 치환되지 않거나 F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<7> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)은 서로 독립적으로 수소, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노이다.

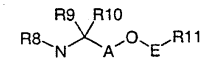
<8> R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸

릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

<9> R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

<10> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

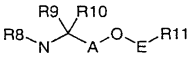
<11> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

<12> R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

<13> R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

<14> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<15> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

<16> R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고,

<17> R(2)가 수소이고,

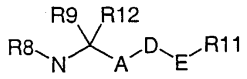
<18> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<19> R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

<20> R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

<21> R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

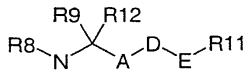
<22> R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 보다 특히 바람직하다.

<23> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 탄소수 1, 2 또는 3의 알키닐, 탄소수 3, 4, 5 또는 6의 사이클로알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

<24> R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

<25> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

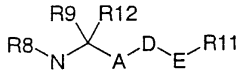
<26> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

<27> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 에티닐, 사이클로프로필, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

<28> R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

<29> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<30> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

<31> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(12)는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 에티닐, 사이클로프로필, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고,

<32> R(2)가 수소이고,

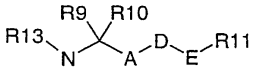
<33> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<34> R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

<35> R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

<36> R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

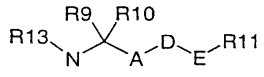
<37> R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약리학적으로 허용되는 이의 염이 보다 특히 바람직하다.

<38> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(9)는 수소 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

<39> R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

<40> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

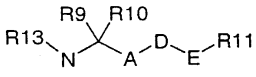
<41> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

<42> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

<43> R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

<44> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<45> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

<46> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, D는 결합 또는 -O-이고, E는 $-C_mH_{2m}-$(여기서, m은 0 또는 1이다)이고, R(9)는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R(10)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬, 또는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고, R(11)은 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐이고, R(13)은 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

<47> R(2)가 수소이고,

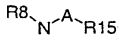
<48> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<49> R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

<50> R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

<51> R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

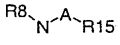
<52> R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 보다 특히 바람직하다.

<53> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0, 1, 2 또는 3이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고,

<54> R(2)가 수소 또는 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬이고,

<55> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알콕시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

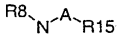
<56> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

<57> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6 또는 7의 사이클로알킬이고,

<58> R(2)가 수소, 메틸 또는 에틸이고,

<59> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 및 메틸설포닐아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<60> R(4), R(5), R(6) 및 R(7)이 서로 독립적으로 수소, F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, OH, 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 알킬, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일, 메틸설포닐 또는 메틸설포닐아미노인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

<61> 마찬가지로, R(1)이  이고, 여기서, A는 $-C_nH_{2n}-$(여기서, n은 0 또는 1이다)이고, R(8)은 수소, 탄소수 1, 2 또는 3의 알킬 또는 C_pH_{2p}-R(14)(여기서, p는 0 또는 1이고, R(14)는 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이다)이고, R(15)는 탄소수 3, 4, 5, 6 또는 7의 사이클로알킬이고,

<62> R(2)가 수소이고,

<63> R(3)이 치환되지 않거나 F, Cl, CF_3, OCF_3, CN, COMe, 메틸, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노, 설파모일 및 메틸설포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 치환된 헤테로아릴이고,

<64> R(4)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸 또는 메톡시이고,

<65> R(5)가 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시, COMe, OCF_3, CN 또는 OH이고,

<66> R(6)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 메톡시 또는 OH이고,

<67> R(7)이 수소, F, Cl, CF_3, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 OH인 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 보다 특히 바람직하다.

<68> 헤테로아릴은 특히 페닐 또는 나프틸로부터 유도되고 하나 이상의 CH 그룹이 N으로 대체되고/되거나 둘 이상의 인접 CH 그룹들이 (방향족 5원 환을 형성하도록) S, NH 또는 O로 대체된 라디칼을 의미한다. 이는 또한 비사이클릭 라디칼의 융합 위치에서(인돌리닐에서 처럼) 하나 또는 2개의 원자가 질소원자일 수 있다.

<69> 헤테로아릴은 특히 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐을 의미한다.

<70> 알킬 라디칼 및 알킬렌 라디칼은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 이는 또한 화학식 C_mH_{2m}, 화학식 C_nH_{2n} 및 화학식 C_pH_{2p} 의 알킬렌 라디칼에 적용된다. 알킬 라디칼 및 알킬렌 라디칼이 치환되거나 다른 라디칼, 예를 들면, 알콕시 라디칼 또는 불소화 알킬 라디칼에 존재하는 경우, 이들은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알킬 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급 부틸, 3급 부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3,3-디메틸부틸, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실 또는 에이코실이다. 이들 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼, 예를 들면, 메틸렌, 1,1-에틸렌, 1,2-에틸렌, 1,1-프로필렌, 1,2-프로필렌, 2,2-프로필렌, 1,3-프로필렌, 1,1-부틸렌, 1,4-부틸렌, 1,5-펜틸렌, 2,2-디메틸-1,3-프로필렌, 1,6-헥실렌 등은 알킬렌 라디칼의 예이다.

<71> 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 그룹 또는 하나 이상의 염기성 또는 산성 헤테로사이클을 포함하는 경우, 본 발명은 또한 상응하는 생리학적으로 또는 독물학적으로 허용되는 염, 특히 약제학적으로 이용되는 염을 포함한다. 따라서, 산성 그룹, 예를 들면, 하나 이상의 COOH 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 알칼리 금속염, 바람직하게는 나트륨염 또는 칼륨염; 알칼리 토금속염, 예를 들면, 칼슘염 또는 마그네슘염; 또는 암모늄염, 예를 들면, 암모니아, 유기 아민 또는 아미노산과의 염으로서 사용될 수 있다. 하나 이상의 염기성, 즉 양성자화 가능한 그룹을 갖거나 하나 이상의 염기성 헤테로사이클릭 환을 포함하는 화학식 I의 화합물은 또한 무기산 또는 유기산과의 생리학적으로 허용되는 산 부가염, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 포스페이트, 설페이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 락테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 말레이트, 글루코네이트 등의 형태로 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 당해 분자내에 산성 그룹 및 염기성 그룹을 모두 포함하는 경우, 본 발명은 기재된 염 형태 뿐만 아니라 베타인이라고 불리는 내부염을 포함한다. 염은 통상의 방법, 예를 들면, 용매 또는 분산제 속에서 산 또는 염기와 결합하거나 다른 염으로부터 음이온 교환에 의해 화학식 I의 화합물로부터 수득할 수 있다.

<72> 화학식 I의 화합물은 적절하게 치환되는 경우 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하는 경우, 서로 독립적으로 S 배위 또는 R 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 입체이성체, 예를 들면, 거울상이성체 또는 부분입체이성체, 및 둘 이상의 입체이성체 형태, 예를 들면, 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체의 임의의 비율의 혼합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은, 예를 들면, 둘 다 좌선성 및 우선성 대장체로서의 거울상이성체적으로 순수한 형태, 및 다양한 비율의 2개의 거울상이성체의 혼합물 형태 또는 라세미체 형태의 거울상이성체를 포함한다. 별도의 입체이성체는, 경우에 따라, 혼합물을 통상의 방법 또는, 예를 들면, 입체선택적 합성에 의해 분류함으로써 제조될 수 있다. 이동성 수소원자가 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물의 모든 토오토머 형태도 또한 본 발명에 포함된다.

<73> 따라서, 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염은 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 사람에게 그 자체로 또는 서로와의 혼합물로서 약제로서 또는 약제학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염, 언급된 병리학적 질환의 치료 및 예방에 있어서의 이의 용도, 및 이를 위한 약제 및 K^+ 채널 차단 효과를 갖는 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 통상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제 이외에 활성 성분으로서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 포함하는 약제

학적 제제에 관한 것이다. 약제학적 제제는 통상적으로 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 0.1 내지 90중량% 함유한다. 약제학적 제제는 그 자체로 공지된 방식으로 제조할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염은 하나 이상의 고체 또는 액체 약제학적 담체 및/또는 부형제와 함께, 경우에 따라, 기타 약제학적 활성 성분과 함께 사람 의학 또는 수의학에서 약제로서 사용될 수 있는 적합한 투여 형태 또는 용량 형태로 전환된다.

<74> 본 발명의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제는 경구 투여, 비경구 투여, 예를 들면, 정맥내 투여, 직장 투여, 흡입에 의한 투여 또는 국소 투여될 수 있고, 바람직한 투여는 개별적인 경우, 예를 들면, 치료하고자 하는 질환의 특별한 징후에 의존한다.

<75> 바람직한 약제학적 제형에 적합한 부형제는 숙련가의 지식을 기본으로 하여 숙련가에게는 잘 알려져 있다. 용매, 겔 형성제, 좌제 기제, 정제 부형제 및 기타 활성 성분 담체 이외에, 예를 들면, 항산화제, 분산제, 유화제, 소포제, 향미 조절제, 방부제, 가용화제, 축적 효과를 달성하기 위한 제제, 완충제 물질 또는 착색제를 사용할 수도 있다.

<76> 화학식 I의 화합물은 또한 유용한 치료 효과를 달성하기 위해 기타 약제학적 활성 성분과 혼합할 수 있다. 따라서, 심혈관 질환의 치료에 있어서, 심혈관 시스템에 대해 작용하는 물질과의 혼합이 가능하며 유리하다. 심혈관 질환에 유용한 이러한 혼합 파트너는, 예를 들면, 기타 항부정맥제, 즉 그룹 I, II 또는 III 항부정맥제, 예를 들면, IK_s 또는 IK_r 채널 차단제, 예를 들면, 도페틸리드(dofetilide), 또는 추가로 저혈압 물질, 예를 들면, ACE 억제제(예: 에날라프릴, 카프토프릴 또는 라미프릴), 안지오텐신 길항제, K^+ 채널 활성화제, 및 α- 및 / β-수용체 차단제, 뿐만 아니라 교감 신경 흥분제 및 아드레날린성 화합물, 및 Na^+/H^+ 교환 억제제, 칼슘 채널 차단제, 포스포디에스테라제 억제제 및 촉진 수축 효과를 갖는 기타 물질(예: 디지탈 글리코사이드) 또는 이뇨제이다.

<77> 경구 투여용 형태에 있어서, 활성 화합물은 이러한 목적에 적합한 첨가제, 예를 들면, 담체, 안정화제 또는 불활성 희석제와 혼합되며, 정제, 피복 정제, 경질 젤라틴 캡슐제, 수성, 알콜성 또는 유성 용액과 같은 적합한 투여 형태로 통상의 방법으로 전환된다. 사용될 수 있는 불활성 담체의 예로는 아라비아 검, 마그네시아, 탄산마그네슘, 인산칼륨, 락토즈, 글루코즈 또는 전분, 특히 옥수수 전분이다. 이와 관련하여 모두 건식 및 습식 과립으로서 제조할 수 있다. 예를 들면, 식물성 또는 동물성 오일(예: 해바라기씨 오일 또는 어간유)이 유성 담체 또는 용매로서 적합하다. 수성 또는 알콜성 용액에 적합한 용매의 예로는 물, 에탄올, 당 용액 또는 이들의 혼합물이다. 또한, 기타 투여 형태에 있어서의 부형제의 추가의 예로는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜이다.

<78> 피하 또는 정맥내 투여에 있어서, 활성 화합물은, 경우에 따라, 가용화제, 유화제 또는 기타 부형제와 같은, 이러한 목적을 위해 통상적인 물질을 사용하여 용액, 현탁액 또는 유액으로 전환된다. 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염은 또한 동결건조될 수 있고 생성된 동결건조물은, 예를 들면, 주사 또는 주입용 제품을 제조하는 데 사용된다. 적합한 용매의 예로는 물, 생리식염수 또는 알콜, 예를 들면, 에탄올, 프로판올, 글리세롤 뿐만 아니라, 글루코즈 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액, 또는 언급된 각종 용매들의 혼합물이 있다.

<79> 에어로졸 또는 스프레이 형태로 투여하기 위한 약제학적 제형으로서, 예를 들면, 특히 에탄올 또는 물과 같은 약제학적으로 허용되는 용매 또는 이러한 용매들의 혼합물 중의 화학식 I의 활성 성분 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 용액, 현탁액 또는 유액이 적합하다. 제형은, 경우에 따라, 계면활성제, 유화제 및 안정화제와 같은 기타 약제학적 부형제, 및 추진제 가스도 포함할 수 있다. 이러한 제제는 일반적으로 활성 성분을 약 0.1 내지 10중량%, 특히 약 0.3 내지 3중량%의 농도로 포함한다.

<80> 투여하고자 하는 화학식 I의 활성 성분 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 용량은 개별적인 경우에 의존하며 최적 효과를 위한 개별적인 경우의 상황에 통상의 방식으로 적용되어야 한다. 따라서, 물론, 당해 용량은 투여 빈도, 효력 및 치료 또는 예방을 위해 각각의 경우에 사용되는 화합물의 작용 기간, 뿐만 아니라 치료하고자 하는 질환의 특성 및 중증도, 및 치료하고자 하는 사람 또는 동물의 성별, 연령, 체중 및 개별적인 반응에 의존하며, 응급 치료인지 또는 예방용 치료인지에 의존한다. 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 일반적으로 체중이 약 75kg인 환자에게 투여시, 0.001 내지 100mg/체중kg, 바람직하게는 0.01 내지 20mg/체중kg이다. 투여량은 단일 투여량의 형태로 투여되거나 수 회의 투여량, 즉 2, 3 또는 4회의 단일 투여량의 형태로 분할될 수 있다. 특히, 예를 들면, 집중 관리 병동에서 급성 심장 부정맥 질환의 치료에 있어서, 주사 또는 주입, 예를 들

면, 연속 정맥내 주입에 의한 비경구 투여가 또한 유리할 수 있다.

<81> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 소위 Kv1.5 칼륨 채널에 대해 작용하며 칼륨 전류를 억제하고, 이는 사람 심방에서 초급속 활성화 지연성 정류기(ultra-rapidly activating delayed rectifier)로서 칭명된다. 따라서, 당해 화합물은, 특히 심방 부정맥, 예를 들면, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동의 치료 및 예방을 위한 신규한 항부정맥 활성 성분으로서 매우 특히 적합하다.

<82> 심방 세동(AF) 및 심방 조동은 가장 흔한 지속성 심장 부정맥이다. 연령 증가에 따라 발생률이 증가하고, 예를 들면, 발작과 같은 치명적인 후유증을 자주 유도한다. 이는 매년 약 1백만명의 미국인에게서 발생하며 미국에서 연간 80,000건 이상의 발작이 일어난다. 현재의 통상적인 항부정맥제 그룹 I 및 III은 AF의 재발률을 감소시키지만, 이의 잠재성 전부정맥 부작용 때문에 이의 사용이 제한된다. 따라서, 심방 부정맥을 치료하기 위한 보다 우수한 약제를 개발할 것이 의학적으로 매우 크게 요구되고 있다[참조: S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation"].

<83> 대부분의 심실위 부정맥은 소위 회귀파(reentry wave)를 받기 쉬운 것으로 나타난다. 이러한 회귀는 심장 조직이 느린 전도도 및 동시에 매우 짧은 불응기를 갖는 경우에 발생한다. 활동 전위를 연장시킴으로써 심근 불응기를 증가시키는 것이 부정맥을 종결시키거나 이의 발생을 억제하는 기전으로 인식된다[참조: T. J. Colatsky et al., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"]. 활동 전위의 길이는 각종 K^+ 채널을 통해 세포 밖으로 유출되는 K^+ 전류의 재분극 정도에 의해 필수적으로 결정된다. 이와 관련하여, 3개의 상이한 성분, 즉 IK_r, IK_s 및 IK_{ur}로 이루어진 소위 지연된 정류기(I_k)가 특히 매우 중요하다.

<84> 대부분 공지된 그룹 III의 항부정맥제[예: 도페틸리드(dofetilide), E4031 및 d-소탈롤(sotalol)]는 고속 활성화 칼륨 채널 IK_r을 주로 또는 전적으로 차단하며, 이는 사람 심실 및 심방 세포 모두에서 입증될 수 있다. 그러나, 이는 당해 화합물이 느리거나 정상인 심박률에서 부정맥 유발 위험률을 증가시키고 "토르사데 드 포인테스(torsades de pointes)"라고 하는 부정맥이 특히 관찰되는 것으로 나타난다[참조: D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"]. 심박률이 낮을 경우 몇몇 경우에 치명적인 높은 위험률 이외에, I_{kr} 차단제의 활성은 빈맥 질환하에 저하되는 것으로 밝혀졌고, 이는 효과가 필수적인 경우에 그렇다("부정적 사용-의존성").

<85> 이러한 몇몇 결점은 느린 활성화 성분(IK_s)의 차단제에 의해 극복될 수 있지만, IK_s 채널 차단제를 사용한 임상 연구가 공지되지 않았기 때문에 이의 효능은 지금까지 확인되지 않았다.

<86> Kv1.5 채널에 상응하는 지연성 정류기 IK_{ur}(초급속 활성화 지연성 정류기)의 "특히 신속한" 활성화 성분 및 매우 느린 불활성화 성분은 사람 심방에서 재분극 기간내에 특히 중요한 역할을 한다. 따라서, IK_{ur} 칼륨 외향 전류의 억제는 IK_r 또는 IK_s의 억제에 비하여, 심방 활동 전위의 연장 및 따라서 심방 부정맥의 종결 또는 억제에 대한 특히 효과적인 방법이다. 사람 활동 전위의 수학적 모델은 IK_{ur}의 차단의 긍정적 효과가 특히 만성 심방 세동의 병리학적 조건하에 특히 정밀하게 뚜렷해야 함을 암시한다[참조: M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model"].

<87> 사람 심실에서 또한 발생하는 IK_r 및 IK_s와는 반대로, IK_{ur}은 사람 심방에서 중요한 역할을 하지만 심실에서는 그렇지 않다. 이러한 이유 때문에, IK_{ur} 전류가 억제되는 경우, IK_r 또는 IK_s의 차단과는 달리, 심실에 대한 부정맥 유발 작용의 위험은 출발시부터 배제된다[참조: Z. Wang et al., Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076: "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.-R. Li et al., Circ. Res. 78, 1996, 689-696: "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+-Current in Human Ventricular Myocytes"; G. J. Amos et al., J. Physiol. 491, 1996, 31-50: "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes"].

<88> IK_{ur} 전류 또는 Kv1.5 채널의 선택적 차단을 통하여 작용하는 항부정맥제는 지금까지 시판되지 않았다. 수많은 약제학적 활성 화합물[예: 테디사밀(tedisamil), 부피바카인(bupivacaine) 또는 세르틴돌(sertindole)]의 경우, Kv1.5 채널에 대한 차단 작용을 갖는 것으로 기재되어 있으나, Kv1.5 차단은, 각각의 경우, 단지 당해 물

질의 기타 주요 작용 이외의 부작용이다.

<89> 국제 공개특허공보 제WO 98/04521호는 Kv1.5 채널을 차단하는 칼륨 채널 차단제로서 아미노인단을 청구한다. 국제 공개특허공보 제WO 98/18475호 및 국제 공개특허공보 제WO 98/18476호는 IK_{ur}의 차단을 통해 작용하는 것으로 언급되어 있는 항부정맥제로서의 각종 피리다지논 및 포스핀 옥사이드의 용도를 청구한다. 그러나, 동일한 화합물이 본래 면역 억제제로서 또한 기재되어 있다(국제 공개특허공보 제WO 96/25936호). 위에서 언급한 공보에 기재되어 있는 모든 화합물은 본원의 본 발명의 화합물과 구조적으로 완전히 상이하다.

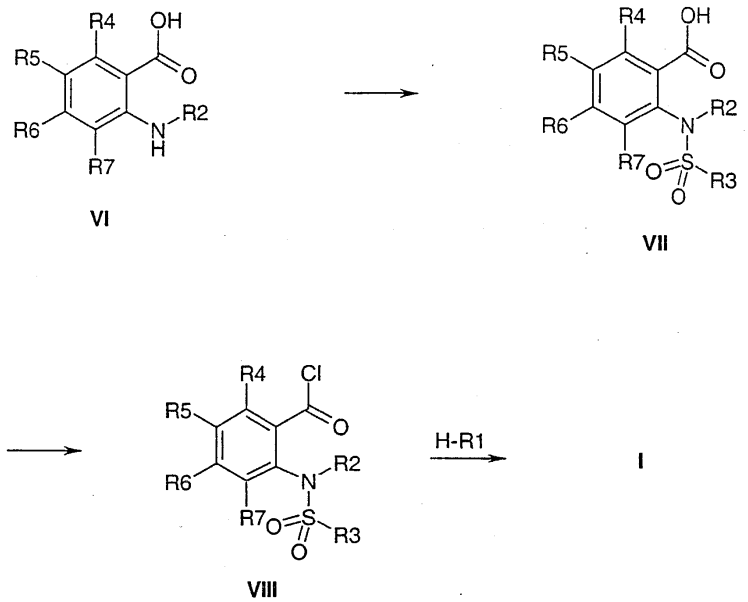
<90> 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 본 명세서에 기재되어 있는 헤테로아릴설포닐안트라닐아미드가 사람 Kv1.5 채널의 강력한 차단제임이 밝혀졌다. 따라서, 이들은 특별히 유리한 안전성 프로필을 갖는 신규한 항부정맥제로서 사용될 수 있다. 당해 화합물은 심실위 부정맥, 예를 들면, 심방 세동 또는 심방 조동의 치료에 특히 적합하다.

<91> 본 발명에 따르는 화합물은 지금까지 공지되어 있지 않다. 구조적으로 관련된 몇몇 화합물은 국제 공개특허공보 제WO 00/02851호, 유럽 공개특허공보 제0 686 625호 및 유럽 공개특허공보 제0 947 500호에 기재되어 있다. 그러나, 본원에 기재된 안트라닐산 유도체에 대한 칼륨 채널 차단 활성은 기재되어 있지 않다.

<92> 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 먼저 염기의 존재하에 물, 피리딘 또는 에테르와 같은 용매 속에서 화학식 IV의 아미노 카복실산을 화학식 R(3)-SO_2-Cl의 설포닐 클로라이드 또는 설폰산 무수물과 반응시킴으로써 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 무기 염기(예: 탄산나트륨) 또는 유기 염기(예: 피리딘 또는 트리에틸아민)가 염기로서 적합하다. 이어서, 생성된 화학식 VII의 설포닐아미노 카복실산은 불활성 용매 속에서, 예를 들면, 염소화제(예: 오염화인, 옥시염화인 또는 티오닐 클로라이드)와 반응하여 활성화되어 화학식 VIII의 산 클로라이드를 수득한 다음, 화학식 H-R(1)의 아민과 반응하여 화학식 I의 표제 화합물을 수득한다. 그러나, 화학식 VII의 화합물에서 카복실 그룹의 활성화는 또한, 예를 들면, 숙련가에게 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 혼합된 무수물 또는 활성화 에스테르로 전환시키거나 디사이클로헥실카보디이미드와 같은 카보디이미드를 사용하여 아미드 결합을 형성시키기 위한 펩티드 화학에서 사용되는 수많은 방법 중 하나에 의해 상이한 방식으로 발생할 수 있다.

<93> 활성화된 설포닐아미노 카복실산과 화학식 H-R(1)의 아민과의 반응은 유리하게는, 예를 들면, 피리딘, 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 속에서, 예를 들면, 3급 아민 또는 피리딘과 같은 불활성 염기의 존재 또는 부재하에 수행된다.

반응식 1



<94>

<95> 약어 목록

<96> BuLi 부틸리튬

<97> CDI 카보닐디이미다졸

<98> DIC 디이소프로필카보디이미드

<99> DIP 디이소프로필 에테르

<100> DIPEA 디이소프로필에틸아민

<101> DMAP 4-디메틸아미노피리딘

<102> DMF N,N-디메틸포름아미드

<103> EA 에틸 아세테이트

<104> EDAC N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드

<105> HOBT 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸

<106> Me 메틸

<107> M.P. 융점(달리 언급되지 않으면, 정제되지 않은 조생성물의 융점이 기재된다; 각각의 순수한 물질의 융점은 명백하게 매우 높을 수 있다)

<108> MTB t-부틸 메틸 에테르

<109> RT 실온

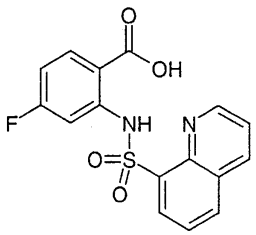
<110> THF 테트라하이드로푸란

<111> TOTU O-[(시아노(에톡시카보닐)메틸렌)아미노]-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

<112> 일반적인 방법 1: 안트라닐산과 설포닐 클로라이드와의 반응에 의한 o-설포닐아미노벤조산의 합성{문헌[참조: Organic Syntheses 1952, 32, 8]과 유사함}

<113> 적당한 설포닐 클로라이드 1.2mol을 60℃에서 물 1.5ℓ 중의 탄산나트륨 260g(2.4mol) 및 적당한 안트라닐산 1mol의 용액에 분획적으로 가한다. 반응 혼합물을, 경우에 따라, 설포닐 클로라이드를 추가로 가하면서 반응이 완결될 때까지 (약 1 내지 6시간 동안) 60 내지 80℃에서 가열한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 6mol 염산 500mℓ 속으로 부어 넣고, 침전물을 흡인여과하여 제거하고, 진공하에 45℃의 오븐 속에서 건조시킨다. 생성물이 결정으로서 수득되지 않는 경우, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리시킨다.

<114> 전구체 1a: 4-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)벤조산

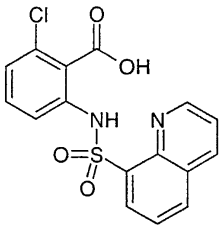


<115>

<116> 2-아미노-4-플루오로벤조산 5.0g 및 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 8.8g으로부터 일반적인 방법 1에 의해 표제 화합물 7.6g을 백색 고체로서 수득한다.

<117> 융점: 248℃; MS(ES): 347(M+1).

<118> 전구체 1b: 6-클로로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)벤조산

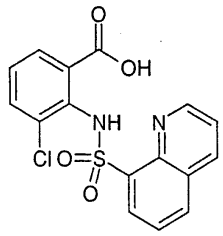


<119>

<120> 2-아미노-6-클로로벤조산 5.0g 및 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 8.0g으로부터 일반적인 방법 1에 의해 표제 화합물 8.3g을 고체로서 수득한다.

<121> 융점: 88℃; MS(ES): 363(M+1).

<122> 전구체 1c: 3-클로로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)벤조산



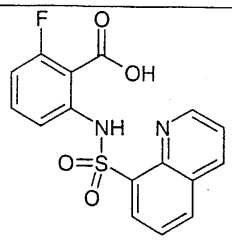
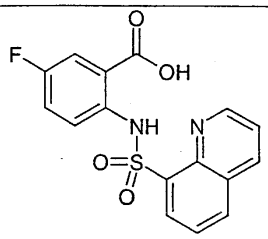
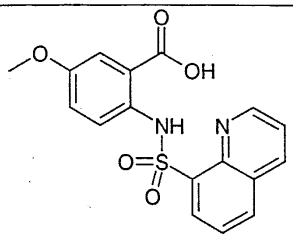
<123>

<124> 2-아미노-6-클로로벤조산 5.0g 및 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 8.0g으로부터 일반적인 방법 1에 의해 표제 화합물 4.1g을 수득한다.

<125> MS(ES): 363(M+1).

<126> 특히 일반적인 방법 1에 의해 다음의 기타 전구체들을 합성한다:

표 1

전구체	구조	질량 (ES)
1 d		347 (M+1)
1 e		347 (M+1)
1 f		359 (M+1)

<127>

<128> 일반적인 방법 2: 설포닐아미노벤조산의 상응하는 산 클로라이드로의 전환

<129> (A) 오염화인의 사용

<130> 설포닐아미노벤조산 8mmol을 무수 톨루엔 15㎖ 속에 현탁시키고, 실온에서 오염화인 9.6mmol을 서서히 도입시킨다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시킨 후, 산 클로라이드를 흡인여과하여 제거하고, 소량의 톨루엔으로 세척한 다음, 45℃의 진공 오븐 속에서 건조시킨다.

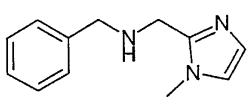
<131> (B) 티오닐 클로라이드의 사용

<132> 설포닐아미노벤조산 8mmol을 60℃에서 3시간 동안 티오닐 클로라이드 6㎖ 속에서 가열하고, 농축시킨 후, 잔사를 톨루엔으로 2회 동시증발시킨다.

<133> 일반적인 방법 3A: 환원적 아민화에 의한 2급 아민의 제조

1급 아민 0.18mol을 메탄올 200㎖에 용해시키고, 알데히드 0.09mol, 수소화시아노붕소나트륨 0.18mmol 및 빙초산 0.18mol을 가한 후, 실온에서 6시간 동안 교반한다. 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, $NaHCO_3$ 용액으로 2회 세척한다. 유기상을 농축시키고, 잔사를 고진공하에 증류시켜 제거한다. 저휘발성 2급 아민의 경우, 휘발성 성분을 증류시키고, 잔사를 에테르/THF에 용해시킨 다음, 에테르성 HCl 용액을 가한 후, 침전된 염산염을 흡인여과하여 제거하고, 에테르로 세척한 다음, 건조시킨다. 제조된 2급 아민을 설포닐아미노벤조일 클로라이드 또는 설포닐아미노벤조산과의 반응을 위해 추가로 정제하지 않고 사용한다.

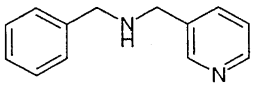
<134> 전구체 3a: 벤질-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민

<135> 

<136> 벤질아민 19.4g 및 2-포르밀-1-메틸이미다졸 10g으로부터 일반적인 방법 3A에 의해 염산염(20.5g)을 제조한다.

<137> MS(ES+): m/z = 202(M+1).

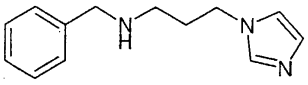
<138> 전구체 3b: 벤질-피리딘-3-일메틸아민

<139> 

<140> 0.1mbar 및 130℃에서 쿠겔로어 증류(Kugelrohr distillation)시킨 후, 3-피리딜메틸아민 4.32g 및 벤즈알데히드 2.12g으로부터 일반적인 방법 3A에 의해 2급 아민(2.8g)을 제조한다.

<141> MS(ES+): m/z = 199(M+1).

<142> 전구체 3c: 벤질-(3-이미다졸-1-일-프로필)-아민

<143> 

<144> 0.1mbar 및 130℃에서 쿠겔로어 증류시킨 후, 3-이미다졸-1-일-프로필아민 12.5g 및 벤즈알데히드 5.3g으로부터 일반적인 방법 3A에 의해 2급 아민(3.5g)을 제조한다.

<145> MS(ES+): m/z = 216(M+1).

<146> 특히 일반적인 방법 3A에 의해 다음의 기타 전구체들을 제조한다:

표 2a

<147>

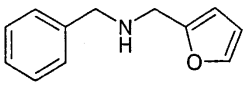
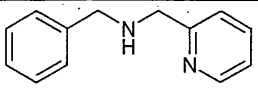
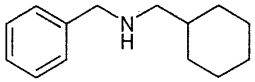
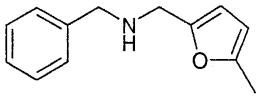
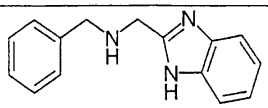
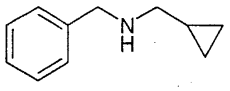
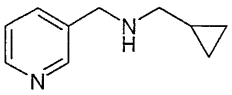
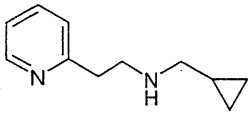
전구체	구조	질량
3 d		188 (M+1)
3 e		199 (M+1)
3 f		204 (M+1)
3 g		202 (M+1)
3 h		238 (M+1)

표 2b

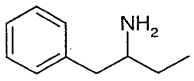
3 i		162 (M+1)
3 j		163 (M+1)
3 k		177 (M+1)

<148>

<149> 일반적인 방법 3B: 케톤으로부터 α-측쇄 아민의 제조

<150> 에탄올 120㎖ 중의 적절한 케톤 67㎜ol의 용액을 30℃에서 물 120㎖ 속에서 하이드록실암모늄 클로라이드 200㎜ol 및 나트륨 아세테이트 200㎖의 용액에 적가하고, 혼합물을 반응이 종결될 때까지(1 내지 3시간 동안) 60℃에서 가열한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 침전된 옥심을 흡인여과하여 제거하거나, 경우에 따라, 추출하여 분리시킨다. 생성된 생성물을 메탄올 100㎖, THF 100㎖ 및 진한 암모니아 용액 10㎖에 용해시키고, 수소 흡수가 중단될 때까지 실온 및 대기압에서 라니 니켈(Raney nickel)의 존재하에 수소화한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 반응 혼합물을 농축시켜 상응하는 아민을 수득하고, 이를, 경우에 따라, 크로마토그라피로 정제한다.

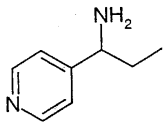
<151> 전구체 3l: 1-벤질프로필아민



<152>

<153> 1-페닐-2-부타논 10g으로부터 일반적인 방법 3B에 의해 표제 화합물 4.5g을 수득한다.

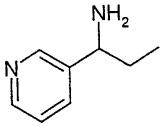
<154> 전구체 3m: 1-피리딘-4-일-프로필아민



<155>

<156> 4-프로피오닐피리딘 10g으로부터 일반적인 방법 3B에 의해 표제 화합물 10.2g을 수득한다.

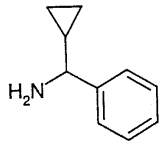
<157> 전구체 3n: 1-피리딘-3-일-프로필아민



<158>

<159> 1-피리딘-3-일-프로판-1-온 1g으로부터 일반적인 방법 3B에 의해 표제 화합물 0.9g을 수득한다.

<160> 전구체 3o: 1-사이클로프로필-1-페닐메틸아민 하이드로클로라이드



<161>

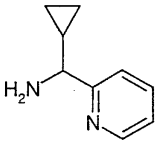
<162> (a) N-(사이클로프로필페닐메틸)-포름아미드

<163> 사이클로프로필 페닐 케톤 14.8g(0.1mol), 포름산 11.4㎖(0.3mol) 및 포름아미드 20㎖(0.5mol)를 160℃에서 18시간 동안 가열한다. 냉각시키고, 물 100㎖를 가한 후, 매 회 에테르 50㎖로 2회 추출한다. 에테르성 상을 10% Na_2CO_3 용액 50㎖로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 농축시킨다. 황색 오일을 13.6g(77.4mmol) 수득한다.

<164> (b) 1-사이클로프로필-1-페닐메틸아민 하이드로클로라이드

<165> N-(사이클로프로필페닐메틸)-포름아미드 13.6g(77.4mmol)(a 참조)을 2N HCl 100㎖ 속에서 18시간 동안 환류시켜 가열한다. 냉각시키고, 매 회 디클로로메탄 50㎖로 2회 추출한 후, 수성상을 농축시킨다. 잔사를 2-프로판올 30㎖에 용해시키고, 비점으로 가열한 다음, 밤새 냉장고 속에서 냉각시킨다. 분리시킨 1-사이클로프로필-1-페닐메틸아민 하이드로클로라이드(3.85g, 21mmol)의 결정을 흡인여과하여 제거하고, 진공 오븐 속에서 건조시킨다.

<166> 전구체 3p: 사이클로프로필피리딘-2-일-메틸아민 하이드로클로라이드



<167>

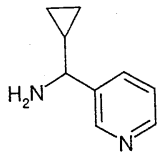
<168> (a) 사이클로프로필피리딘-2-일-메틸렌아민

<169> 디에틸 에테르 100㎖ 중의 2-브로모피리딘 25g(157.5mmol)을 -70℃에서 디에틸 에테르 300㎖ 중의 n-BuLi 용액 100㎖(160mmol)에 20분에 걸쳐서 적가한다. 암적색 용액을 5시간 동안 교반하고, 에테르 100㎖ 중의 사이클로프로판카보니트릴 8.8g(131mol)을 가한다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온한 다음, 추가로 30분 동안 교반한다. 이어서, Na_2SO_4 x $10H_2O$ 15g을 가하고, 1시간 동안 계속 교반한다. Na_2SO_4를 적색 용액에 가한 후, 여과하고, 농축시킨다. 생성물을 담황색 오일(18.6g, 127mmol)로서 75 내지 120℃ 및 0.3mbar에서 쿠겔로어 장치 속에서 증류시키고, -18℃에서 저장한다.

<170> (b) 사이클로프로필피리딘-2-일-메틸아민 하이드로클로라이드

<171> 사이클로프로필피리딘-2-일-메틸렌아민 2.72g(18.6mmol)(참조 a)을 무수 메탄올 35㎖에 용해시킨다. $NaBH_4$ 0.69g(18.6mmol)을 0℃에서 분획적으로 가한다. 0℃에서 30분 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, pH를 1M HCl을 사용하여 3으로 되도록 조절한 다음, 메탄올을 회전 증발기 속에서 제거하고, 잔사를 동결건조시킨다. 무기염 및 붕산과 혼합된 사이클로프로필피리딘-2-일메틸아민 하이드로클로라이드 8.8g을 수득한다.

<172> 전구체 3q: 사이클로프로필피리딘-3-일-메틸아민 하이드로클로라이드



<173>

<174> (a) 사이클로프로필피리딘-3-일-메틸렌아민

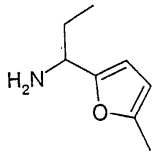
<175> 쿠겔로어 증류시킨 후(130℃/0.2mbar), 사이클로프로판카보니트릴 8.8g(131mmol), 3-브로모피리딘

25g(157.5mmol) 및 n-BuLi 용액 173mmol로부터 전구체 3p에 대한 방법에 따라 이민 7.5g(51mmol)을 황색 오일로서 분리시킨다.

<176> (b) 사이클로프로필피리딘-3-일-메틸아민 하이드로클로라이드

<177> 이민 7.5g(51.5mmol)(참조 a) 및 $NaBH_4$ 1.9g(51.4mmol)으로부터 전구체 3p에 대한 방법에 따라 무기염 및 붕산과 혼합된 사이클로프로필피리딘-3-일메틸아민 하이드로클로라이드 16.6g을 수득한다.

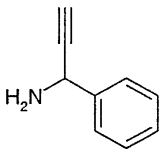
<178> 전구체 3r: 1-(5-메틸-푸란-2-일)-프로필아민



<179>

<180> 수소화시아노붕소나트륨 11.35g(180mmol)을 교반하면서 메탄올 300㎖ 중의 2-메틸-5-프로피오닐푸란 5g(36mmol) 및 아세트산암모늄 28.2g(336mmol) 속으로 분획적으로 도입시키고, 실온에서 18시간 동안 반응을 수행한다. 혼합물을 실질적으로 농축시키고, 디클로로메탄 200㎖를 가한 후, 유기상을 매 회 $NaHCO_3$ 용액 50㎖로 3회 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 농축시킨다. 아민 3.9g(28mmol)을 담황색 오일 형태로 수득한다.

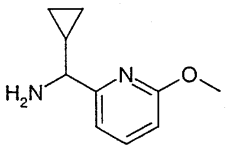
<181> 전구체 3s: 1-페닐-프로프-2-이닐아민 하이드로클로라이드



<182>

<183> 1-페닐-2-프로피닐 알콜로부터 출발하는 릿터 반응(Ritter reaction) 및 문헌[참조: Bjorn M. Nilsson et al. J. Heterocycl. Chem. (1989), 26(2), 269-75]의 방법에 의한 염산을 사용한 후속적인 가수분해에 의해 표제 화합물을 제조한다.

<184> 전구체 3t: C-사이클로프로필-C-(6-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민



<185>

<186> (a) 사이클로프로판카브알데히드 O-벤질옥심

<187> 사이클로프로판카브알데히드 6.7g(95.6mmol)을 실온에서 18시간 동안 에탄올 250㎖ 중의 O-벤질하이드록실아민 15.3g(95.6mmol) 및 아세트산나트륨 15.7g(191.2mmol)과 함께 교반하고, 농축시킨 후, Na_2SO_4를 가한다. 잔사를 매 회 디클로로메탄 50㎖로 3회 추출하고, 유기상을 농축시킨 다음, 조생성물을 실리카 겔에서 크로마토그라피로 정제한다. 무색 액체를 5g(28.6mmol) 수득한다.

<188> (b) O-벤질-N-[사이클로프로필-(6-메톡시피리딘-2-일)-메틸]-하이드록실아민

<189> n-BuLi(톨루엔 중 2.5M) 8.8㎖(22mmol)를 -78℃에서 THF 20㎖ 중의 2-브로모-6-메톡시피리딘 3.76g(20mmol)에 가한다. 30분 후, 암적색 용액을 톨루엔 40㎖ 중의 사이클로프로판카브알데히드 O-벤질옥심(참조 a) 1.4g(8mmol) 및 BF_3-에테레이트 2.52㎖(20mmol)의 용액에 가하고, 이를 -78℃에서 15분 동안 교반한다. 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 서서히 가온한 다음, 물을 가한 후, 포화 Na_2CO_3 용액으로 알칼리

성으로 만든다.

<190> 유기상을 분리시키고, 수성상을 톨루엔으로 추출한 다음, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시킨다. 조생성물을 아세토니트릴 12㎖에 용해시키고, 불용성 성분을 제거한 다음, 생성물을 예비 HPLC(650mg, 적색 오일)로 분리시킨다.

<191> (c) C-사이클로프로필-C-(6-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민

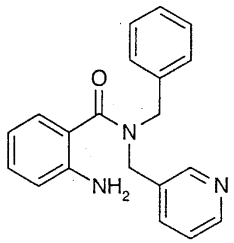
<192> O-벤질-N-[사이클로프로필-(6-메톡시피리딘-2-일)-메틸]-하이드록실아민(참조 a) 650mg(2.3mmol)을 빙초산 18㎖에 용해시키고, 물 18㎖로 희석시킨다. 아연 분진 3.3g을 가하고, 현탁액을 24시간 동안 초음파욕 속에서 반응시킨다. 혼합물을 키젤구어를 통해 여과하고, 반-농축된 아세트산으로 세척한 다음, 여액을 부분적으로 증발시키고, 포화 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH가 11로 되도록 조절한다. 이어서, 매 회 디클로로메탄 100㎖로 3회 추출하고, Na_2SO_4 용액으로 건조시킨 다음, 농축시킨다. 생성물 0.4g(2.2mmol)을 암적색 오일 형태로 수득한다.

<193> 일반적인 방법 4A: 2-니트로벤조산으로부터의 2-아미노벤즈아미드의 제조

<194> 먼저 일반적인 방법 2 및 5와 유사하게 적절한 2-니트로벤조산을 특정 아민과 반응시켜 2-니트로벤즈아미드를 수득한다. 후속적으로, 2-니트로벤즈아미드 4mmol을 실온에서 대기압하에 소량의 10% 탄소상 팔라듐의 존재하에 THF 50㎖ 및 메탄올 50㎖ 속에서 수소화한다. 촉매를 흡인여과하여 제거하고, 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 적절한 2-아미노벤즈아미드를 수득한다.

<195> 다음 전구체를 특히 이러한 방식으로 합성시킨다:

표 3

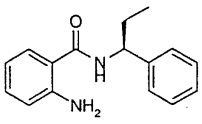
전구체	구조	질량
4 a		318 (M+1)

<196>

<197> 일반적인 방법 4B: 이사토산 무수물로부터의 2-아미노벤즈아미드의 제조

<198> DMF 75㎖ 중의 이사토산 무수물 20mmol 및 적절한 아민 22mmol의 용액을 반응이 완결될 때까지 60℃에서 가열한다. 물 100㎖를 반응 혼합물에 가하고, 생성물을 흡인여과하여 제거하거나 추출하여 분리시킨다.

<199> 전구체 4b: (S)-2-아미노-N-(1-페닐-프로필)-벤즈아미드



<200>

<201> 60℃에서 2시간 후, (S)-1-페닐프로필아민 3g 및 이사토산 무수물 3.2g으로부터 일반적인 방법 4B에 의해 표제 화합물 3.4g을 수득한다.

<202> 일반적인 방법 5: 설포닐아미노벤조일 클로라이드와 아민과의 반응

<203> 특정 설포닐아미노벤조일 클로라이드 0.6mmol을 메틸렌 클로라이드 3㎖ 중의 특정 아민 0.66mmol 및 트리에틸아민 0.9mmol의 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 물 5㎖ 및 메틸렌 클로라이드 10㎖로 희석시키고, 유기상을 1M 염산 용액 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 연속적으로 세척한다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용액을 진공하에 농축시키고, 생성물을, 경우에 따라, 예비 HPLC 또는 칼럼 크로마토그라피로 정제한다.

<204> 일반적인 방법 6: 설포닐아미노벤조산과 아민과의 반응

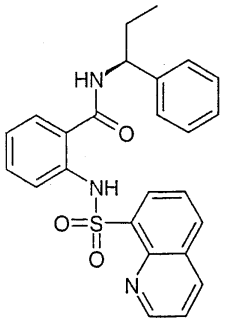
<205> 특정 아민 0.44mmol을 0℃에서 THF 5㎖ 중의 적절한 설포닐아미노벤조산 0.42mmol, HOBT 0.44mmol 및 EDAC 0.44mmol의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 4 내지 12시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 EA로 희석시키고, 묽은 염산 및 중탄산나트륨 용액으로 세척한다. 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 적절한 아미드를 수득하고, 이를, 경우에 따라, 예비 HPLC로 정제한다.

<206> 일반적인 방법 7: 2-아미노벤즈아미드와 설포닐 클로라이드와의 반응

<207> 메틸렌 클로라이드 2㎖ 중의 적절한 설포닐 클로라이드 0.3mmol의 용액을 0℃에서 메틸렌 클로라이드 5㎖ 중의 적절한 2-아미노벤즈아미드(전구체 4) 0.2mmol 및 피리딘 0.6mmol의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 유기상을 물, 묽은 염산 및 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 생성된 조생성물을, 경우에 따라, 예비 HPLC로 정제한다.

<208> 실시예 1: (S)-N-(1-페닐-프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<209> (a) 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조산



<210>

<211> 안트라닐산 690mg을 60℃에서 물 10㎖ 중의 Na_2CO_3 1.32g의 용액에 분획적으로 가한다. 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 후, 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 1.25g을 70℃에서 분획적으로 가한다. 70℃에서 5시간 동안 교반한 후, 추가로 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 230mg을 가한다. 70℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. pH를 2N HCl 수용액으로 1로 되도록 조절하고, 현탁액을 추가로 1시간 동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여과하여 제거하고, 60℃에서 중간 진공하에 건조시켜 무색 무정형 고체를 1.57g 수득한다.

<212> MS(ESI): $329(M+H)^+$

<213> (b) 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드

<214> 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조산 100mg을 $SOCl_2$ 1㎖에 용해시키고, 4½ 시간 동안 환류하게 비등시킨다. 휘발성 성분을 후속적으로 진공하에 제거하고, 잔사를 톨루엔 10㎖에 용해시킨 다음, 후속적으로 휘발성 성분을 진공하에 다시 제거한다. 산 클로라이드 120mg을 수득하고, 추가로 정제하지 않고 반응시킨다.

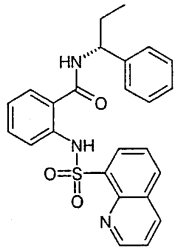
<215> (c) (S)-N-(1-페닐프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<216> 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드 120mg을 CH_2Cl_2 4mℓ에 현탁시키고, 실온에서 트리에틸아민 85㎕를 가한다. CH_2Cl_2 2mℓ 중의 (S)-1-페닐프로필아민 41mg의 용액을 가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 50mℓ로 희석시키고, 매 회 포화 Na_2CO_3 수용액 20mℓ로 2회 세척한다. 수성상을 추가로 CH_2Cl_2 20mℓ로 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 실리카겔에서 1:1 비율의 MTB/DIP로 크로마토그라피하여 무정형 고체를 77mg 수득한다.

<217> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.31 MS(ES): 446$(M+H)^+$

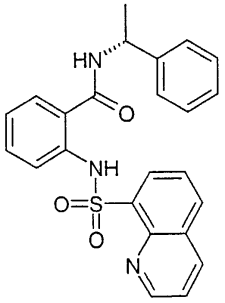
<218> 실시예 1과 유사하게 실시예 2 내지 11의 표제 화합물을 합성시킨다:

<219> 실시예 2: (R)-N-(1-페닐프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<220> 

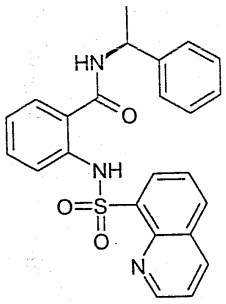
<221> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.31 MS(ES): 446$(M+H)^+$

<222> 실시예 3: (R)-N-(1-페닐에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<223> 

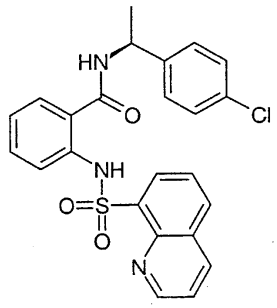
<224> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.25 MS(ES): 432$(M+H)^+$

<225> 실시예 4: (S)-N-(1-페닐에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<226> 

<227> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.25 MS(ES): 432$(M+H)^+$

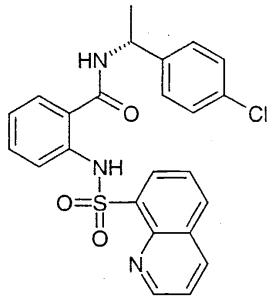
<228> 실시예 5: (S)-N-[1-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<229>

<230> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.23 MS(ES): 466$(M+H)^+$

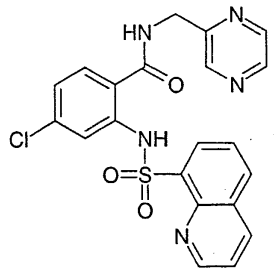
<231> 실시예 6: (R)-N-[1-(4-클로로페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<232>

<233> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.23 MS(ES): 466$(M+H)^+$

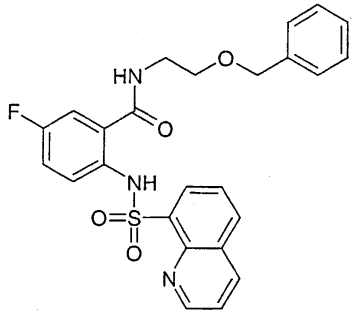
<234> 실시예 7: 4-클로로-N-피라진-2-일메틸-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<235>

<236> R_f(EA) = 0.10 MS(ES): 454$(M+H)^+$

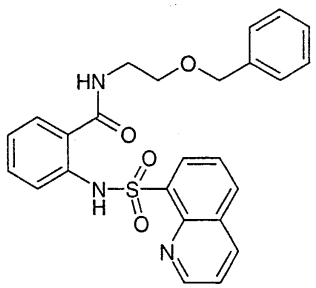
<237> 실시예 8: N-(2-벤질옥시에틸)-5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<238>

<239> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.24 MS(ES): 480$(M+H)^+$

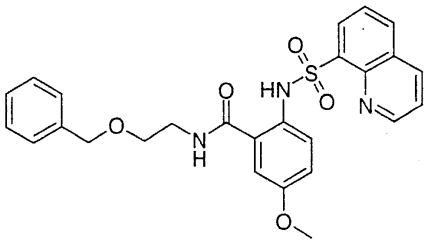
<240> 실시예 9: N-(2-벤질옥시에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<241>

<242> R_f(MTB) = 0.36 MS(ES): 462$(M+H)^+$

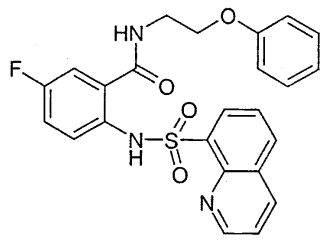
<243> 실시예 10: N-(2-벤질옥시에틸)-5-메톡시-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<244>

<245> MS(ES): 492$(M+H)^+$

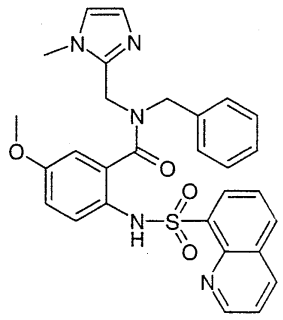
<246> 실시예 11: 5-플루오로-N-(2-페녹시에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<247>

<248> R_f(MTB/DIP 1:1) = 0.29 MS(ES): 466$(M+H)^+$

<249> 실시예 12: N-벤질-5-메톡시-N-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<250>

<251> (a) 벤질-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민

<252> 벤질아민 19.4g(0.18mol)을 메탄올 200mℓ에 용해시키고, 2-포르밀-1-메틸이미다졸 10g(0.09mol), 수소화시아노붕소나트륨 11.4g(0.18mol) 및 빙초산 10.9g(0.18mol)을 가한 후, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 용액을 농축시키고, EA에 용해시킨 다음, $NaHCO_3$ 용액으로 2회 세척한다. 유기상을 건조시키고, 농축시킨 다음, 중간 진공하에 증류시켜 여전히 존재하는 벤질아민을 제거한다. 잔사를 1:1 비율의 디에틸 에테르/THF에 용해시키고, 디에틸 에테르 중의 포화 HCl 용액을 가한다. 침전된 염산염(20.5g)을 흡인여과하여 제거하고, 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조시킨다.

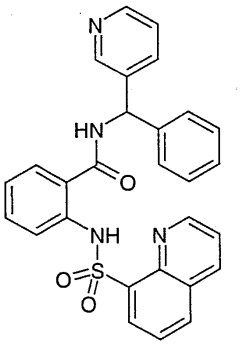
<253> MS(ES): 202$(M+H)^+$

<254> (b) N-벤질-5-메톡시-N-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<255> 벤질-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민 66mg을 1(c)에 기재된 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 무정형 고체로서 78mg 수득한다.

<256> R_f(EA) = 0.09 MS(ES): 542$(M+H)^+$

<257> 실시예 13: N-(페닐피리딘-3-일메틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

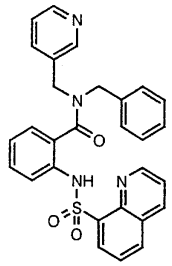


<258>

<259> 페닐피리딘-3-일메틸아민[문헌 참조: Synthesis 1976, 593] 120mg을 실시예 1에서와 유사하게 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드 450mg과 반응시켜 무정형 고체를 130mg 수득한다.

<260> R_f(EA) = 0.29 MS(ES): 495$(M+H)^+$

<261> 실시예 14: N-벤질-N-피리딘-3-일메틸-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

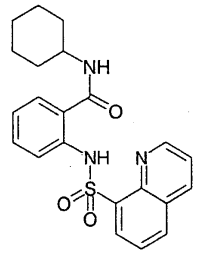


<262>

<263> 실시예 1과 유사하게 N-벤질-N-(3-피리딘메틸)아민(전구체 3b) 99mg을 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드 87mg과 반응시켜 백색 무정형 고체를 66mg 수득한다.

<264> MS(ES): 509$(M+H)^+$

<265> 실시예 15: N-사이클로헥실-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



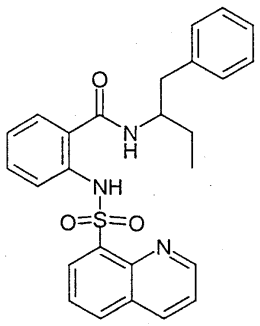
<266>

<267> 실시예 1과 유사하게 사이클로헥실아민 50mg을 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드 87mg과 반응시켜 백색 무정형 고체를 59mg 수득한다.

<268> MS(ES): 410$(M+H)^+$

<269> 실시예 1과 유사하게 실시예 16 내지 44의 표제 화합물을 합성시킨다:

<270> 실시예 16: N-(1-벤질프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

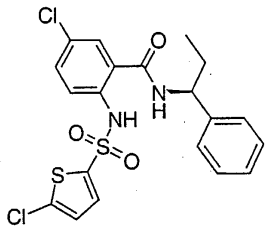


<271>

<272> 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드(실시예 1b) 및 1-벤질프로필아민(전구체 31)으로부터 표제 화합물을 수득한다.

<273> MS(ES): 460$(M+H)^+$

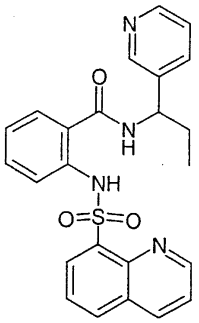
<274> 실시예 17: (S)-5-클로로-2-(5-클로로티오펜-2-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드



<275>

<276> MS(ES): 469(M+H)$^+$

<277> 실시예 18: N-(1-피리딘-3-일-프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

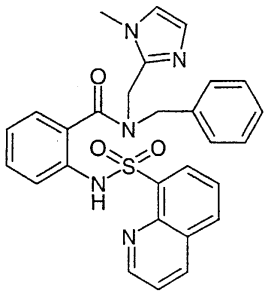


<278>

<279> 2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조일 클로라이드(실시예 1b) 및 1-피리딘-3-일프로필아민(전구체 3n)으로부터 표제 화합물을 수득한다.

<280> MS(ES): 447(M+H)$^+$

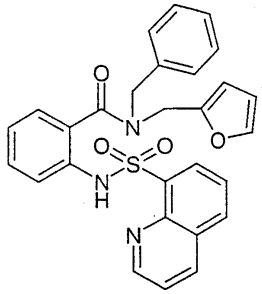
<281> 실시예 19: N-벤질-N-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<282>

<283> MS(ES): 512(M+H)$^+$

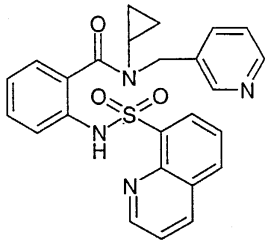
<284> 실시예 20: N-벤질-N-푸란-2-일메틸-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<285>

<286> MS(ES): 498(M+H)$^+$

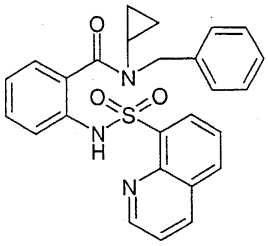
<287> 실시예 21: N-사이클로프로필-N-피리딘-3-일메틸-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<288>

<289> MS(ES): 459(M+H)$^+$

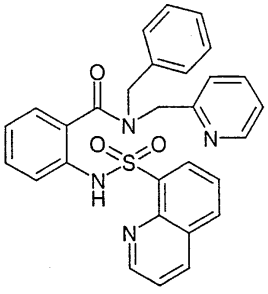
<290> 실시예 22: N-벤질-N-사이클로프로필-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<291>

<292> MS(ES): 458(M+H)$^+$

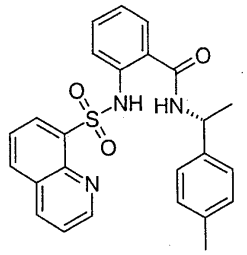
<293> 실시예 23: N-벤질-N-피리딘-2-일메틸-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<294>

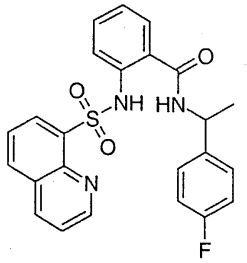
<295> MS(ES): 509(M+H)$^+$

<296> 실시예 24: (R)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-p-톨릴-에틸)-벤즈아미드

<297> 

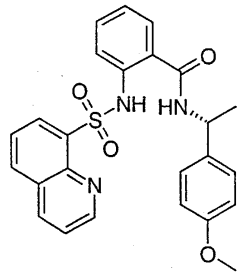
<298> MS(ES): 446(M+H)$^+$

<299> 실시예 25: N-[1-(4-플루오로페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<300> 

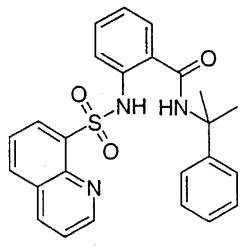
<301> MS(ES): 450(M+H)$^+$

<302> 실시예 26: (R)-N-[1-(4-메톡시페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<303> 

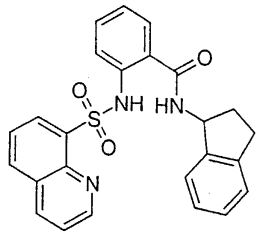
<304> MS(ES): 462(M+H)$^+$

<305> 실시예 27: N-(1-메틸-1-페닐에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<306> 

<307> MS(ES): 446(M+H)$^+$

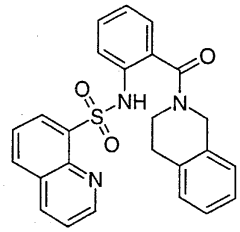
<308> 실시예 28: N-인단-1-일-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<309>

<310> MS(ES): 444(M+H)$^+$

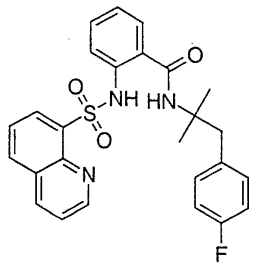
<311> 실시예 29: N-[2-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카보닐)-페닐]-퀴놀린-8-설폰아미드



<312>

<313> MS(ES): 444(M+H)$^+$

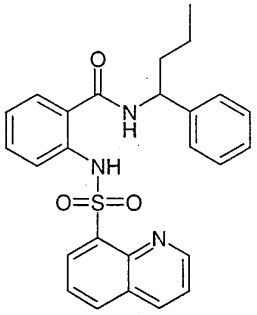
<314> 실시예 30: N-[2-(4-플루오로페닐)-1,1-디메틸에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<315>

<316> MS(ES): 478(M+H)$^+$

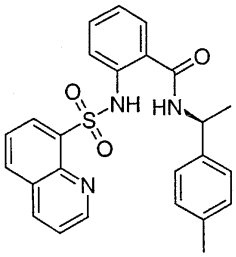
<317> 실시예 31 : N-(1-페닐부틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<318>

<319> MS(ES): 460(M+H)$^+$

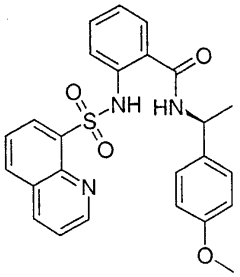
<320> 실시예 32: (S)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-p-톨릴에틸)-벤즈아미드



<321>

<322> MS(ES): 446(M+H)$^+$

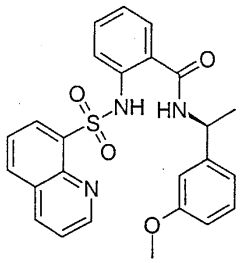
<323> 실시예 33: (S)-N-[1-(4-메톡시페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<324>

<325> MS(ES): 462(M+H)$^+$

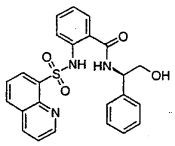
<326> 실시예 34: (S)-N-[1-(3-메톡시페닐)-에틸]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<327>

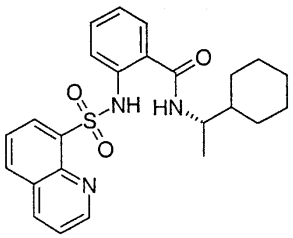
<328> MS(ES): 462(M+H)+

<329> 실시예 35: (R)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<330> 

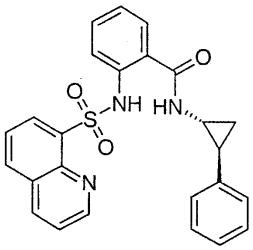
<331> MS(ES): 448(M+H)+

<332> 실시예 36: (S)-N-(1-사이클로헥실에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<333> 

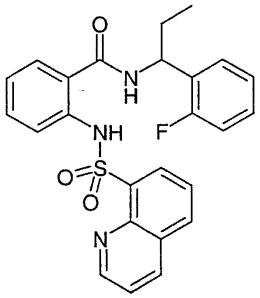
<334> MS(ES): 438(M+H)+

<335> 실시예 37: N-(2-페닐사이클로프로필)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<336> 

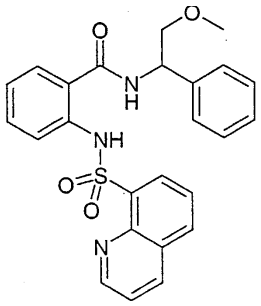
<337> MS(ES): 444(M+H)+

<338> 실시예 38: N-[1-(2-플루오로페닐)-프로필]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<339> 

<340> MS(ES): 464(M+H)+

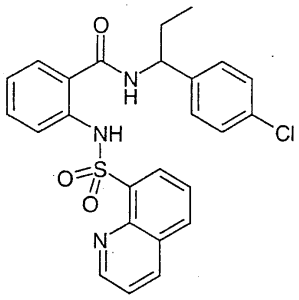
<341> 실시예 39 : N-(2-메톡시-1-페닐에틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<342>

<343> MS(ES): 462(M+H)$^+$

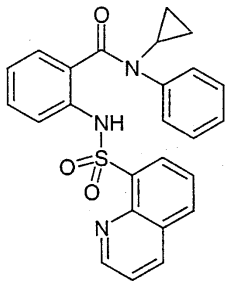
<344> 실시예 40: N-[1-(4-클로로페닐)-프로필]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<345>

<346> MS(ES): 480(M+H)$^+$

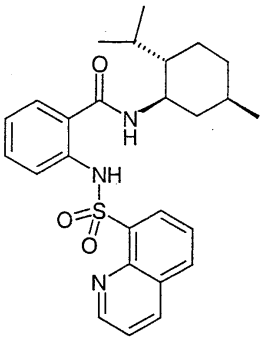
<347> 실시예 41: N-사이클로프로필-N-페닐-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<348>

<349> MS(ES): 444(M+H)$^+$

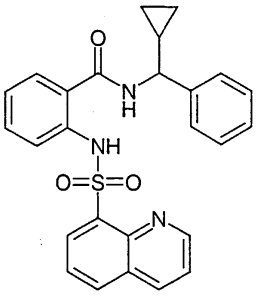
<350> 실시예 42: N-(2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<351>

<352> MS(ES): 466(M+H)$^+$

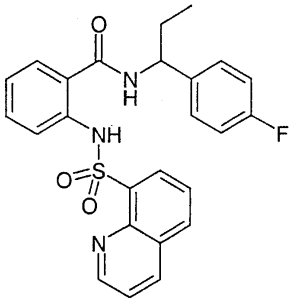
<353> 실시예 43: N-(사이클로프로필페닐메틸)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<354>

<355> MS(ES): 458(M+H)$^+$

<356> 실시예 44: N-[1-(4-플루오로페닐)-프로필]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

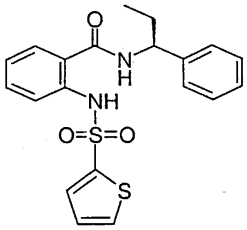


<357>

<358> MS(ES): 464(M+H)$^+$

<359> 일반적인 방법 7에 의해 (S)-2-아미노-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드(전구체 4b)로부터 실시예 45 내지 51의 표제 화합물을 제조한다:

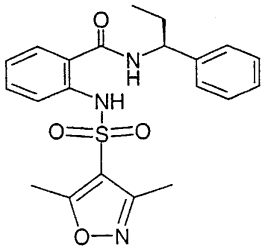
<360> 실시예 45: (S)-N-(1-페닐프로필)-2-(티오펜-2-설포닐아미노)-벤즈아미드



<361>

<362> MS(ES): 401(M+H)$^+$

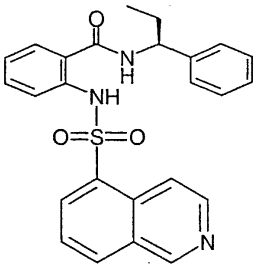
<363> 실시예 46: 2-(3,5-디메틸이속사졸-4-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드



<364>

<365> MS(ES): 414(M+H)$^+$

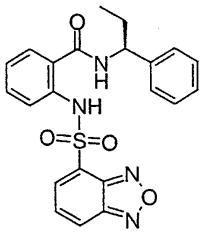
<366> 실시예 47: (S)-2-(이소퀴놀린-5-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드



<367>

<368> MS(ES): 446(M+H)$^+$

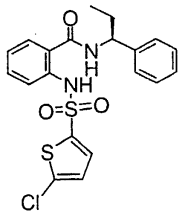
<369> 실시예 48: 2-(벤조[1,2,5]옥사디아졸-4-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드



<370>

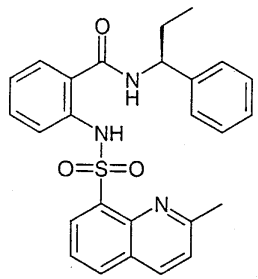
<371> MS(ES): 437(M+H)$^+$

<372> 실시예 49: 2-(5-클로로티오펜-2-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<373> 

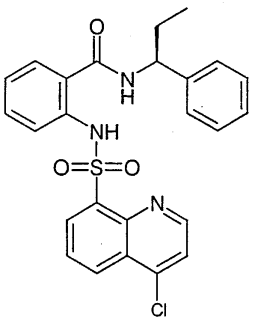
<374> MS(ES): 435(M+H)$^+$

<375> 실시예 50: 2-(2-메틸퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<376> 

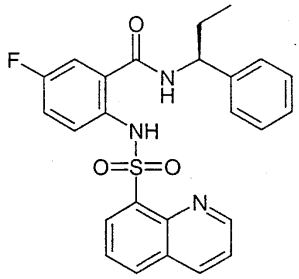
<377> MS(ES): 460(M+H)$^+$

<378> 실시예 51: (S)-2-(4-클로로퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<379> 

<380> MS(ES): 480(M+H)$^+$

<381> 실시예 52: (S)-5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<382> 

<383> (a) 5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조산

<384> 물 325㎖ 및 에틸 아세테이트 325㎖ 중의 5-플루오로-2-아미노벤조산 10.0g(64mmol), 중탄산나트륨

16.3g(193mmol) 및 8-퀴놀린설포닐 클로라이드 16.3g으로 이루어진 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 수성상을 분리시켜 제거하고, 에틸 아세테이트 50㎖로 1회 추출한다. 이어서, 수성상을 진한 염산으로 산성화하고, 2시간 동안 교반한다. 침전물을 흡인여과하여 제거하고, 진공하에 건조시켜 5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조산 19.5g을 수득한다.

<385> (b) 5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<386> 일반적인 방법 6에 의해 5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤조산 5.5g(15.9mmol) 및 (S)-페닐프로필아민 2.3g(16.7mmol)으로부터 표제 화합물을 5.7g 수득한다.

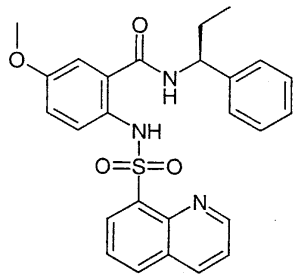
<387> 융점: 163℃; MS(ES): 464(M+H)$^+$

<388> (S)-5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드 나트륨염

<389> 30% 농도의 나트륨 메타놀레이트 용액 2㎖를 에틸 아세테이트 120㎖ 중의 실시예 52의 화합물 5g의 용액에 가한다. 침전된 나트륨염을 흡인여과하여 제거하고, 에탄올 25㎖로부터 재결정하여 표제 화합물을 3.3g 수득한다.

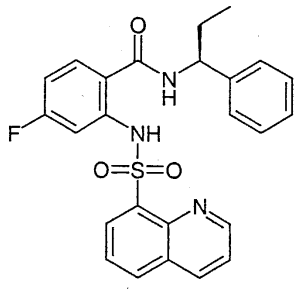
<390> 일반적인 방법 6에 의해 상응하는 전구체 1 및 (S)-페닐프로필아민으로부터 실시예 53 내지 58의 표제 화합물을 제조한다.

<391> 실시예 53: (S)-5-메톡시-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<392> 

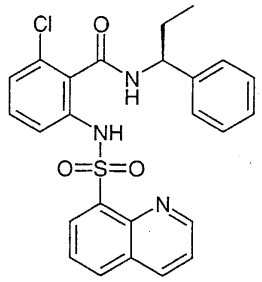
<393> MS(ES): 476(M+H)$^+$

<394> 실시예 54: (S)-4-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<395> 

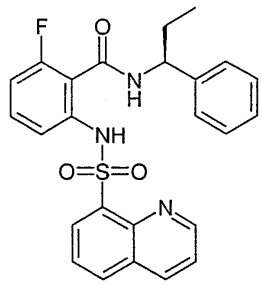
<396> MS(ES): 464(M+H)$^+$

<397> 실시예 55: (S)-6-클로로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<398> 

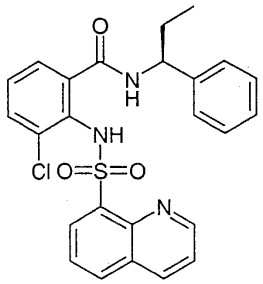
<399> MS(ES): 480(M+H)+

<400> 실시예 56: (S)-6-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<401> 

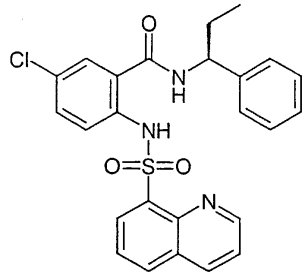
<402> MS(ES): 464(M+H)+

<403> 실시예 57: (S)-3-클로로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<404> 

<405> MS(ES): 480(M+H)+

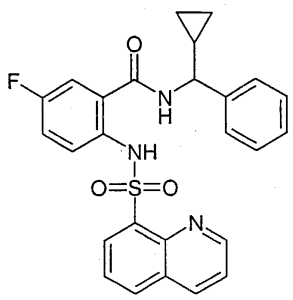
<406> 실시예 58: (S)-5-클로로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

<407> 

<408> MS(ES): 480(M+H)+

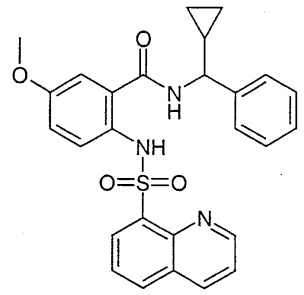
<409> 일반적인 방법 6에 의해 상응하는 전구체 1 및 α-사이클로프로필벤질아민(전구체 3o)으로부터 실시예 59 및 60의 표제 화합물을 제조한다:

<410> 실시예 59: N-(사이클로프로필페닐메틸)-5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)- 벤즈아미드

<411> 

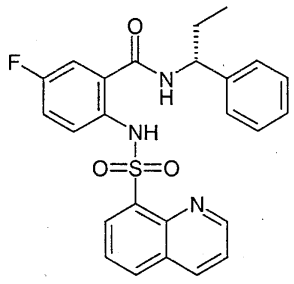
<412> MS(ES): 476(M+H)+

<413> 실시예 60: N-(사이클로프로필페닐메틸)-5-메톡시-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<414> 

<415> MS(ES): 488(M+H)+

<416> 실시예 61: (R)-5-플루오로-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드

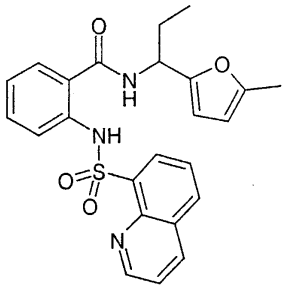
<417> 

<418> (R)-페닐프로필아민으로부터 실시예 52와 유사하게 표제 화합물을 수득한다.

<419> MS(ES): 464(M+H)+

<420> 상응하는 전구체 1 및 1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필아민(전구체 3r)으로부터 일반적인 방법 5에 의해 실시예 62 및 63의 표제 화합물을 제조한다:

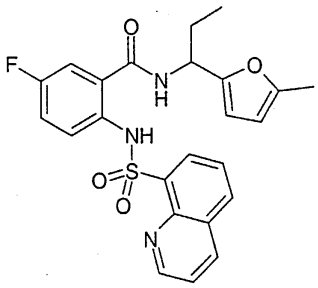
<421> 실시예 62: N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<422>

<423> MS(ES): 450(M+H)$^+$

<424> 실시예 63: 5-플루오로-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

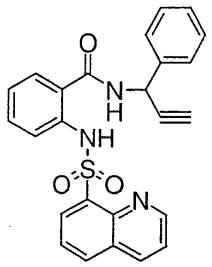


<425>

<426> MS(ES): 468(M+H)$^+$

<427> 상응하는 전구체 1 및 1-페닐프로프-2-이닐아민(전구체 3s)으로부터 일반적인 방법 5에 의해 실시예 64 내지 66의 표제 화합물을 제조한다:

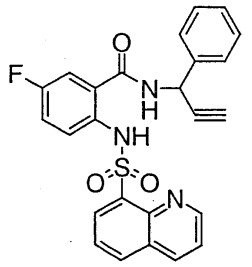
<428> 실시예 64: N-(1-페닐프로프-2-이닐)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<429>

<430> MS(ES): 442(M+H)$^+$

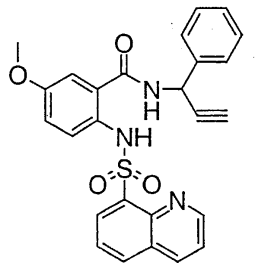
<431> 실시예 65: 5-플루오로-N-(1-페닐프로프-2-이닐)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드



<432>

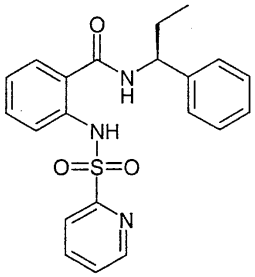
<433> MS(ES): 460(M+H)$^+$

<434> 실시예 66: 5-메톡시-N-(1-페닐프로프-2-이닐)-2-(퀴놀린-8-설포닐아미노)-벤즈아미드

<435> 

<436> MS(ES): 472(M+H)$^+$

<437> 실시예 67: N-(1-페닐프로필)-2-(피리딘-2-설포닐아미노)-벤즈아미드

<438> 

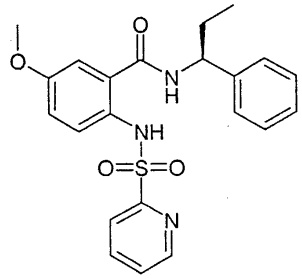
<439> (a) 피리딘-2-설포닐 클로라이드{문헌[참조: J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393]과 유사함}.

<440> 2-머캅토피리딘 60.4mmol을 염산(20%) 100㎖에 용해시키고, 2 내지 5℃로 냉각시킨다. 이어서, 염소 가스를 온도가 5℃를 초과하지 않는 방식으로 30분 동안 용액으로 통과시킨다. 이어서, 추가로 물 50㎖를 가한다. 수성상을 에테르(3 x 100㎖)로 추출하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 수율: 4.52g(42%).

<441> (b) (S)-2-아미노-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드 100mg 및 피리딘-2-설포닐 클로라이드 70mg으로부터 일반적인 방법 7에 의해 N-(1-페닐프로필)-2-(피리딘-2-설포닐아미노)-벤즈아미드를 백색 고체로서 11mg 수득한다.

<442> MS(ES): 396(M+H)$^+$

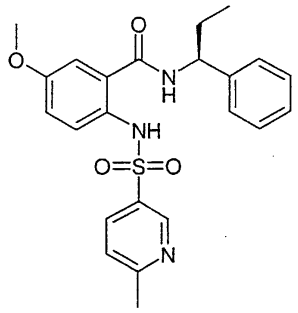
<443> 실시예 68: 5-메톡시-N-(1-페닐프로필)-2-(피리딘-2-설포닐아미노)-벤즈아미드

<444> 

<445> (S)-2-아미노-5-메톡시-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드 100mg 및 피리딘-2-설포닐 클로라이드 62mg으로부터 일반적인 방법 7에 의해 표제 화합물 30mg을 백색 고체로서 수득한다.

<446> MS(ES): 426(M+H)$^+$

<447> 실시예 69: 5-메톡시-2-(6-메틸피리딘-3-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드



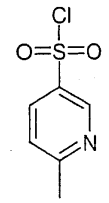
<448>

<449> (a) 6-메틸피리딘-3-설폰산{문헌[참조: J. Amer. Chem. Soc. 65, 1943, 2233-2236]과 유사함}.

<450> 2-피콜린 0.1mol을 얼음으로 냉각시키면서 발연황산(oleum)(20% 유리 삼산화황) 0.408mol에 10분에 걸쳐서 적가한다. 이어서, 황산수은 0.843mmol을 가하고, 혼합물을 230℃에서 24시간 동안 교반한다. 이어서, 황산을 진공하에 증류시켜 제거한다. 생성물을 아세토니트릴 200㎖를 가하여 침전시킨다. 이를 흡인여과하여 제거하고, 소량의 아세토니트릴로 세척한 다음, 100℃에서 건조시킨다.

<451> 수율: 8.16g(48%).

<452> (b) 6-메틸피리딘-3-설포닐 클로라이드{문헌[참조: J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393]과 유사함}.



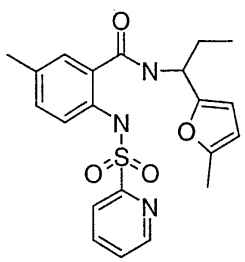
<453>

<454> 6-메틸피리딘-3-설폰산 47.1mmol과 오염화인 56.5mmol과의 혼합물을 옥시염화인 80㎖에 현탁시키고, 120℃에서 24시간 동안 교반한다. 당해 용액을 진공하에 농축시키고, 냉각시키면서 물을 조심스럽게 가한다. 수성상을 에테르(3 x 100㎖)로 추출하고, 건조시킨 다음(Na_2SO_4), 농축시킨다. 수율: 0.6g(7%).

<455> (c) (S)-2-아미노-5-메톡시-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드 445mg 및 6-메틸피리딘-3-설포닐 클로라이드 300mg으로부터 일반적인 방법 7에 의해 5-메톡시-2-(6-메틸피리딘-3-설포닐아미노)-N-(1-페닐프로필)-벤즈아미드 67mg을 백색 고체로서 수득한다.

<456> MS(ES): 440(M+H)$^+$

<457> 실시예 70: 5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-(피리딘-2-설포닐아미노)-벤즈아미드



<458>

<459> (a) 5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-니트로벤즈아미드

<460> 2-니트로-5-메틸벤조일 클로라이드 2g(10mmol) 및 1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필아민(=전구체 3r) 1.39g(10mmol)을 실온에서 18시간 동안 디클로로메탄 20㎖ 중의 DIPEA 1.3㎖와 함께 반응시킨다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 실리카 겔에서 크로마토그라피로 정제한다. 담황색 고체를 1.14g(3.8mmol) 수득한다.

<461> (b) 2-아미노-5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-벤즈아미드

<462> 5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-니트로벤즈아미드(참조 a) 1.14g(3,8mmol)을 메탄올 20㎖에 용해시키고, 실온에서 대기압하에 탄소상 팔라듐(10%) 1g으로 수소화한다. 여과하고, 농축시켜 고체를 0.9g(3.3mmol) 수득한다.

<463> (c) 5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-2-(피리딘-2-설포닐아미노)-벤즈아미드

<464> 2-아미노-5-메틸-N-[1-(5-메틸푸란-2-일)-프로필]-벤즈아미드(참조 b) 100mg(0.37mmol) 및 2-피리딘설포닐 클로라이드 하이드로클로라이드 117mg(0.66mmol)을 피리딘 1㎖에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 반응시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실시예 70의 혼합물(61mg, 0.12mmol)을 동결건조시킨 후에 예비 HPLC에 의해 트리플루오로아세테이트로서 분리시킨다.

<465> 위에서 언급한 실시예와 유사하게 다음 화합물들을 또한 수득한다:

표 4a

<466>

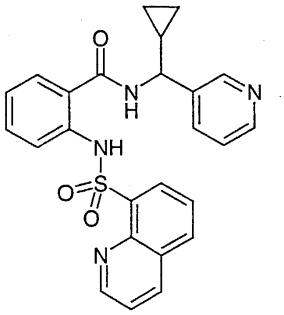
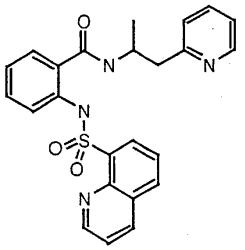
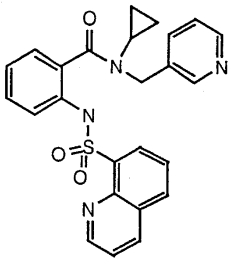
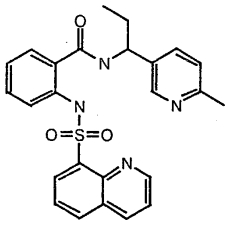
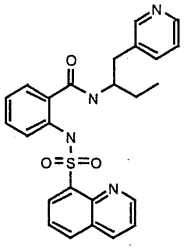
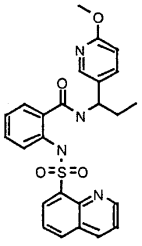
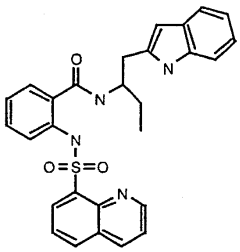
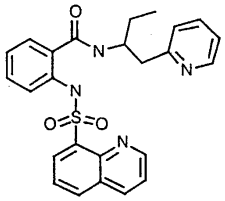
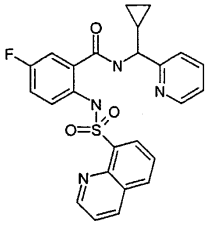
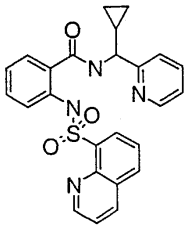
전구체	구조	질량 (ES)
71		459 (M+1)
72		447 (M+1)

표 4b

73		459 (M+1)
74		461 (M+1)
75		461 (M+1)
76		477(M+1)

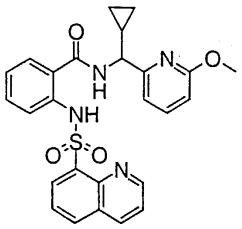
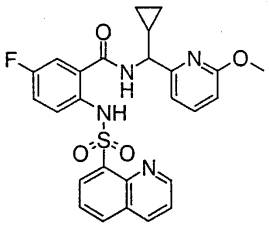
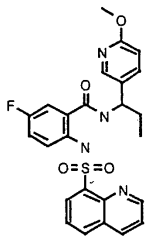
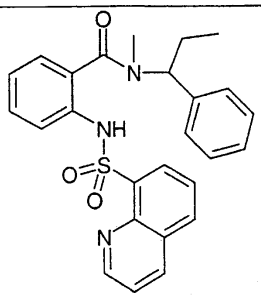
<467>

표 4c

77		499 (M+1)
78		461 (M+1)
79		477 (M+1)
80		459 (M+1)

<468>

표 4d

81		489 (M+1)
82		507 (M+1)
83		495 (M+1)
84		460 (M+1)

<469>