



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년01월21일  
(11) 등록번호 10-1223991  
(24) 등록일자 2013년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 211/48 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2005-7014929  
(22) 출원일자(국제) 2004년02월13일  
심사청구일자 2008년12월04일  
(85) 번역문제출일자 2005년08월12일  
(65) 공개번호 10-2005-0102114  
(43) 공개일자 2005년10월25일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/004449  
(87) 국제공개번호 WO 2004/074246  
국제공개일자 2004년09월02일  
(30) 우선권주장  
60/447,843 2003년02월14일 미국(US)  
60/467,035 2003년05월01일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02001042212 A1\*  
W02001042213 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
세라밴스 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이 트웨이 불러바드 901  
(72) 발명자  
마멘 마짜이  
미국 캘리포니아 94065 레드우드 쇼어스 바셀로나 씨클 5  
던햄 사라  
오스트레일리아 빅토리아 싸우쓰 야라 3141 혹스 번 로드 10  
(뒀면에 계속)  
(74) 대리인  
리엔목특허법인

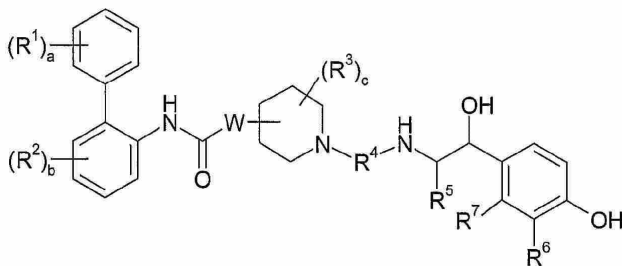
전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 베타2 아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체길항제 활성을 갖는 비페닐 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 비페닐 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 제공한다: 화학식 I에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, W, a, b 및 c는 명세서에서 정의한 바와 같다. 본 발명의 비페닐 유도체는 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 활성을 갖고, 따라서 상기 페닐 유도체는 만성 폐쇄성 폐 질환 및 천식과 같은 폐 질환의 치료에 유용하다.



(I)

(72) 발명자

**휴즈 아담**

미국 캘리포니아 94002 벨몬트 주드슨 스트리트  
1221

**이태원**

미국 캘리포니아 94306 팔로 알토 그랜트 애비뉴  
#31 425

**허스펠드 크레이그**

미국 캘리포니아 94061 레드우드 시티 팜힐 불리바  
드 3811

**스탠젤랜드 에릭**

미국 캘리포니아 94044 퍼시픽카 코로나 드라이브  
896

**첸 안**

미국 캘리포니아 94010 벌링게임 벨뷰 애비뉴 #201  
1421

**특허청구의 범위**

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

청구항 49

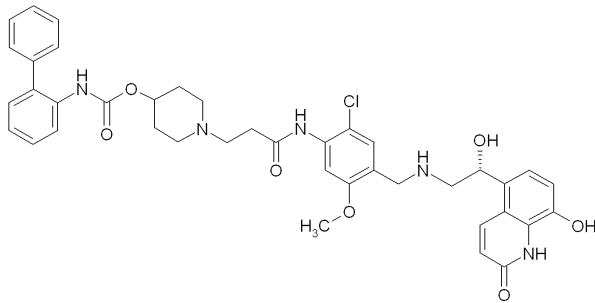
삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

아래 식의 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-클로로-4-[(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-5-메톡시페닐카르바모일)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 폐 질환의 치료에 유용한 신규의 비페닐 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 비페닐 유도체를 포함하는 약학적 조성물, 상기 비페닐 유도체의 제조 방법 및 그를 위한 중간체 및 상기 비페닐 유도체를 이용하여 폐 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)과 같은 폐 질환은 통상적으로 기관지 확장제로 치료된다. 널리 사용되는 한 부류의 기관지 확장제는 알부테롤 (albuterol), 포르모테롤 (formoterol) 및 살메테롤 (salmeterol)과 같은  $\beta_2$  아드레날린 수용체 (아드레노셉터(adrenoceptor)) 작용제로 구성된다. 상기 화합물들은 일반적으로 흡입법 (inhalation)으로 투여된다. 다른 부류의 기관지 확장제는 이프라트로퓴 (ipratropium) 및 티오토로퓴 (tiotropium)과 같은 무스카린 수용체 길항제 (항콜린작용 화합물)로 구성된다. 상기 화합물들도 또한 일반적으로 흡입법으로 투여된다.

[0003] 또한,  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 모두를 포함하는 약학적 조성물이 폐 질환 치료 용도로 당업계에 알려져 있다. 예컨대, 미국 특허 제 6,433,027호는 티오토로퓴 브로마이드와 같은 무스카린 수용체 길항제 및 포르모테롤 푸마레이트와 같은  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제를 포함하는 약제 조성물을 개시한다.

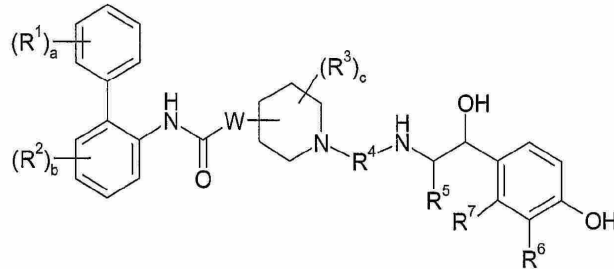
[0004]  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 또는 무스카린 수용체 길항제 활성을 갖는 화합물이 공지되어 있다고 할지라도,  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 작용 모두를 갖는 화합물은 종래에 개시된 바 없다. 상기 비페닐 화합물은 하나의 분자 약물동역학을 가지면서도 2개의 독립적인 작용 형식을 통해 기관지 확장을 제공하기 때문에  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는 화합물은 매우 바람직하다.

**발명의 상세한 설명**

[0005] **발명의 요약**

[0006] 본 발명은 폐 질환의 치료에 유용한 신규의 비페닐 유도체를 제공한다. 다른 특성들 중에서, 본 발명의 화합물은  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 따라서, 조성물의 일 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



(I)

[0008]

상기에서,

[0009]

[0010] a는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;

[0011]

각  $R^1$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-OR^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-SR^{1c}$ ,  $-S(O)R^{1d}$ ,  $-S(O)_2R^{1e}$  및  $-NR^{1f}R^{1g}$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0012]

각  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$  및  $R^{1g}$ 는 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 페닐-(1-4C)알킬이고;

[0013]

[0014] b는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;

[0015]

각  $R^2$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-OR^{2a}$ ,  $-C(O)OR^{2b}$ ,  $-SR^{2c}$ ,  $-S(O)R^{2d}$ ,  $-S(O)_2R^{2e}$  및  $-NR^{2f}R^{2g}$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0016]

각  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ ,  $R^{2f}$  및  $R^{2g}$ 는 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 페닐-(1-4C)알킬이고;

[0017]

[0018]  $W^a$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0019]

[0020] c는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;

[0021]

각  $R^3$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $- 또는  $^3a$ ,  $-C(O)OR^{3b}$ ,  $-SR^{3c}$ ,  $-S(O)R^{3d}$ ,  $-S(O)_2R^{3e}$  및  $-NR^{3f}R^{3g}$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 2개의  $R^3$ 가 결합하여 (1-3C)알킬렌, (2-3C)알켄일렌 또는 옥시란-2,3-디일을 형성하고;$

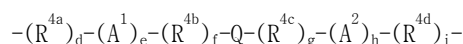
[0022]

각  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$ ,  $R^{3f}$  및  $R^{3g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0023]

$R^4$ 는 하기 식의 2가 기이고:

[0024]



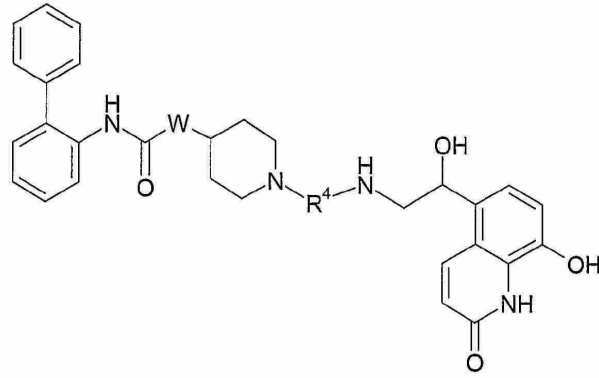
[0025]

상기에서

[0026]

- [0024] d, e, f, g, h 및 i는 각각 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;
- [0025]  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ , 및  $R^{4d}$ 는 각각 (1-10C)알킬렌, (2-10C)알켄일렌 및 (2-10C)알킨일렌이고, 상기에서 각 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 기는 비치환되거나 (1-4C)알킬, 플루오로, 하이드록시, 페닐 및 페닐-(1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환된다;
- [0026]  $A^1$  및  $A^2$ 는 각각 (3-7C)사이클로알킬렌, (6-10C)아릴렌, -O-(6-10C)아릴렌, (6-10C)아릴렌-O-, (2-9C)헤테로아릴렌, -O-(2-9C)헤테로아릴렌, (2-9C)헤테로아릴렌-O- 및 (3-6C)헤테로사이클렌으로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬렌은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클렌 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, -S-(1-4C)알킬, -S(O)-(1-4C)알킬, -S(O)<sub>2</sub>-(1-4C)알킬, -C(O)O(1-4C)알킬, 카르복시, 시아노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0027] Q는 결합(bond), -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(Q<sup>a</sup>)C(O)-, -C(O)N(Q<sup>b</sup>)-, -N(Q<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(Q<sup>d</sup>)-, -N(Q<sup>e</sup>)C(O)N(Q<sup>f</sup>)-, -N(Q<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(Q<sup>h</sup>)-, -OC(O)N(Q<sup>i</sup>)-, -N(Q<sup>j</sup>)C(O)O- 및 -N(Q<sup>k</sup>)로부터 선택되고;
- [0028]  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 는 각각 수소, (1-6C)알킬,  $A^3$  및 (1-4C)알킬렌- $A^4$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 알킬 기는 비치환되거나 플루오로, 하이드록시 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 질소 원자 및 그들이 결합하는 기  $R^{4b}$  또는  $R^{4c}$ 와 함께 4-6 원의 아자사이클로알킬렌 기를 형성하고;
- [0029]  $A^3$  및  $A^4$ 는 각각 (3-6C)사이클로알킬, (6-10C)아릴, (2-9C) 헤테로아릴 및 (3-6C)헤테로사이클일로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0030] 단,  $R^4$ 가 결합되는 2개의 질소 원자 사이의 최단쇄(shortest chain)에 있어서 인접 원자(contiguous atoms)의 수는 4 내지 16의 범위이고;
- [0031]  $R^5$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬을 나타내고;
- [0032]  $R^6$ 는 -NR<sup>6a</sup>CR<sup>6b</sup>(O) 또는 -CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>OR<sup>6e</sup>이고  $R^7$ 은 수소이거나;  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 -NR<sup>7a</sup>C(O)-CR<sup>7b</sup>=CR<sup>7c</sup>-, -CR<sup>7d</sup>=CR<sup>7e</sup>-C(O)-NR<sup>7f</sup>-, -NR<sup>7g</sup>C(O)-CR<sup>7h</sup>R<sup>7i</sup>-CR<sup>7j</sup>R<sup>7k</sup>- 또는 -CR<sup>7l</sup>R<sup>7m</sup>-CR<sup>7n</sup>R<sup>7o</sup>-C(O)-NR<sup>7p</sup>-을 형성하고;
- [0033] 각  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  및  $R^{6e}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0034] 각  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7e}$ ,  $R^{7f}$ ,  $R^{7g}$ ,  $R^{7h}$ ,  $R^{7i}$ ,  $R^{7j}$ ,  $R^{7k}$ ,  $R^{7l}$ ,  $R^{7m}$ ,  $R^{7n}$ ,  $R^{7o}$  및  $R^{7p}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이다.
- [0035] 조성물의 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:





II

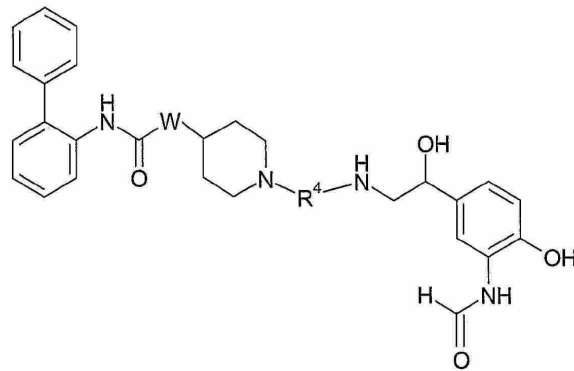
[0036]

[0037] 상기에서,

[0038]  $R^4$ 는 상기에서 정의한 바와 같고(임의의 특정의 또는 바람직한 구체에 포함);

[0039] W는 O 또는 NH를 나타낸다.

[0040] 조성물의 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



III

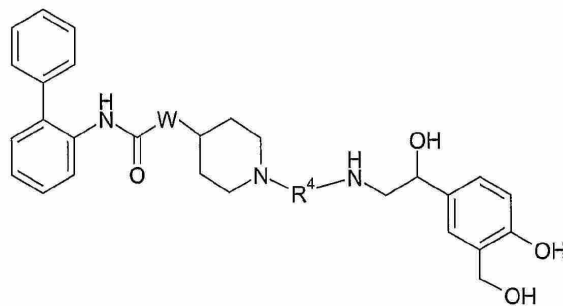
[0041]

[0042] 상기에서,

[0043]  $R^4$ 는 상기에서 정의한 바와 같고(임의의 특정의 또는 바람직한 구체에 포함);

[0044] W는 O 또는 NH를 나타낸다.

[0045] 조성물의 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



IV

[0046]

- [0047] 상기에서,
- [0048]  $R^4$ 는 상기에서 정의한 바와 같고(임의의 특정의 또는 바람직한 구체에 포함);
- [0049] W는 O 또는 NH를 나타낸다.
- [0050] 조성물의 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 상기 약학적 조성물은 선택적으로 다른 치료제를 포함할 수 있다. 따라서, 일 구체예에 있어서, 본 발명은 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드와 같은 스테로이드 항-염증제를 추가로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0051] 본 발명의 화합물은  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 활성 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 폐 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료에 유용하다.
- [0052] 따라서, 방법의 일 측면에 있어서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 폐 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0053] 또한, 방법의 다른 측면에 있어서, 본 발명은 기관지 확장을 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 기관지 확장을 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0054] 또한, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 천식의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0055] 본 발명의 화합물은 아드레날린 수용체 작용제 활성 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖기 때문에, 상기 화합물은 또한 연구 도구로서 사용될 수 있다. 따라서, 발명의 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 생물학적 시스템 및 샘플을 연구하기 위한, 또는 아드레날린 수용체 작용제 활성 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는 신규의 화학적 화합물을 탐색하기 위한 연구 도구로서 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0056] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체의 제조 방법 및 그에 사용되는 신규의 중간체에 관한 것이다. 따라서, 방법의 다른 측면에 있어서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0057] (a) 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계;
- [0058] (b) 화학식 3의 화합물 또는 그의 염을 화학식 4의 화합물과 반응시키는 단계;
- [0059] (c) 화학식 5의 화합물을 화학식 6의 화합물과 결합시키는 단계;
- [0060] (d)  $R^5$ 가 수소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 환원제의 존재 하에서, 화학식 3의 화합물을 화학식 7의 화합물 또는 그의 수산화물과 반응시키는 단계;
- [0061] (e) 환원제의 존재 하에서, 화학식 1의 화합물을 화학식 8의 화합물 또는 그의 수산화물과 반응시키는 단계;
- [0062] (f) 화학식 9의 화합물을 화학식 10의 화합물과 반응시키는 단계; 또는
- [0063] (g) 환원제의 존재 하에서, 화학식 11의 화합물 또는 그의 수산화물을 화학식 10의 화합물과 반응시키는 단계;
- [0064] 및 다음으로 임의의 보호기를 제거하여 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계;
- [0065] 상기에서, 화학식 1-11의 화합물은 본 명세서에서 정의하는 바와 같다.
- [0066] 일 구체예에 있어서, 상기 방법은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 설명되는 다른 방법들; 및 본 명세서에서 설명되는 임의의 방법들에 의해 제조되는 산물에 관한 것이다.
- [0067] 또한, 본 발명은 치료에 있어서의 용도 또는 약제로서의 용도의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용

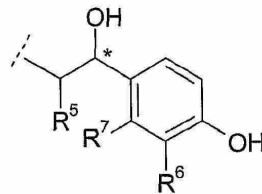
가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.

[0068] 또한, 본 발명은 약제의 제조; 특히 폐 질환 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체의 용도에 관한 것이다.

[0069] **발명의 상세한 설명**

[0070] 조성물의 일 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 신규한 비페닐 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하고, 따라서 본 발명은 다르게 지시하지 않는다면, 라세미 혼합물; 순수한 입체이성질체 (즉, 에난티오머 또는 디아스테레오머); 입체이성질체가 풍부한 혼합물 등에 관한 것이다. 본 명세서에 있어서 특정 입체이성질체가 표시되거나 명명되는 경우, 다르게 지시하지 않는다면, 조성물 전체로서의 유용성이 적은 양의 다른 입체이성질체들의 존재에 의해서 제거되지 않는 한, 상기 적은 양의 다른 입체이성질체들이 존재할 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0071] 보다 상세하게, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식에서 기호 \*로 표시되는 탄소 원자에서 키랄 중심을 포함한다:



[0072]

[0073] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 기호 \*로 표시되는 탄소 원자는 (R) 배열을 갖는다. 본 구체예에 있어서, 화학식 I의 화합물은 기호 \*로 표시되는 탄소 원자에 (R) 배열을 갖거나 상기 탄소 원자에 (R) 배열을 갖는 입체이성질체 형이 풍부한 것이 바람직하다. 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 기호 \*로 표시되는 탄소 원자는 (S) 배열을 갖는다. 본 구체예에 있어서, 화학식 I의 화합물은 기호 \*로 표시되는 탄소 원자에 (S) 배열을 갖거나 상기 탄소 원자에 (S) 배열을 갖는 입체이성질체 형이 풍부한 것이 바람직하다. 일부 경우에 있어서, 본 발명 화합물의  $\beta_2$  아드레날린 작용제 활성을 최적화하기 위하여, 상기 기호 \*로 표시되는 탄소 원자는 (R) 배열을 갖는 것이 바람직하다.

[0074] 또한, 화학식 I의 화합물은 다수의 염기성 기(예컨대, 아미노 기)를 포함하고, 따라서 화학식 I의 화합물은 자유 염기로서 또는 다양한 염 형태로 존재할 수 있다. 상기 모든 염 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 화학식 I의 화합물의 용매화합물 또는 그의 염도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0075] 또한, 다르게 특정되지 않는다면, 화학식 I의 화합물의 모든 시스-트랜스 또는 E/Z 이성질체(기하학적 이성질체), 토포머(tautomer) 형태 및 토포이소머(topoisomer) 형태도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0076] 본 명세서에서 본 발명의 화합물 및 그의 중간체를 명명하는 명명법은 일반적으로 상업적으로 구입가능한 AutoNom software(MDL, San Leandro, California)를 이용하여 수행되었다. 일반적으로, W가 0인 화학식 I의 화합물은 비페닐-2-일카르바산의 에스테르 유도체로 명명되었고; W가  $NW^a$ 인 화학식 I의 화합물은 우레아 유도체로 명명되었다.

[0077] 대표적 구체예

[0078] 하기의 치환기 및 값은 본 발명의 다양한 측면들 및 구체예들 중 대표적인 실시예를 제공하는 것으로 의도된다. 상기 대표적인 값은 상기 측면들 및 구체예들을 추가적으로 한정하고 예시하는 것으로 의도되고 다른 구체예들을 제외하거나 본 발명을 한정하기 위한 것으로 의도되지 않는다. 이와 관련하여, 특정 값 또는 치환기가 바람직한 설명은 특정적으로 나타내지 않는다면 어떠한 방식으로든 본 발명으로부터 다른 값 또는 치환기를 제거하는 것으로 의도되지 않는다.

[0079] 화학식 I의 화합물의 특정 구체예에 있어서, a 및 b는 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 0 또는 1을 포함한다. 일 구체예에 있어서, a 및 b 모두가 0이다.

- [0080] 존재하는 경우, 각  $R^1$ 은 그것이 결합하는 페닐 고리의 2, 3, 4, 5 또는 6-번 위치에 존재할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 각  $R^1$ 은 (1-4C)알킬, 할로,  $-OR^{1a}$  및  $-NR^{1f}R^{1g}$ ; 예컨대 메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 하이드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노 등으로부터 독립적으로 선택된다.  $R^1$ 의 특정 값은 플루오로 또는 클로로이다.
- [0081] 존재하는 경우, 각  $R^2$ 은 그것이 결합하는 페닐렌 고리의 2, 3, 4, 5 또는 6-번 위치에 존재할 수 있다(질소 원자에 결합한 상기 페닐렌 고리 상의 탄소 원자는 1번 위치이다). 일 구체예에 있어서, 각  $R^2$ 은 (1-4C)알킬, 할로,  $-OR^{2a}$  및  $-NR^{2f}R^{2g}$ ; 예컨대 메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 하이드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노 등으로부터 독립적으로 선택된다.  $R^2$ 의 특정 값은 플루오로 또는 클로로이다.
- [0082]  $R^1$  및  $R^2$ 에서 사용되는 각  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$  및  $R^{1g}$ , 및  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ ,  $R^{2f}$  및  $R^{2g}$ 는 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 페닐-(1-4C)알킬; 예컨대, 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸 또는 벤질이다. 일 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소 또는 (1-3C)알킬이다. 다른 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다.
- [0083] 본 발명의 일 구체예에 있어서, W는 0이다. 다른 구체예에 있어서, W는  $NW^a$ 이다.
- [0084] 일반적으로, W가 0를 나타내는 화합물은 무스카린 및  $\beta^2$  아드레날린 수용체에 대해 특히 높은 친화도를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 특정 구체예에 있어서, W는 0를 나타내는 것이 바람직하다.
- [0085] W를 언급하는 경우, W가 피페리딘 고리의 질소 원자에 대해 4번 위치에서 피페리딘 고리에 결합하는 화합물로 제조된다고 말할 수 있다.
- [0086] W가  $NW^a$ 인 경우,  $W^a$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬; 예컨대, 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다. 일 구체예에 있어서,  $W^a$ 는 수소 또는 (1-3C)알킬이다. 다른 구체예에 있어서,  $W^a$ 는 수소, 메틸 또는 에틸; 예컨대, 수소 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에 있어서,  $W^a$ 는 수소이고  $NW^a$ 는 NH이다.
- [0087] 화학식 I의 화합물의 특정 구체예에 있어서, c는 0, 1 또는 2이고; 0 또는 1을 포함한다. 일 구체예에 있어서, c는 0이다.
- [0088] 일 구체예에 있어서, 각  $R^3$ 은 피페리딘 고리 상의 3, 4 또는 5번 위치에 존재한다(피페리딘 고리의 질소 원자는 1번 위치이다). 다른 구체예에 있어서,  $R^3$ 은 피페리딘 고리 상의 4번 위치에 존재한다. 상기 구체예들의 특정 측면에 있어서, 각  $R^3$ 은 (1-4C)알킬; 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 다른 측면에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.
- [0089] 다른 구체예에 있어서,  $R^3$ 은 피페리딘 고리 상의 1번 위치, 즉, 피페리딘 고리의 질소 원자 상에 존재하고, 따라서 4차 아민 염을 생성한다. 본 구체예의 특정 측면에 있어서, 각  $R^3$ 은 (1-4C)알킬; 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 다른 측면에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.
- [0090] 또 다른 구체예에 있어서, 2개의  $R^3$  기는 결합하여 (1-3C)알킬렌 또는 (2-3C)알켄일렌 기를 형성한다. 예컨대, 피페리딘 고리 상의 2번 및 6번 위치의 2개의  $R^3$  기는 결합하여 에틸렌 브릿지 (즉, 피페리딘 고리 및  $R^3$  기는 8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄 고리)를 형성하거나; 피페리딘 고리 상의 1번 및 4번 위치의 2개의  $R^3$  기는 결합하여 에틸렌 브릿지 (즉, 피페리딘 고리 및  $R^3$  기가 1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄 고리)를 형성할 수 있다. 본 구체예에 있어서, 본 명세서에서 정의되는 다른 기들도 또한 존재할 수 있다.
- [0091] 또 다른 구체예에 있어서, 2개의  $R^3$  기는 결합하여 옥시란-2,3-디일 기를 형성할 수 있다. 예컨대, 피페리딘

고리 상의 2번 및 6번 위치의 2개의 R<sup>3</sup> 기는 결합하여 3-옥사트리사이클로[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]노난 고리를 형성할 수 있다. 본 구체예에 있어서, 본 명세서에서 정의되는 다른 기들도 또한 존재할 수 있다.

[0092] R<sup>3</sup>에서 사용되는 각 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup> 및 R<sup>3g</sup>은 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬; 예컨대 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸이다. 일 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소 또는 (1-3C)알킬이다. 다른 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다.

[0093] 화학식 I의 화합물의 일 구체예에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 (1-4C)알킬; 예컨대, 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 시힘-부틸이다. 다른 구체예에 있어서, 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 특정 구체예에 있어서, R<sup>5</sup>는 수소이다.

[0094] 본 발명의 일 구체예에 있어서, R<sup>6</sup>는 -NR<sup>6a</sup>CR<sup>6b</sup>(O)이고 R<sup>7</sup>은 수소이고, 상기에서 각 R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, 예컨대 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다. 일 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소 또는 (1-3C)알킬이다. 다른 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 본 구체예에 있어서, R<sup>6</sup>에 대한 특정 값은 -NHCHO이다.

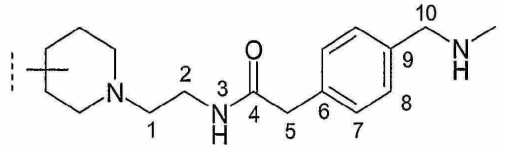
[0095] 다른 구체예에 있어서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 -NR<sup>7a</sup>C(O)-CR<sup>7b</sup>=CR<sup>7c</sup>-, -CR<sup>7d</sup>=CR<sup>7e</sup>-C(O)-NR<sup>7f</sup>-, -NR<sup>7g</sup>C(O)-CR<sup>7h</sup>R<sup>7i</sup>-CR<sup>7j</sup>R<sup>7k</sup>- 또는 -CR<sup>7l</sup>R<sup>7m</sup>-CR<sup>7n</sup>R<sup>7o</sup>-C(O)-NR<sup>7p</sup>-를 형성하고; 상기에서 각 R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>7e</sup>, R<sup>7f</sup>, R<sup>7g</sup>, R<sup>7h</sup>, R<sup>7i</sup>, R<sup>7j</sup>, R<sup>7k</sup>, R<sup>7l</sup>, R<sup>7m</sup>, R<sup>7n</sup>, R<sup>7o</sup> 및 R<sup>7p</sup>는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬; 예컨대 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다. 일 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소 또는 (1-3C)알킬이다. 다른 구체예에 있어서, 상기 기들은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 본 구체예에 있어서 특정 값의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 -NHC(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)NH- 또는 -NHC(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 형성하고; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>가 함께 -NHC(O)-CH=CH- 또는 -CH=CH-C(O)-NH-를 형성하는 것을 포함하고; 특히, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>가 함께 -NHC(O)-CH=CH-를 형성한다 (즉, 질소 원자가 R<sup>6</sup>에 결합하고 탄소 원자가 R<sup>7</sup>에 결합하여, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>가 결합하는 하이드록시페닐 고리와 함께 8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일 기를 형성한다).

[0096] 화학식 I의 화합물에 있어서, R<sup>4</sup>는 하기 화학식의 2가 기이다:



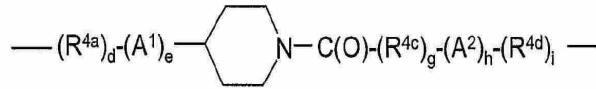
[0098] 상기에서, R<sup>4a</sup>, A<sup>1</sup>, R<sup>4b</sup>, Q, R<sup>4c</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>4d</sup>, d, e, f, g, h 및 i는 본 명세서에서 정의한 바와 같다. 본 발명의 화합물에 있어서, 각 구성요소 R<sup>4a</sup>, A<sup>1</sup>, R<sup>4b</sup>, Q, R<sup>4c</sup>, A<sup>2</sup> 및 R<sup>4d</sup>의 값은 R<sup>4</sup>가 결합하는 2개의 질소 원자 사이의 최단쇄에 있어서 인접 원자의 수가 4 내지 16이고 (상세하게, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16); 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14를 포함하고; 예컨대 8, 9, 10 또는 11이고; 또는 9 또는 10이 되도록 선택된다. R<sup>4</sup>에 있어서 각 변수들의 값을 선택하는 경우, 화학적으로 안정한 기가 형성되도록 값을 선택해야 하는 것은 당업자들이 알 수 있을 것이다.

[0099] R<sup>4</sup>가 결합하는 2개의 질소 원자 사이의 최단쇄에 있어서 인접 원자의 수를 결정하는 경우, 각 사슬의 인접 원자는 피페리딘 고리의 질소 원자에 인접하는 R<sup>4</sup> 기 내의 첫 번째 원자로부터 출발하여 아미노하이드록시에틸 기의 질소에 인접하는 R<sup>4</sup> 기 내의 마지막 원자에서 종결하도록 연속적으로 계수된다. 2개 이상의 사슬이 가능한 경우, 상기 최단쇄는 인접 원자의 수를 결정하는데 사용된다. 하기에서 나타난 바와 같이, 예컨대, R<sup>4</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-(펜-1,4-일렌)-CH<sub>2</sub>-인 경우, 하기에 나타난 바와 같이, 피페리딘 고리의 질소 원자에 인접하는 R<sup>4</sup> 기 내의 첫 번째 원자로부터 출발하여 아미노하이드록시에틸 기의 질소에 인접하는 R<sup>4</sup> 기 내의 마지막 원자에서 종결하도록 연속적으로 계수되는 최단쇄에 있어서 10개의 인접 원자가 존재한다:



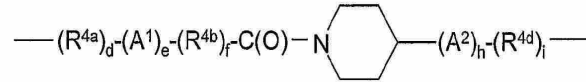
- [0100]
- [0101]  $R^4$ 의 일 구체예에 있어서,  $R^{4a}$ 는 (1-10C)알킬렌, (2-10C)알켄일렌 및 (2-10C)알킨일렌으로부터 선택되고, 상기에서 알킬렌 기는 비치환되거나 (1-4C)알킬, 하이드록시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.  $R^{4a}$ 의 특정 값의 대표적인 예는  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_8-$ ,  $-(CH_2)_9-$ ,  $-(CH_2)_{10}-$ ,  $-(CH_2)CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)C(CH_3)_2-$ , 및  $-(CH_2)_2C(\text{페닐})_2-$ 이다. 다른 측면에 있어서,  $R^{4a}$ 는  $-(CH_2)C(=CH_2)-$ 이다.
- [0102] 일 구체예에 있어서, d는 1이다.
- [0103] 일 구체예에 있어서,  $A^1$ 은 선택적으로 치환된 사이클로헥스-1,4-일렌 및 사이클로헥스-1,3-일렌과 같은 사이클로헥실렌 기를 포함하는 (3-7C)사이클로알킬렌 기; 및 사이클로펜트-1,3-일렌과 같은 사이클로펜트일렌 기이다.
- [0104] 다른 구체예에 있어서,  $A^1$ 은 선택적으로 치환된 펜-1,4-일렌, 펜-1,3-일렌 및 펜-1,2-일렌과 같은 페닐렌 기를 포함하는 (6-10C)아릴렌 기; 및 나프트-1,4-일렌 및 나프트-1, 5-일렌과 같은 나프틸렌 기이다.
- [0105] 또 다른 구체예에 있어서,  $A^1$ 은 선택적으로 치환된 피리드-1,4-일렌과 같은 피리딜렌 기를 포함하는 (2-9C)헤테로아릴렌 기; 푸르-2,5-일렌 및 푸르-2,4-일렌과 같은 푸릴렌 기; 티엔-2,5-일렌 및 티엔-2,4-일렌과 같은 티에닐렌 기; 및 피롤-2,5-일렌 및 피롤-2,4-일렌과 같은 피롤릴렌이다.
- [0106] 또 다른 구체예에 있어서,  $A^1$ 은 선택적으로 치환된 피페리딘-1,4-일렌을 포함하는 피페리디닐렌 기를 포함하는 (3-6C)헤테로사이클렌 기; 및 피롤리딘-2,5-일렌과 같은 피롤리딘일렌 기이다.
- [0107] 특정 구체예에 있어서,  $A^1$ 은 선택적으로 치환된 페닐렌, 티에닐렌, 사이클로펜트일렌, 사이클로헥실렌 또는 피페리디닐렌이다.
- [0108] 일 구체예에 있어서, e는 0이다.
- [0109] 특정 구체예에 있어서,  $R^{4b}$ 는 (1-5C)알킬렌이다.  $R^{4b}$ 의 특정 값의 대표적인 예는  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ 이고; 메틸렌, 에틸렌 및 프로필렌을 포함한다.
- [0110] 일 구체예에 있어서, f는 0이다.
- [0111] 특정 구체예에 있어서, Q는 결합,  $-N(Q^a)C(O)-$ ,  $-C(O)N(Q^b)-$ ,  $-N(Q^c)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(Q^d)-$ ,  $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$ ,  $-OC(O)N(Q^i)-$ ,  $-N(Q^j)C(O)O-$  또는  $-N(Q^k)$ ; 예컨대 Q는 결합,  $-N(Q^a)C(O)-$  또는  $-C(O)N(Q^b)-$ 이다. Q의 특정 값의 대표적인 예는 결합, O, NH,  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-N(CH_3)C(O)-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)-$ ,  $-NHS(O)_2-$ ,  $-N(CH_3)S(O)_2-$  및  $-NHC(O)NH-$ 이다. Q의 다른 예는  $R^{4c}$ 와 함께,  $-C(O)$ (피페리딘- 1,4-일렌)이다.
- [0112] 일 구체예에 있어서,  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 는 각각 수소 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 알킬 기는 비치환되거나 플루오로, 하이드록시 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된다. 예컨대,  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 는 각각 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함하는 수소, 및 (1-3C) 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 각  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 의 예는 수소이다.
- [0113] 다른 구체예에 있어서,  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 는 질소 원자 및 그들이 결합하는  $R^{4b}$  또는

R<sup>4c</sup>와 함께, 4-6 원의 아자사이클로알킬렌 기를 형성한다. 예컨대, Q<sup>a</sup> 및 Q<sup>b</sup>는 질소 원자 및 그들이 결합하는 R<sup>4b</sup> 또는 R<sup>4c</sup>와 함께 피페리딘-4-일렌 기를 형성한다. 예시로서, Q가 -N(Q<sup>a</sup>)C(O)-를 나타내고 Q<sup>a</sup>가 질소 원자 및 그것이 결합하는 R<sup>4b</sup> 기와 함께 피페리딘-4-일렌 기를 형성하는 경우, R은 하기 화학식의 그룹이다:



[0114]

유사하게, Q가 -C(O)N(Q<sup>b</sup>)-를 나타내고 Q<sup>b</sup>가 질소 원자 및 그것이 결합하는 R<sup>4c</sup> 기와 함께 피페리딘-4-일렌 기를 형성하는 경우, R은 하기 화학식의 그룹이다:



[0116]

특정 구체예에 있어서, R<sup>4c</sup>는 (1-5C)알킬렌이다. R<sup>4c</sup>의 대표적인 예는 -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고; 메틸렌, 에틸렌 및 프로필렌을 포함한다.

[0117]

일 구체예에 있어서, A<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 사이클로헥스-1,4-일렌 및 사이클로헥스-1,3-일렌과 같은 사이클로헥실렌 기를 포함하는 (3-7C)사이클로알킬렌 기; 및 사이클로펜트-1,3-일렌과 같은 사이클로펜트일렌 기이다.

[0118]

다른 구체예에 있어서, A<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 펜-1,4-일렌, 펜-1,3-일렌 및 펜-1,2-일렌과 같은 페닐렌 기를 포함하는 (6-10C)아릴렌 기; 및 나프트-1,4-일렌 및 나프트-1,5-일렌과 같은 나프틸렌 기이다.

[0119]

또 다른 구체예에 있어서, A<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 피리드-1,4-일렌과 같은 피리딜렌 기를 포함하는 (2-9C)헤테로아릴렌 기; 및 푸르-2,5-일렌 및 푸르-2,4-일렌과 같은 푸릴렌 기; 티엔-2,5-일렌 및 티엔-2,4-일렌과 같은 티에닐렌 기; 및 피롤-2,5-일렌 및 피롤-2,4-일렌과 같은 피롤릴렌기이다.

[0120]

또 다른 구체예에 있어서, A<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 피페리딘-1,4-일렌과 같은 피페리딘일렌 기를 포함하는 (3-6C)헤테로사이클렌 기; 및 피롤리딘-2,5-일렌과 같은 피롤리딘일렌 기이다.

[0121]

특정 구체예에 있어서, A<sup>2</sup>는 선택적으로 치환된 페닐렌, 티에닐렌, 사이클로펜트일렌, 사이클로헥실렌 또는 피페리딘일렌이다.

[0122]

예시적으로, A<sup>1</sup> 또는 A<sup>2</sup> 중 하나 또는 모두는 페닐렌, 예컨대 펜-1,4-일렌 또는 펜-1,3-일렌일 수 있고, 상기에서 페닐렌 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, -S-(1-4C)알킬, -S(O)-(1-4C)알킬, -S(O)<sub>2</sub>-(1-4C)알킬, -C(O)O(1-4C)알킬, 카복시, 시아노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다. 대표적인 예는 펜-1,3-일렌, 펜-1,4-일렌, 4-클로로펜-1,3-일렌, 6-클로로펜-1,3-일렌, 4-메틸펜-1,3-일렌, 2-플루오로펜-1,4-일렌, 2-클로로펜-1,4-일렌, 2-브로모펜-1,4-일렌, 2-요오드펜-1,4-일렌, 2-메틸펜-1,4-일렌, 2-메톡시펜-1,4-일렌, 2-트리플루오로메톡시펜-1,4-일렌, 3-니트로펜-1,4-일렌, 3-클로로펜-1,4-일렌, 2,5-디플루오로펜-1,4-일렌, 2,6-디클로로펜-1,4-일렌, 2,6-디요오드펜-1,4-일렌, 2-클로로-6-메틸펜-1,4-일렌, 2-클로로-5-메톡시펜-1,4-일렌, 2,3,5,6-테트라플루오로펜-1,4-일렌이다.

[0123]

대안적으로, A<sup>1</sup> 또는 A<sup>2</sup> 또는 모두는 사이클로펜트일렌 또는 사이클로헥실렌일 수 있고; 상기에서 사이클로펜트일렌 또는 사이클로헥실렌 기는 비치환되거나 (1-4C)알킬로 치환된다. 대표적인 예는 시스-사이클로펜트-1,3-일렌, 트랜스-사이클로펜트-1,3-일렌, 시스-사이클로헥스-1,4-일렌 및 트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌을 포함한다. 또한, A<sup>1</sup> 또는 A<sup>2</sup> 또는 모두는 선택적으로 치환된 티에닐렌 또는 피페리딘일렌, 예컨대, 티엔-2,5-일렌 또는 피페리딘-1,4-일렌일 수 있다.

[0124]

일 구체예에 있어서, R<sup>4d</sup>는 (1-10C)알킬렌, (2-10C)알켄일렌 및 (2-10C)알킨일렌으로부터 선택되고, 상기에서

[0125]

알킬렌은 비치환되거나 (1-4C)알킬, 하이드록시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. R<sup>4d</sup>의 대표적인 예는 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>- 및 -(CH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-이다.

[0126] 특정 구체예에 있어서, R<sup>4</sup>는 화학식: -(R<sup>4a</sup>)<sub>d</sub>-의 2가 기이고, 상기에서 R<sup>4a</sup>는 (4-10C)알킬렌이다. 본 구체예의 일 측면에 있어서, R<sup>4</sup>는 화학식: -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-의 2가 기이고, 상기에서 j는 8, 9 또는 10이다. 본 구체예에 있어서의 R<sup>4</sup>의 특정 예는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-이고; -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-을 포함한다.

[0127] 다른 특정 구체예에 있어서, R<sup>4</sup>는 하기 화학식의 2가 기이다:



[0129] 상기에서 R<sup>4a</sup>는 (1-10C)알킬렌, 예컨대 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이고; A<sup>2</sup>는 (6-10C)아릴렌, 예컨대 페-1,4-일렌 또는 페-1,3-일렌, 또는 (2-9C)헤테로아릴렌, 예컨대 티엔-2,5-일렌 또는 티엔-2,4-일렌이고; R<sup>4d</sup>는 (1-10C)알킬렌, 예컨대 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이다. 본 구체예에 있어서 R<sup>4</sup>의 특정 예는 -(CH<sub>2</sub>)-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(페닐-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이다.

[0130] 또 다른 특정 구체예에 있어서, R<sup>4</sup>는 하기 화학식의 2가 기이다:



[0132] 상기에서 Q는 -O- 또는 -N(Q<sup>k</sup>)-이고; Q<sup>k</sup>는 수소 또는 (1-3C)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이고; R<sup>4a</sup>는 (1-10C)알킬렌, 예컨대 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이고; A<sup>2</sup>는 (6-10C)아릴렌, 예컨대 페-1,4-일렌 또는 페-1,3-일렌, 또는 (2-9C)헤테로아릴렌, 예컨대 티엔-2,5-일렌 또는 티엔-2,4-일렌이고; R<sup>4d</sup>는 (1-10C)알킬렌, 예컨대 -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이다. 본 구체예에 있어서, R<sup>4</sup>의 특정 구체예는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-(페-1,4-일렌)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이다.

[0133] 또 다른 특정 구체예에 있어서, R<sup>4</sup>는 하기 화학식의 2가 기이다:



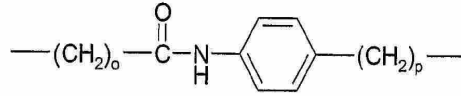
[0135] 상기에서 Q는 -N(Q<sup>a</sup>)C(O)- 또는 -C(O)N(Q<sup>b</sup>)-이다. 본 구체예에 있어서, 특정 R<sup>4</sup>는 하기 화학식이다:





[0137] 상기에서 m은 2 내지 10의 정수이고; n은 2 내지 10의 정수이고; 단, m + n은 4 내지 12의 정수이다. 상기 화학식에서 R<sup>4</sup>를 위해, d 및 g는 1이고 e, f, h 및 i는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>4c</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 및 Q는 -C(O)NH-이다. m의 특정 값은 2 또는 3이고; n의 특정 값은 4, 5 또는 6이다.

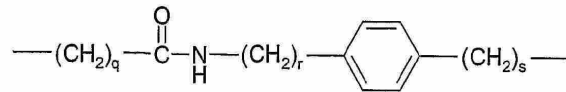
[0138] R<sup>4</sup>의 다른 특정 값은 하기 화학식이다:



[0139]

[0140] 상기에서, o는 2 내지 7의 정수이고; p는 1 내지 6의 정수이고; 단, o + p는 3 내지 8의 정수이다. 상기 화학식에서, R<sup>4</sup>를 위해, d, h 및 i는 1이고 e, f 및 g는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, A<sup>2</sup>는 펜-1,4-일렌, R<sup>4d</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- 및 Q는 -C(O)NH-이다. o의 특정 값은 2 또는 3이고; p의 특정 값은 1 또는 2이다. 본 구체예에 있어서, 펜-1,4-일렌 기는 A<sup>2</sup>에 대해 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

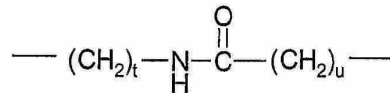
[0141] R<sup>4</sup>의 다른 특정 값은 하기 화학식이다:



[0142]

[0143] 상기에서, q는 2 내지 6의 정수이고; r은 1 내지 5의 정수이고; s는 1 내지 5의 정수이고; 단, q + r + s는 4 내지 8의 정수이다. 상기 화학식에서, R<sup>4</sup>를 위해, d, g, h 및 i는 1이고 e 및 f는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, R<sup>4c</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, A<sup>2</sup>는 1,4-페닐렌, R<sup>4d</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- 및 Q는 -C(O)NH-이다. q의 특정 값은 2 또는 3이고; r의 특정 값은 1 또는 2이고; s의 특정 값은 1 또는 2이다. 본 구체예에 있어서, 펜-1,4-일렌 기는 A<sup>2</sup>에 대해 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

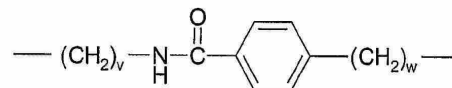
[0144] R<sup>4</sup>의 다른 특정 값은 하기 화학식이다:



[0145]

[0146] 상기에서, t는 2 내지 10의 정수이고; u는 2 내지 10의 정수이고; 단, t + u는 4 내지 12의 정수이다. 상기 화학식에서, R<sup>4</sup>를 위해, d 및 g는 1이고 e, f, h 및 i는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, R<sup>4c</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- 및 Q는 -NHC(O)-이다. t의 특정 값은 2 또는 3이고; u의 특정 값은 4, 5 또는 6이다.

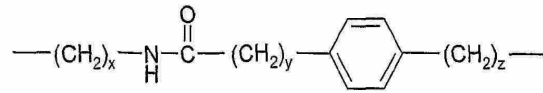
[0147] R<sup>4</sup>의 다른 특정 값은 하기 화학식이다:



[0148]

[0149] 상기에서, v는 2 내지 7의 정수이고; w는 1 내지 6의 정수이고; 단, v + w는 3 내지 8의 정수이다. 상기 화학식에서, R<sup>4</sup>를 위해, d, h 및 i는 1이고 e, f 및 g는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-, A<sup>2</sup>는 1,4-페닐렌, R<sup>4d</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>- 및 Q는 -NHC(O)-이다. v의 특정 값은 2 또는 3이고; w의 특정 값은 1 또는 2이다. 본 구체예에 있어서, 펜-1,4-일렌 기는 A<sup>2</sup>에 대해 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0150] R<sup>4</sup>의 다른 특정 값은 하기 화학식이다:



[0151]

[0152] 상기에서, x는 2 내지 6의 정수이고; y는 1 내지 5의 정수이고; z는 1 내지 5의 정수이고; 단, x + y + z는 4 내지 8의 정수이다. 상기 화학식에서, R<sup>4</sup>를 위해, d, g, h 및 i는 1이고 e 및 f는 0이고; R<sup>4a</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-, R<sup>4c</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, A<sup>2</sup>는 1,4-페닐렌, R<sup>4d</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- 및 Q는 -NHC(O)-이다. x의 특정 값은 2 또는 3이고; y의 특정 값은 1 또는 2이고; z의 특정 값은 1 또는 2이다. 본 구체예에 있어서, 펜-1,4-일렌 기는 A<sup>2</sup>에 대해 본 명세서에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0153] 추가적인 예시로서, R<sup>4</sup>는 하기로부터 선택될 수 있다:

[0154] -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-;

[0155] -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-;

[0156] -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-;

[0157] -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-;

[0158] -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-;

[0159] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

[0160] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

[0161] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH<sub>2</sub>-;

[0162] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH<sub>2</sub>-;

[0163] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

[0164] -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

[0165] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>(사이클로헥스-1,3-일렌)CH<sub>2</sub>-;

[0166] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)-;

[0167] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

[0168] 1-[-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)](피페리딘-4-일)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

[0169] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH<sub>2</sub>-;

[0170] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)-;

[0171] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(펜-1,4-일렌)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

[0172] 1-[-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)](피페리딘-4-일)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

[0173] -CH<sub>2</sub>(펜-1,4-일렌)NH(펜-1,4-일렌)CH<sub>2</sub>-;

[0174] -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>(펜-1,3-일렌)CH<sub>2</sub>-;

- [0175]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{피리드-2,6-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0176]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0177]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0178]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{시스-사이클로펜트-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0179]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0180]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{트랜스-사이클로펜트-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0181]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0182]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)-((\text{S})\text{-이성질체})$ ;
- [0183]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)-((\text{R})\text{-이성질체})$ ;
- [0184]  $2-[(\text{S})-(\text{-CH}_2\text{-})](\text{피롤리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4-$ ;
- [0185]  $2-[(\text{S})-(\text{-CH}_2\text{-})](\text{피롤리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0186]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(4\text{-클로로펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0187]  $-\text{CH}_2(2\text{-플루오로펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0188]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(4\text{-메틸펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0189]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(6\text{-클로로펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0190]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-클로로펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0191]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2,6\text{-디클로로펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0192]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0193]  $4-[-\text{CH}_2\text{-}](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0194]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0195]  $1-[-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})](\text{피페리딘-4-일})-$ ;
- [0196]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0197]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{티엔-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0198]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(3\text{-니트로펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0199]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})-$ ;
- [0200]  $1-[-\text{CH}_2(2\text{-플루오로펜-1,3-일렌})\text{CH}_2](\text{피페리딘-4-일})-$ ;
- [0201]  $5-[-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})](\text{피리드-2-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0202]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0203]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{티엔-2,5-일렌})(\text{CH}_2)_3-$ ;

- [0204]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{벤}-1,4\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0205]  $-\text{CH}_2(\text{벤}-1,2\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0206]  $1-[-\text{CH}_2(2\text{-플루오로벤}-1,3\text{-일렌})\text{CH}_2](\text{피페리딘}-4\text{-일})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0207]  $1-[-\text{CH}_2(2\text{-플루오로벤}-1,3\text{-일렌})\text{CH}_2](\text{피페리딘}-4\text{-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0208]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-클로로벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0209]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-(CF}_3\text{O)-벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0210]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤}-1,3\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0211]  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_5-$ ;
- [0212]  $-\text{CH}_2(\text{벤}-1,3\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0213]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-요오드벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0214]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-요오드벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0215]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-클로로-5-메톡시벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0216]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-클로로-6-메틸벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0217]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5-$ ;
- [0218]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0219]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-브로모벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0220]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤}-1,4\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0221]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤}-1,2\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0222]  $1-[-\text{CH}_2(2\text{-플루오로벤}-1,3\text{-일렌})\text{CH}_2](\text{피페리딘}-4\text{-일})(\text{CH}_2)_3-$ ;
- [0223]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-메톡시벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0224]  $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0225]  $4-[-(\text{CH}_2)_2-](\text{피페리딘}-1\text{-일})(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0226]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ;
- [0227]  $-(\text{CH}_2)_2\text{-(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)}\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0228]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-플루오로벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0229]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{벤}-1,3\text{-일렌})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0230]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2,5\text{-디플루오로벤}-1,4\text{-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0231]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0232]  $1-[-\text{CH}_2(\text{피리드}-2,6\text{-일렌})\text{CH}_2](\text{피페리딘}-4\text{-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0233]  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;

- [0234]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{나프트-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0235]  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0236]  $1-[-(\text{CH}_2)_3](\text{피페리딘-4-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0237]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0238]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤-1,4-일렌})\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0239]  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{벤-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0240]  $2-[-(\text{CH}_2)_2](\text{벤즈이미다졸-5-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0241]  $-(\text{CH}_2)_2-(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0242]  $-(\text{CH}_2)_2-(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4-$ ;
- [0243]  $-(\text{CH}_2)_2-(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5-$ ;
- [0244]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0245]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0246]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2(\text{시스-사이클로헥스-1,4-일렌})-$ ;
- [0247]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2,3,5,6\text{-테트라플루오로벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0248]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2,6\text{-디요오드벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0249]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3-$ ;
- [0250]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4-$ ;
- [0251]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5-$ ;
- [0252]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0253]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0254]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-메틸벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$  ;
- [0255]  $1-[-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{벤-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-4-일})\text{CH}_2-$ ;
- [0256]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{벤-1,3-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0257]  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{벤-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0258]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0259]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{벤-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0260]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{푸르-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0261]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{티엔-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0262]  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{벤-1,4-일렌})\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0263]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC}(\text{O})(\text{벤-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;

- [0264]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,2-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0265]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0266]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0267]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{푸르-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0268]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{티엔-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0269]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,2-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0270]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0271]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0272]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C(O)}(\text{푸르-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0273]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘-1-일})\text{C(O)}(\text{티엔-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0274]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0275]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0276]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,2-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0277]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0278]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)CH}_2\text{O}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0279]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{푸르-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0280]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{펜-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{티엔-2,5-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0281]  $-(\text{CH}_2)_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{NHC(O)}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0282]  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{펜-1,3-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0283]  $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0284]  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0285]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C(O)NH}(\text{펜-1,4-일렌})\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2-$ ;
- [0286]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C(O)NH}(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_2\text{NHC(O)CH}_2-$ ;
- [0287]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C(O)NHCH}_2(\text{트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0288]  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(O)}(\text{CH}_2)_5-$ ;
- [0289]  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{펜-1,3-일렌})\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0290]  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{펜-1,2-일렌})\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ;
- [0291]  $-\text{CH}_2(\text{펜-1,2-일렌})\text{O}(\text{펜-1,2-일렌})\text{CH}_2-$ ;
- [0292]  $-(\text{CH}_2)_2\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_6-$ ;
- [0293]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{펜-1,4-일렌})(\text{CH}_2)_3-$ ;

[0294]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;

[0295]  $-(\text{CH}_2)_4(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;

[0296]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{푸란}-2,5\text{-일렌})(\text{CH}_2)_3-$ ;

[0297]  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;

[0298]  $4-[-(\text{CH}_2)_2](\text{피페리딘}-1\text{-일})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})(\text{CH}_2)_2-$ ;

[0299]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{벤}-1,3\text{-일렌})(\text{CH}_2)_3-$ ;

[0300]  $-(\text{CH}_2)_3(\text{테트라하이드로푸란}-2,5\text{-일렌})(\text{CH}_2)_3-$ ; 및

[0301]  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{벤}-1,4\text{-일렌})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2-$ .

[0302] 대표적인 하위 그룹화

[0303] 하기의 하위 화학식 및 그룹화는 본 발명의 다양한 측면들 및 구체예들의 대표적인 예를 제공하려는 의도이고, 다르게 나타내지 않는다면 다른 구체예들을 제외하거나 본 발명의 범위를 한정하려는 의도가 아니다.

[0304] 화학식 I의 화합물의 특정 그룹은 2003.2.14에 출원된 미국 가출원 제 60/447,843호에 개시되어 있다. 상기 그룹은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 포함한다;

[0305] 상기에서:

[0306] a는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;

[0307] 각  $R^1$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{SR}^{1c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1e}$  및  $-\text{NR}^{1f}\text{R}^{1g}$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0308] 각  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$  및  $R^{1g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0309] b는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;

[0310] 각  $R^2$ 는 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-\text{OR}^{2a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ ,  $-\text{SR}^{2c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{2d}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2e}$  및  $-\text{NR}^{2f}\text{R}^{2g}$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

[0311] 각  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ ,  $R^{2f}$  및  $R^{2g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0312] W는 피페리딘 고리 내의 질소 원자에 대하여 3번 또는 4번 위치에 결합하고 0 또는  $\text{NW}^a$ 를 나타내고;

[0313]  $\text{W}^a$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0314] c는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;

[0315] 각  $R^3$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-\text{OR}^{3a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3b}$ ,  $-\text{SR}^{3c}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3d}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3e}$  및  $-\text{NR}^{3f}\text{R}^{3g}$ 로부터 독립적으로 선택되는 탄소 상의 치환기이고;

[0316] 각  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$ ,  $R^{3f}$  및  $R^{3g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;

[0317]  $R^4$ 는 하기 식의 2가 기이고:

[0318]  $-(\text{R}^{4a})_d-(\text{A}^1)_e-(\text{R}^{4b})_f-\text{Q}-(\text{R}^{4c})_g-(\text{A}^2)_h-(\text{R}^{4d})_i-$

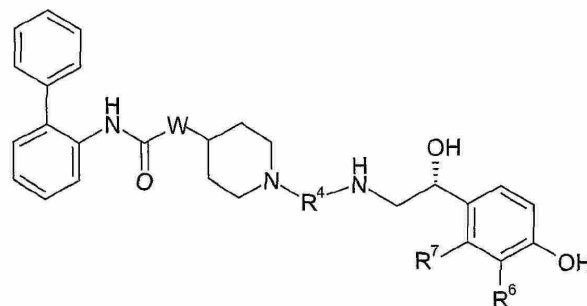
- [0319] 상기에서
- [0320] d, e, f, g, h 및 i는 각각 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;
- [0321]  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ , 및  $R^{4d}$ 는 각각 (1-10C)알킬렌, (2-10C)알켄일렌 및 (2-10C)알킨일렌으로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 기는 비치환되거나 (1-4C)알킬, 플루오로, 하이드록시, 페닐 및 페닐-(1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환된다;
- [0322]  $A^1$  및  $A^2$ 는 각각 (3-7C)사이클로알킬렌, (6-10C)아릴렌, (2-9C)헤테로아릴렌 및 (3-6C)헤테로사이클렌으로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬렌은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클렌 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0323] Q는 결합(bond), -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(Q<sup>a</sup>)C(O)-, -C(O)N(Q<sup>b</sup>)-, -N(Q<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(Q<sup>d</sup>)-, -N(Q<sup>e</sup>)C(O)N(Q<sup>f</sup>)-, -N(Q<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(Q<sup>h</sup>)-, -OC(O)N(Q<sup>i</sup>)- 및 -N(Q<sup>j</sup>)C(O)O-로부터 선택되고;
- [0324] Q<sup>a</sup>, Q<sup>b</sup>, Q<sup>c</sup>, Q<sup>d</sup>, Q<sup>e</sup>, Q<sup>f</sup>, Q<sup>g</sup>, Q<sup>h</sup>, Q<sup>i</sup>, Q<sup>j</sup> 및 Q<sup>k</sup>는 각각 수소, (1-6C)알킬, A<sup>3</sup> 및 (1-4C)알킬렌-A<sup>4</sup>로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 알킬 기는 비치환되거나 플루오로, 하이드록시 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 질소 원자 및 그들이 결합하는 기 R<sup>4b</sup> 또는 R<sup>4c</sup>와 함께 4-6 원의 아자사이클로알킬렌 기를 형성하고;
- [0325] A<sup>3</sup> 및 A<sup>4</sup>는 각각 (3-6C)사이클로알킬, (6-10C)아릴, (2-9C) 헤테로아릴 및 (3-6C)헤테로사이클일로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0326] 단, R<sup>4</sup>가 결합되는 2개의 질소 원자 사이의 최단쇄에 있어서 인접 원자의 수는 8 내지 14의 범위이고;
- [0327] R<sup>5</sup>는 수소 또는 (1-4C)알킬을 나타내고;
- [0328] R<sup>6</sup>는 -NR<sup>6a</sup>CR<sup>6b</sup>(O)이고 R<sup>7</sup>은 수소이거나; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 -NR<sup>7a</sup>C(O)-CR<sup>7b</sup>=CR<sup>7c</sup>-, -CR<sup>7d</sup>=CR<sup>7e</sup>-C(O)-NR<sup>7f</sup>-, -NR<sup>7g</sup>C(O)-CR<sup>7h</sup>R<sup>7i</sup>-CR<sup>7j</sup>R<sup>7k</sup>- 또는 -CR<sup>7l</sup>R<sup>7m</sup>-CR<sup>7n</sup>R<sup>7o</sup>-C(O)-NR<sup>7p</sup>-을 형성하고;
- [0329] 각 R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0330] 각 R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>7e</sup>, R<sup>7f</sup>, R<sup>7g</sup>, R<sup>7h</sup>, R<sup>7i</sup>, R<sup>7j</sup>, R<sup>7k</sup>, R<sup>7l</sup>, R<sup>7m</sup>, R<sup>7n</sup>, R<sup>7o</sup> 및 R<sup>7p</sup>는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이다.
- [0331] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 2003.5.1에 출원된 미국 가출원 제 60/467,035호에 개시되어 있다. 상기 그룹은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 포함한다; 상기에서:
- [0332] a는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;
- [0333] 각 R<sup>1</sup>은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로, -OR<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -SR<sup>1c</sup>, -S(O)R<sup>1d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1e</sup> 및 -NR<sup>1f</sup>R<sup>1g</sup>으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0334] 각 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>1f</sup> 및 R<sup>1g</sup>는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0335] b는 0 또는 1 내지 3의 정수이고;
- [0336] 각 R<sup>2</sup>는 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로, -OR<sup>2a</sup>, -C(O)OR<sup>2b</sup>, -SR<sup>2c</sup>, -S(O)R<sup>2d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2e</sup> 및 -NR<sup>2f</sup>R<sup>2g</sup>으로부터 독립적으로 선택되고;



- [0337] 각  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ ,  $R^{2f}$  및  $R^{2g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0338] W는 피페리딘 고리 내의 질소 원자에 대하여 3번 또는 4번 위치에 결합하는 0 또는  $NW^a$ 를 나타내고;
- [0339]  $W^a$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0340] c는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;
- [0341] 각  $R^3$ 은 (1-4C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)사이클로알킬, 시아노, 할로,  $-OR^{3a}$ ,  $-C(O)OR^{3b}$ ,  $-SR^{3c}$ ,  $-S(O)R^{3d}$ ,  $-S(O)_2R^{3e}$  및  $-NR^{3f}R^{3g}$ 로부터 독립적으로 선택되는 탄소 상의 치환기이고;
- [0342] 각  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$ ,  $R^{3f}$  및  $R^{3g}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0343]  $R^4$ 는 하기 식의 2가 기이고:
- [0344] 
$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$
- [0345] 상기에서
- [0346] d, e, f, g, h 및 i는 각각 0 및 1로부터 독립적으로 선택되고;
- [0347]  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ , 및  $R^{4d}$ 는 각각 (1-10C)알킬렌, (2-10C)알켄일렌 및 (2-10C)알킨일렌으로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 기는 비치환되거나 (1-4C)알킬, 플루오로, 하이드록시, 페닐 및 페닐-(1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환된다;
- [0348]  $A^1$  및  $A^2$ 는 각각 (3-7C)사이클로알킬렌, (6-10C)아릴렌, (2-9C)헤테로아릴렌 및 (3-6C)헤테로사이클렌으로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬렌은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로사이클렌 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0349] Q는 결합(bond),  $-O-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(Q^a)C(O)-$ ,  $-C(O)N(Q^b)-$ ,  $-N(Q^c)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(Q^d)-$ ,  $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$ ,  $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$ ,  $-OC(O)N(Q^i)-$  및  $-N(Q^j)C(O)O-$ 로부터 선택되고;
- [0350]  $Q^a$ ,  $Q^b$ ,  $Q^c$ ,  $Q^d$ ,  $Q^e$ ,  $Q^f$ ,  $Q^g$ ,  $Q^h$ ,  $Q^i$ ,  $Q^j$  및  $Q^k$ 는 각각 수소, (1-6C)알킬,  $A^3$  및 (1-4C)알킬렌- $A^4$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 알킬 기는 비치환되거나 플루오로, 하이드록시 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 질소 원자 및 그들이 결합하는 기  $R^{4b}$  또는  $R^{4c}$ 와 함께 4-6 원의 아자사이클로알킬렌 기를 형성하고;
- [0351]  $A^3$  및  $A^4$ 는 각각 (3-6C)사이클로알킬, (6-10C)아릴, (2-9C) 헤테로아릴 및 (3-6C)헤테로사이클일로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 사이클로알킬은 비치환되거나 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되고, 각 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일 기는 비치환되거나 할로, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환된다;
- [0352] 단,  $R^4$ 가 결합되는 2개의 질소 원자 사이의 최단쇄에 있어서 인접 원자의 수는 4 내지 14의 범위이고;
- [0353]  $R^5$ 는 수소 또는 (1-4C)알킬을 나타내고;
- [0354]  $R^6$ 는  $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$  또는  $-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e}$ 이고  $R^7$ 은 수소가거나;  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께  $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$ ,  $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$ ,  $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$  또는  $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$ 을 형성하고;
- [0355] 각  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  및  $R^{6e}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬이고;
- [0356] 각  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7e}$ ,  $R^{7f}$ ,  $R^{7g}$ ,  $R^{7h}$ ,  $R^{7i}$ ,  $R^{7j}$ ,  $R^{7k}$ ,  $R^{7l}$ ,  $R^{7m}$ ,  $R^{7n}$ ,  $R^{7o}$  및  $R^{7p}$ 는 독립적으로 수소 또는 (1-

4C)알킬이다.

- [0357] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 0이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0358] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 NH이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0359] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 0이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>4</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-이고, 상기에서 j는 8, 9 또는 10이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0360] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 NH이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>4</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-이고, 상기에서 j는 8, 9 또는 10이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0361] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 0이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>4</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0362] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 a가 0이고; b가 0이고; c가 0이고; W가 NH이고; W가 피페리딘일 고리의 4번 위치에 결합하고; R<sup>4</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0363] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 본 명세서에서 정의되는 화학식 II의 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0364] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 본 명세서에서 정의되는 화학식 III의 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0365] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 본 명세서에서 정의되는 화학식 IV의 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0366] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 피페리딘일 고리가 4번 위치에서 메틸 기로 치환된 본 명세서에서 정의되는 화학식 II, III 또는 IV의 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다.
- [0367] 화학식 I의 화합물의 다른 특정 그룹은 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체이다:



V

[0368]

[0369] 상기에서, W, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 표 1에서 정의한 바와 같다.

[0370] <표 1>

[0371]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> - (라세믹) <sup>1</sup>	-NHC(O)CH=CH- <sup>2</sup>	
2	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> - (라세믹)	-NHC(O)CH=CH-	
3	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
4	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)H	H
5	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
6	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
7	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
8	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
9	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
10	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
11	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
12	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH	H
13	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH	H
14	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (사이클로헥스-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
15	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)-	-NHC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
16	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-클로로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
17	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
18	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )S(O) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
19	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0372] <표 1(계속)>

[0373]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
20	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,4-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
21	O	1-[-CH <sub>2</sub> (2-플루오로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
22	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
23	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
24	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (티엔-2,5-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
25	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-클로로-5-메톡시펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
26	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
27	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
28	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
29	O	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)](피페리딘-4-일)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
30	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
31	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)-	-NHC(O)CH=CH-	
32	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)H	H
33	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
34	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)H	H
35	O	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)](피페리딘-4-일)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
36	O	-CH <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
37	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
38	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0374] <표 1(계속)>

[0375]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
39	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (피리드-2,6-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
40	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(시스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
41	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
42	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
43	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
44	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
45	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -(라세믹)	-NHC(O)CH=CH-	
46	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)C <sup>*</sup> H(CH <sub>3</sub> )-((S)-이성질체)	-NHC(O)CH=CH-	
47	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)C <sup>*</sup> H(CH <sub>3</sub> )-((R)-이성질체)	-NHC(O)CH=CH-	
48	0	2-[(S)-(-CH <sub>2</sub> -)](피롤리딘-1-일)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
49	0	2-[(S)-(-CH <sub>2</sub> -)](피롤리딘-1-일)C(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
50	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
51	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)C <sup>*</sup> H(CH <sub>3</sub> )-((R)-이성질체)	-NHC(O)H	H
52	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(4-클로로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
53	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
54	NH	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)](피페리딘-4-일)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
55	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
56	0	-CH <sub>2</sub> (2-플루오로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
57	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(4-메틸펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0376] <표 1(계속)>

[0377]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
58	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(6-클로로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
59	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2,6-디클로로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
60	0	4-[-CH <sub>2</sub> -](피페리딘-1-일)C(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
61	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
62	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
63	0	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)](피페리딘-4-일)-	-NHC(O)CH=CH-	
64	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
65	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(티엔-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
66	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(3-니트로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
67	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
68	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌-	-NHC(O)CH=CH-	
69	0	1-[-CH <sub>2</sub> (2-플루오로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)-	-NHC(O)CH=CH-	
70	0	5-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)](피리드-2-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
71	0	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ](피페리딘-4-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
72	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
73	0	-CH <sub>2</sub> (펜-1,2-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
74	0	1-[-CH <sub>2</sub> (2-플루오로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
75	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
76	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(3-클로로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0378] <표 1(계속)>

[0379]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
77	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-(CF <sub>3</sub> O-)펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
78	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,3-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
79	0	-CH <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
80	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-요오드펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
81	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-클로로-6-메틸펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
82	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - (라세믹)	-NHC(O)CH=CH-	
83	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-브로모펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
84	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,2-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
85	0	1-[-CH <sub>2</sub> (2-플루오로펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
86	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-메톡시펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
87	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
88	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
89	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
90	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
91	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-플루오로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
92	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
93	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2,5-디플루오로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
94	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
95	0	1-[-CH <sub>2</sub> (피리드-2,6-일렌)CH <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0380] <표 1(계속)>

[0381]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
96	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(나프트-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
97	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
98	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
99	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
100	0	2-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](벤즈이미다졸-5-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
101	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
102	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
103	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
104	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
105	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
106	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (시스-사이클로헥스-1,4-일렌)-	-NHC(O)CH=CH-	
107	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2,3,5,6-테트라플루오로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
108	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2,6-디요오드펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
109	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
110	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
111	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
112	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
113	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
114	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0382] <표 1(계속)>

[0383]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
115	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
116	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(2-메틸펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
117	0	1-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-4-일)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
118	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (펜-1,3-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
119	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
120	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
121	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,3일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
122	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(푸르-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
123	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)(티엔-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
124	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
125	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
126	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,2-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
127	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
128	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
129	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(푸르-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
130	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(티엔-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
131	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,2-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
132	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
133	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0384] <표 1(계속)>

[0385]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
134	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(푸르-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
135	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)(티엔-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
136	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
137	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
138	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,2-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
139	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
140	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)CH <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
141	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)(푸르-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
142	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (펜-1,4-일렌)NHC(O)(티엔-2,5-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
143	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)NHC(O)(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
144	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(펜-1,3-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
145	0	-CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
146	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
147	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
148	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
149	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> (트랜스-사이클로헥스-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
150	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
151	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(펜-1,3-일렌)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
152	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(펜-1,2-일렌)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0386] <표 1(계속)>

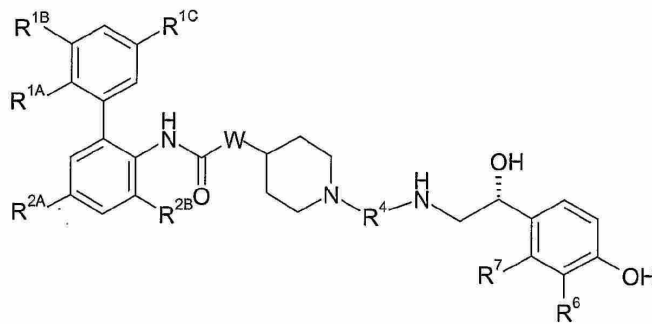
[0387]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
153	0	-CH <sub>2</sub> (펜-1,2-일렌)O(펜-1,2-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
154	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
155	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(시스-사이클로펜트-1,3-일렌)-	-NHC(O)CH=CH-	
156	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
157	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
158	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
159	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (푸란-2,5-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
160	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
161	0	4-[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ](피페리딘-1-일)C(O)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
162	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,3-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
163	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (테트라하이드로푸란-2,5-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
164	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(펜-1,4-일렌)C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0388] <sup>1</sup> 표 1-3에서, "(라세믹)"은 화학식 V, VI 또는 VII에서 하이드록실 기를 포함하는 키랄 탄소에서 상기 화합물이 라세미임을 의미한다.

[0389] <sup>2</sup> 상기 기에 대하여, 질소 원자는 R<sup>6</sup>에 결합하고 탄소 원자는 R<sup>7</sup>에 결합한다.

[0390] 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 다른 특정 그룹은 화학식 VI의 화합물이다:



VI

[0391]

[0392] 상기에서, W, R<sup>1A</sup>, R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 표 2에서 정의한 바와 같다.

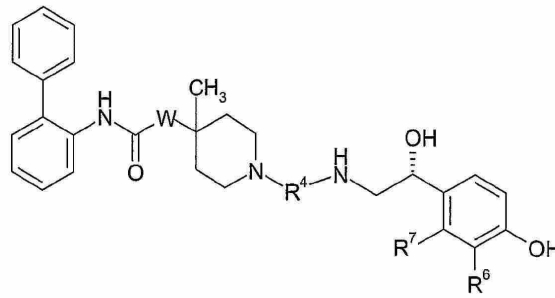
[0393] <표 2>

[0394]

실시예	W	R <sup>1A</sup>	R <sup>1B</sup>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
165	0	H	H	H	Br	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> - (라세믹)	-NHC(O)CH=CH-	
166	0	F	H	H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
167	0	H	Cl	H	F	F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
168	0	H	Cl	Cl	F	F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
169	0	H	H	H	F	F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0395] 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 다른 특정 그룹은 화학식 VII의 화

합물이다:



VII

[0396]

[0397]

상기에서, W, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 표 3에서 정의한 바와 같다.

[0398]

<표 3>

[0399]

실시예	W	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
170	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
171	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
172	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
173	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	-NHC(O)H	H
174	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
175	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)H	H
176	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
177	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-NHC(O)H	H
178	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
179	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)H	H
180	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (펜-1,4-일렌)NH(펜-1,4-일렌)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
181	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(2-클로로펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	
182	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)(2-클로로-5-메톡시펜-1,4-일렌)CH <sub>2</sub> -	-NHC(O)CH=CH-	

[0400]

정의

[0401]

본 발명의 화합물, 조성물 및 방법들을 설명하는 경우, 다르게 나타내지 않는다면 하기의 용어는 하기의 의미를 갖는다.

[0402]

용어 "알킬"은 선형 또는 분지형일 수 있는 1가의 포화 탄화수소 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 알킬 기는 일반적으로 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알킬 기는, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함한다.

[0403]

용어 "알킬렌"은 선형 또는 분지형일 수 있는 2가의 포화 탄화수소 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 알킬렌 기는 일반적으로 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알킬렌 기는, 예컨대, 메틸렌, 에탄-1,2-디일 ("에틸렌"), 프로판-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일 등을 포함한다.

[0404]

용어 "알콕시"는 화학식 (알킬)-O-의 1가의 기를 의미하고, 상기에서, 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 대표적인 알콕시 기는, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로콕시, 이소프로콕시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시 및 tert-부톡시 등을 포함한다.

[0405]

용어 "알켄일"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 1개, 및 일반적으로 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합



을 갖는 1가의 불포화 탄화수소 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 알켄일 기는 일반적으로 2 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알켄일 기는, 예컨대, 에틴일, n-프로펜일, 이소프로펜일, n-부트-2-엔일 및 n-헥스-3-엔일 등을 포함한다. 용어 "알켄일렌"은 2가 알켄일 기를 의미한다.

[0406] 용어 "알킨일"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 1개, 및 일반적으로 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 1가의 불포화 탄화수소 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 알킨일 기는 일반적으로 2 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 알킨일 기는, 예컨대, 에틴일, n-프로펜일, n-부트-2-인일 및 n-헥스-3-인일 등을 포함한다. 용어 "알킨일렌"은 2가 알킨일 기를 의미한다.

[0407] 용어 "아릴"은 단일 고리(즉, 페닐) 또는 융합 고리(즉, 나프탈렌)를 갖는 1가의 방향성 탄화수소를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 아릴 기는 일반적으로 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 포함한다. 대표적인 아릴 기는, 예컨대, 페닐 및 나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-2-일 등을 포함한다. 용어 "아릴렌"은 2가 아릴 기를 의미한다.

[0408] 용어 "아자사이클로알킬"은 1개의 질소 원자를 포함하는 1가의 헤테로사이클릭 고리, 즉, 1개의 탄소 원자가 질소 원자로 치환된 사이클로알킬 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 아자사이클로알킬 기는 일반적으로 2 내지 9개의 탄소 원자를 포함한다. 아자사이클로알킬 기의 대표적인 예는 피롤리딘일 및 피페리딘일 기이다. 용어 "아자사이클로알킬렌"은 2가 아자사이클로알킬 기를 의미한다. 아자사이클로알킬렌 기의 대표적인 예는 피롤리딘일렌 및 피페리딘일렌 기이다.

[0409] 용어 "사이클로알킬"은 1가의 포화 카보사이클릭 탄화수소 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 사이클로알킬 기는 일반적으로 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 사이클로알킬 기는, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 등을 포함한다. 용어 "사이클로알킬렌"은 2가 사이클로알킬 기를 의미한다.

[0410] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0411] 용어 "헤테로아릴"은 1개의 단일 고리 또는 2개의 융합 고리를 갖고 상기 고리 내에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 1 내지 3개의 헤테로원자)를 포함하는 1가의 방향성 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 헤테로아릴 기는 일반적으로 5 내지 10개의 전체 고리 원자를 포함한다. 대표적인 헤테로아릴 기는, 예컨대, 1가 종의 피롤, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 푸란, 티오펜, 트리아졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 트리아진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린 및 퀴녹살린 등을 포함하고, 상기에서, 결합점은 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 고리 원자이다. 용어 "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 기를 의미한다.

[0412] 용어 "헤테로사이클일" 또는 "헤테로사이클릭"은 1개의 단일 고리 또는 다중 축합 고리들을 갖고 상기 고리 내에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 1 내지 3개의 헤테로원자)를 포함하는 1가의 포화 또는 불포화 (비방향성) 기를 의미한다. 다르게 정의되지 않는다면, 상기 헤테로사이클릭 기는 일반적으로 2 내지 9개의 전체 고리 탄소 원자를 포함한다. 대표적인 헤테로사이클릭 기는, 예컨대, 1가 종의 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 및 3-피롤린 등을 포함하고, 상기에서, 결합점은 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 고리 원자이다. 용어 "헤테로사이클렌"은 2가 헤테로사이클일 또는 헤테로사이클릭 기를 의미한다.

[0413] 본 명세서에서 사용되는 특정 용어를 위해 특정 수의 탄소 원자가 의도되는 경우, 상기 탄소 원자의 수는 용어 앞의 괄호 내에 표시된다. 예컨대, 용어 "(1-4C)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 기를 의미한다.

[0414] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 포유류와 같은 환자에게 투여가 허용될 수 있는 염(예컨대, 주어진 복용 계획에 대해 허용가능한 포유류 안전성을 갖는 염)을 의미한다. 상기 염은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기로부터 및 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산으로부터 유도될 수 있다. 상기 무기 염기로부터 유도된 염은 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 칼륨, 나트륨 및 아연 등을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 약학적으로 허용가능한 유기 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염을 포함하고, 이는 치환 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생 고리 아민 등, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴

리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트로메타민 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산으로부터 유도된 염은 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 에디실산, 푸마르산, 젠티스산, 글루콘산, 글루코론산, 글루탐산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 나프탈렌설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2,6-디설폰산, 니코틴산, 니트르산, 오르토산, 과모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 및 지나포산 등을 포함한다. 특히 바람직한 것은 시트르산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 말레산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 인산, 황산 및 타르타르산이다.

[0415] 용어 "그의 염"은 산의 수소가 양이온, 예컨대 금속 양이온 또는 유기 양이온 등에 의해 치환되는 경우 형성되는 화합물을 의미한다. 바람직하게, 상기 염은 약학적으로 허용가능한 염이지만, 이것은 환자에게 투여하려는 의도가 아닌 중간체 화합물의 염에 대해서는 필요하지 않다.

[0416] 용어 "용매화합물"은 하나 이상의 용질 분자, 즉 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성되는 복합체 또는 집합체를 의미한다. 대표적인 용매는, 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 아세트산 등을 포함한다. 용매가 물인 경우, 생성되는 용매화합물은 수산화물이다.

[0417] 용어 "또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체"는 모든 조합의 염, 용매화합물 및 입체이성질체, 예컨대 화학식 I의 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0418] 용어 "치료학적 유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우 치료 효과를 나타내기 위해 충분한 양을 의미한다.

[0419] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료(treating 또는 treatment)"는 환자, 예컨대 포유류 (특히 인간)에서 질환 또는 의학적 증상(예컨대, COPD)을 치료함을 의미하고, 이는 다음을 포함한다:

- [0420] (a) 질환 또는 의학적 증상의 발생을 예방, 즉, 환자의 예방적 치료;
- [0421] (b) 질환 또는 의학적 증상의 완화, 즉, 환자에서 질환 또는 의학적 증상의 제거 또는 회복 야기;
- [0422] (c) 질환 또는 의학적 증상의 억제, 즉, 환자에서 질환 또는 의학적 증상의 진행을 늦춤 또는 정지; 또는
- [0423] (d) 환자에서 질환 또는 의학적 증상을 경감.

[0424] 용어 "이탈기"는 치환 반응, 예컨대 친핵성 치환 반응에서 다른 기능적 기 또는 원자에 의해 교체될 수 있는 기능적 기 또는 원자를 의미한다. 예컨대, 대표적인 이탈기는 클로로, 브로모 및 요오드 기; 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메레이트, 토실레이트, 브로실레이트 및 노실레이트 등; 및 알킬옥시 기, 예컨대 아세트옥시 및 트리플루오로아세트옥시 등을 포함한다.

[0425] 용어 "그의 보호된 유도체"는 화합물의 하나 이상의 기능 기가 보호기 또는 차단기를 이용하여 원하지 않는 반응으로부터 보호되는 특이적 화합물의 유도체를 의미한다. 보호될 수 있는 기능 기는, 예컨대, 카르복실산 기, 아미노 기, 하이드록실 기, 티올 기 및 카르보닐 기 등을 포함한다. 카르복실산을 위한 대표적인 보호기는 에스테르(예컨대 p-메톡시벤질 에스테르), 아마이드 및 하이드라지드를 포함하고; 아미노 기를 위한 대표적인 보호기는 카르바메이트(예컨대 tert-부톡시카르보닐) 및 아마이드를 포함하고; 하이드록실 기를 위한 대표적인 보호기는 에테르 및 에스테르를 포함하고; 티올 기를 위한 대표적인 보호기는 티오에테르 및 티오에스테르를 포함하고; 카르보닐 기를 위한 대표적인 보호기는 아세탈 및 케탈을 포함한다. 상기 보호기들은 당업자에게 매우 잘 알려져 있고, 예컨대, T.W. Greene and G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, 및 그의 내부에서 인용된 참고문헌들에 설명되어 있다.

[0426] 용어 "아미노-보호기"는 아미노기에서 원하지 않는 반응을 방지하는데 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노-보호기는 tert-부톡시카르보닐(BOC), 트리틸(Tr), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오렌일메톡시카르보닐(Fmoc), 포르밀, 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS) 등을 포함하지만, 그에 한정되지 않는다.

[0427] 용어 "카르복시-보호기"는 카르복시기에서 원하지 않는 반응을 방지하는데 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 카르복시-보호기는 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸, tert-부틸, 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오렌일메틸(Fm), 트리메틸실릴(TMS), tert-부틸디메틸실릴(TBS) 및 디페닐메틸(벤즈하이드릴, DPM) 등을 포함하지만, 그에 한정되지 않는다.

[0428] 용어 "하이드록실-보호기"는 하이드록실 기에서 원하지 않는 반응을 방지하는데 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 하이드록실-보호기는 트리(1-6C)알킬실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TEs) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS) 등을 포함하는 실릴 기; (1-6C)알칸올 기, 예컨대 포르밀 및 아세틸 등을 포함하는 에스테르(아실 기); 아릴메틸 기, 예컨대 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오렌일메틸(Fm) 및 디페닐메틸(벤즈하이드릴, DPM) 등을 포함하지만, 그에 한정되지 않는다. 또한, 2개의 하이드록실 기가 예컨대, 케톤, 예컨대 아세톤을 이용한 반응에 의해 형성되는 알킬리덴 기, 예컨대 프로프-2-일리덴으로서 보호될 수 있다.

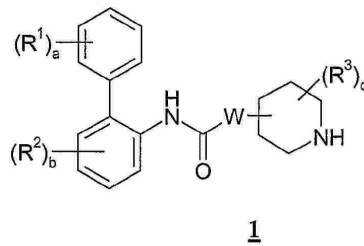
[0429] 일반적인 합성 과정

[0430] 본 발명의 비페닐 유도체는 하기의 일반적인 방법 및 과정을 이용하거나 당업자가 용이하게 입수할 수 있는 다른 정보를 이용하여 용이하게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 특정 구체예가 본 명세서에서 표시되고 설명될 수 있다고 할지라도, 본 발명의 모든 구체예들 또는 측면들이 본 명세서에서 설명되는 방법을 이용하거나 당업자에게 알려져 있는 다른 방법, 시약 및 출발 물질을 이용하여 제조될 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 또한, 일반적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다르게 언급되지 않는다면 다른 공정 조건도 사용될 수 있는 사실도 알 수 있을 것이다.

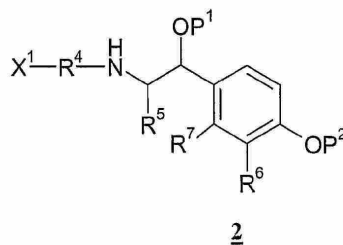
[0431] 또한, 특정 기능 기가 바람직하지 않은 반응을 겪지 않도록 통상적인 보호기가 필요하거나 바람직할 것이라는 사실도 당업자에게 자명할 것이다. 특정 기능기에 대해 적합한 보호기 및 상기 기능기의 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 원한다면, 본 명세서에 설명되어 있는 과정에 예시되어 있는 것들 이외의 보호기가 사용될 수 있다. 예컨대, 다수의 보호기, 그의 도입 및 제거는 T.W. Greene and G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, 및 그의 인용문헌에 설명되어 있다.

[0432] 예컨대, 본 발명의 비페닐 유도체는 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0433] (a) 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계:



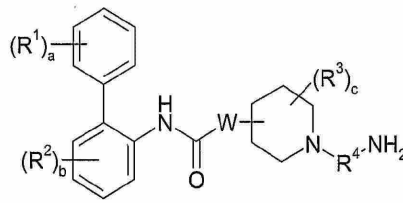
[0434]



[0435]

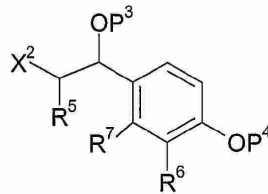
[0436] 상기에서, X<sup>1</sup>은 이탈기를 나타내고, P<sup>1</sup> 및 P<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타낸다;

[0437] (b) 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계:



3

[0438]

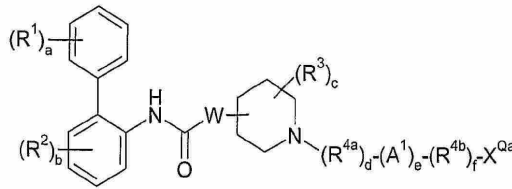


4

[0439]

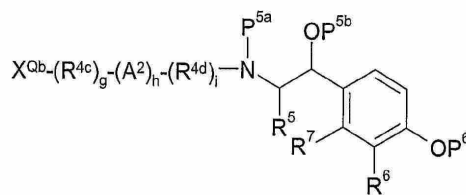
[0440] 상기에서, X<sup>2</sup>은 이탈기를 나타내고, P<sup>3</sup> 및 P<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타낸다;

[0441] (c) 화학식 5의 화합물을 화학식 6의 화합물과 결합시키는 단계:



5

[0442]

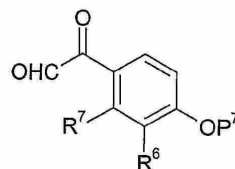


6

[0443]

[0444] 상기에서, X<sup>Qa</sup> 및 X<sup>Qb</sup> 각각 독립적으로 결합하여 Q 기를 형성하는 기능을 나타내고, P<sup>5a</sup>는 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타내고; P<sup>5b</sup> 및 P<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타낸다;

[0445] (d) R<sup>5</sup>가 수소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물을 위하여, 환원제의 존재 하에서, 화학식 3의 화합물을 화학식 7의 화합물 또는 그의 수산화물(예컨대, 글리옥살)과 반응시키는 단계:

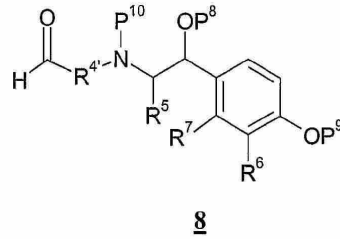


I

[0446]

[0447] 상기에서, P<sup>7</sup>은 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타낸다;

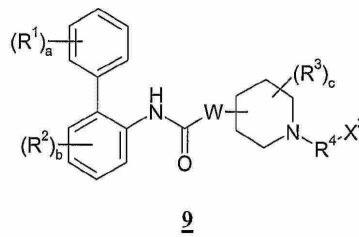
[0448] (e) 환원제의 존재 하에서, 화학식 1의 화합물을 화학식 8의 화합물 또는 그의 수산화물과 반응시키는 단계:



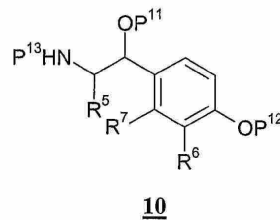
[0449]

[0450] 상기에서, P<sup>8</sup> 및 P<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타내고, P<sup>10</sup>은 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타내고, R<sup>4'</sup>는 그것이 결합되는 탄소와 함께 R<sup>4</sup>기를 생성시켜 반응을 종결하는 잔기를 나타낸다;

[0451] (f) 화학식 9의 화합물을 화학식 10의 화합물과 반응시키는 단계:



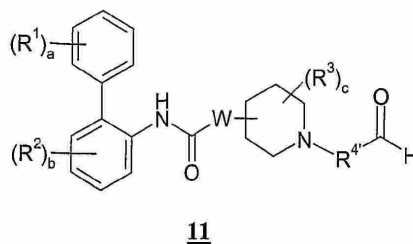
[0452]



[0453]

[0454] 상기에서, X<sup>3</sup>는 이탈기를 나타내고, P<sup>11</sup> 및 P<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타내고, P<sup>13</sup>은 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타낸다; 또는

[0455] (g) 환원제의 존재 하에서, 화학식 11의 화합물 또는 그의 수산화물을 화학식 10의 화합물과 반응시키는 단계;



[0456]

[0457] 상기에서, R<sup>4'</sup>는 그것이 결합되는 탄소와 함께 R<sup>4</sup>기를 생성시켜 반응을 종결하는 잔기를 나타낸다;

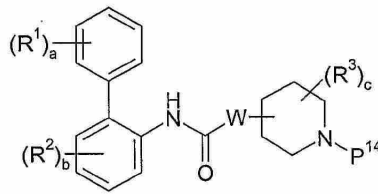
[0458] 및, 다음으로 임의의 보호기 P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup>, P<sup>4</sup>, P<sup>5</sup>, P<sup>6</sup>, P<sup>7</sup>, P<sup>8</sup>, P<sup>9</sup>, P<sup>10</sup>, P<sup>11</sup>, P<sup>12</sup> 또는 P<sup>13</sup>을 제거하여 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계.

[0459] 일반적으로, 출발 물질들 중의 하나의 염, 예컨대 산 첨가 염이 상기 방법에서 사용된다면, 상기 염은 일반적으로 상기 반응 공정 전 또는 중에 중화된다. 일반적으로 상기 중화 반응은 상기 염을 산 첨가 염의 각 몰 당량

에 대해 1몰 당량의 염기와 접촉시킴으로써 달성된다.

[0460] 단계 (a), 즉, 화학식 1 및 2의 화합물 간의 반응에 있어서, X<sup>1</sup>으로 표시되는 이탈기는 예컨대, 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 또는 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다. P<sup>1</sup> 및 P<sup>2</sup> 기는, 예컨대, 각각 트리메틸실릴 및 벤질일 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 비활성 희석제, 예컨대 아세트니트릴 중에서, 염기의 존재 하에서 수행된다. 예컨대, 상기 반응은 3차 아민, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에서 수행된다. 일반적으로, 상기 반응은 상기 반응이 실질적으로 종결될 때까지 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행된다. 다음으로 통상적인 과정, 예컨대 추출, 재결정, 크로마토그래피 등을 이용하여 반응 산물이 분리된다.

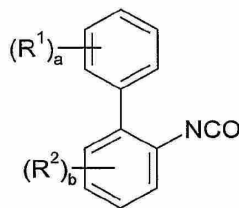
[0461] 화학식 1의 화합물은 일반적으로 당업계에 알려져 있거나 주지의 과정을 이용하여 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다. 예컨대, 화학식 1의 화합물은 화학식 12의 화합물을 탈보호시킴으로써 제조될 수 있다:



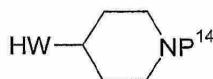
**12**

[0462] [0463] 상기에서, P<sup>14</sup>는 아미노-보호기, 예컨대 벤질 기를 나타낸다. 예컨대, 수소 또는 암모늄 포르메이트 및 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐을 이용한 환원에 의해 벤질 기는 용이하게 제거될 수 있다. W가 NW<sup>a</sup>를 나타내는 경우, 수소화 반응은 펄먼 촉매 (Pearlman's catalyst)(즉, Pd(OH)<sub>2</sub>)를 이용하여 통상적으로 수행된다.

[0464] 화학식 12의 화합물은 화학식 13의 이소시아네이트 화합물을 화학식 14의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



**13**

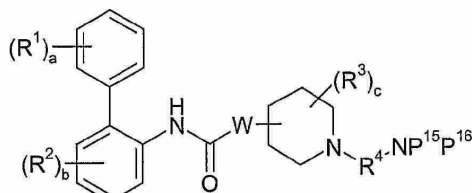


**14**

[0465] [0466] [0467] 화학식 2의 화합물은 본 명세서에 설명된 다양한 방법들에 의해 또는 당업자에게 잘 알려져 있는 방법들에 의해 제조될 수 있다. 예컨대, 하기 화학식 23의 화합물의 하이드록실 기는 잘 알려져 있는 시약 및 방법을 이용하여 이탈기로 용이하게 전환될 수 있다. 예컨대, 하이드록실 기는 무기산 할리드, 예컨대 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드, 포스포러스 옥시클로라이드 등, 또는 할로젠 산, 예컨대 하이드로젠 브로마이드를 이용하여 할로 기로 전환될 수 있다.

[0468] 단계 (b), 즉, 화학식 3의 화합물 및 화학식 4의 화합물의 반응에 있어서, X<sup>2</sup>로 표시되는 이탈기는, 예컨대, 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 또는 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다. P<sup>3</sup> 및 P<sup>4</sup> 기는, 예컨대, 각각 tert-부틸디메틸실릴 및 벤질일 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 염기, 예컨대 소듐 비카보네이트, 및 알칼리 금속 이오디드, 예컨대 소듐 이오디드의 존재 하에서 수행된다. 일반적으로, 상기 반응은 비활성 희석제, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서, 상기 반응이 실질적으로 종결될 때까지 25℃ 내지 100℃의 범위에서 수행된다. 다음으로 통상적인 과정, 예컨대 추출, 재결정, 크로마토그래피 등을 이용하여 반응 산물이 분리된다.

[0469] 화학식 3의 화합물은 화학식 15의 화합물을 탈보호시킴으로써 제조될 수 있다:

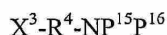


**15**

[0470]

[0471] 상기에서, P<sup>15</sup> 및 P<sup>16</sup> 중 하나 또는 둘은 독립적으로 보호기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐을 나타내고, 나머지는 수소 원자를 나타낸다. 예컨대, tert-부톡시카르보닐 기는 보호된 화합물을 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있다.

[0472] 화학식 15의 화합물은 화학식 1의 화합물을 화학식 16의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



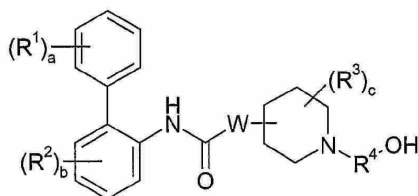
**16**

[0473]

[0474] 상기에서, X<sup>3</sup>은 이탈기, 예컨대 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 또는 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트를 나타낸다. 상기 반응은 일반적으로 비활성 희석제, 예컨대 아세트니트릴, DMF 또는 그의 혼합물 중에서, 상기 반응이 실질적으로 종결될 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 범위에서, 화학식 1의 화합물을 화학식 16의 화합물과 접촉시킴으로써 수행된다.

[0475] 다른 방법으로, 화학식 3의 화합물은 화학식 11의 화합물의 환원성 아민화에 의해 얻어질 수 있다. 상기 환원성 아민화는 탄소 상의 팔라듐의 존재 하에서 화학식 11의 화합물을 예컨대, 벤질아민 및 수소와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0476] 화학식 11의 화합물은 적절한 산화제, 예컨대 셀퍼 트리옥사이드 피리딘 복합체 및 디메틸 설폭사이드를 이용하여 화학식 17에 대응하는 알코올을 산화시킴으로써 제조될 수 있다:

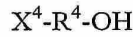


**17**

[0477]

[0478] 상기 산화 반응은 일반적으로 비활성 희석제, 예컨대 디클로로메탄의 존재 하에서, 3차 아민, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에서, 약 -20℃ 내지 약 25℃의 범위에서 수행된다.

[0479] 화학식 17의 화합물은 화학식 1의 화합물을 화학식 18의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

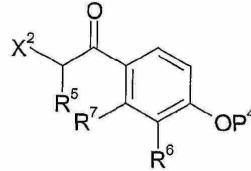


**18**

[0480]

[0481] 상기에서,  $X^4$ 는 이탈기, 예컨대 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 또는 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트를 나타낸다.

[0482] 화학식 4의 화합물은 화학식 19의 화합물을 환원제, 예컨대 보란과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

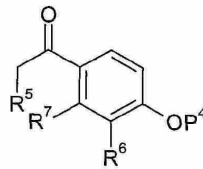


**19**

[0483]

[0484] 원한다면, 상기 환원은 키랄 촉매의 존재 하에서 수행되어 키랄 형태의 화학식 4의 화합물을 제공할 수 있다. 예컨대, 화학식 19의 화합물은 (R)-(+)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올 및 트리메틸보록신; 또는 대안적으로, (S)-(-)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -디페닐-2-피롤리딘메탄올 및 트리메틸보록신으로부터 형성된 키랄 촉매의 존재 하에서 환원될 수 있다. 다음으로 생성된 하이드록실 기는 예컨대, tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트와의 반응에 의해 하이드록실-보호기,  $P^3$ 으로 보호된다.

[0485]  $X^2$ 가 브롬 원자를 나타내는 화학식 19의 화합물은 화학식 20의 화합물을 루이스산, 예컨대 보론 트리플루오리드 디에틸 에테레이트의 존재 하에서 브롬과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



**20**

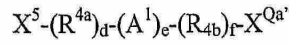
[0486]

[0487] 화학식 20의 화합물은 당업계에 잘 알려져 있거나 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약을 이용하여 잘 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0488] 단계 (c), 즉, 화학식 5의 화합물과 화학식 6의 화합물의 반응을 참조하면, 반응이 종결하여 원하는 Q 기를 생성하도록  $X^{0a}$  및  $X^{0b}$  기가 선택되어야 함을 알 수 있을 것이다. 예컨대, 원하는 Q 기가 아미드 기, 즉,  $-N(Q^a)C(O)-$  또는  $-C(O)N(Q^b)-$ 인 경우,  $X^{0a}$  및  $X^{0b}$  중 하나는 아민 기 (즉,  $-NHQ^a$  또는  $-NHQ^b$ )이고 다른 하나는 카르복실 기 (즉,  $-COOH$ ) 또는 그의 반응성 유도체 (예컨대 아실 할리드, 예컨대 아실 클로라이드 또는 아실 브로마이드)일 수 있다.  $P^{5a}$ ,  $P^{5b}$  및  $P^6$  기는 예컨대, 각각 벤질, 트리메틸실릴 및 벤질일 수 있다. Q가 아미드 기인 경우, 상기 반응은 통상적인 결합 조건 하에서 수행될 수 있다. 유사하게, 원하는 Q가 설포아미드, 즉,  $-N(Q^c)S(O)_2-$  또는  $-S(O)_2N(Q^d)-$ 인 경우,  $X^{0a}$  및  $X^{0b}$  중 하나는 아민 기,  $-NHQ^c$  또는  $-NHQ^d$ 이고 다른 하나는 설포닐 할리드 기 (예컨대 설포닐 클로라이드 또는 설포닐 브로마이드)일 수 있다.



[0489] 화학식 5의 화합물은 화학식 1의 화합물을 화학식 21의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

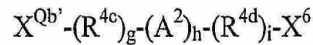


**21**

[0490]

[0491] 상기에서,  $X^5$ 는 이탈기, 예컨대 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 및 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트를 나타내고;  $X^{Qa'}$ 는  $X^{Qa}$ , 예컨대 카르복실 기 또는 아미노 기  $NH^a$ , 또는 그의 보호된 유도체, 예컨대 (1-6C)알콕시카르보닐아미노 기 또는 tert-부톡시카르보닐아미노 기를 나타낸다. 상기 반응은 일반적으로 화학식 3의 화합물을 제조하는데 사용되는 것과 유사한 방법에 의해, 이어서  $X^{Qa'}$  중의 임의의 보호기를 제거함으로써 수행된다.

[0492] 화학식 6 화합물은 화학식 4의 화합물을 화학식 22의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



**22**

[0493]

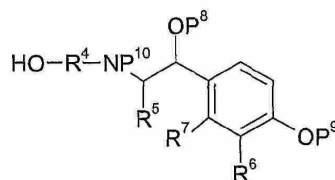
[0494] 상기에서,  $X^6$ 은 이탈기, 예컨대 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 및 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트를 나타내고;  $X^{Qb'}$ 는  $X^{Qb}$ , 예컨대 카르복실 기 또는 아미노 기  $NH^b$ , 또는 그의 보호된 유도체, 예컨대 (1-6C)알콕시카르보닐아미노 기 또는 tert-부톡시카르보닐아미노 기를 나타낸다. 상기 반응은 일반적으로 화학식 3의 화합물을 제조하는데 사용되는 것과 유사한 방법에 의해, 이어서  $X^{Qb'}$  중의 임의의 보호기를 제거함으로써 수행된다.

[0495] 단계 (d), 즉, 화학식 3의 화합물과 화학식 7의 화합물의 반응을 참조하면, 상기 반응에 임의의 적절한 환원제가 사용될 수 있다. 예컨대, 상기 환원제는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐; 또는 금속 하이드리드 시약, 예컨대 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 존재 하의 수소일 수 있다.  $P^7$  기는 예컨대, 벤질일 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 비활성 희석제 및 양성자성 용매, 예컨대 디클로로에탄 및 메탄올의 혼합물 중에서, 상기 반응이 종결될 때까지 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행된다.

[0496] 수산화물 형태의 화학식 7의 화합물은 통상적인 과정에 의해, 예컨대, 화학식 19의 화합물(상기에서, 이 경우  $X^2$ 는 수소일 수도 있다)을 디브롬화 시킨 다음, 생성된 디브로마이드를 가수분해시켜 글리옥살 또는 그의 수산화물을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 예컨대, 화학식 19의 화합물은 하이드로젠 브로마이드와 반응한 다음 물로 가수분해되어 대응하는 글리옥살 수산화물을 생성할 수 있다.

[0497] 단계 (e), 즉, 화학식 1의 화합물과 화학식 8의 화합물의 반응을 참조하면, 임의의 적절한 환원제가 상기 반응에 사용될 수 있다. 예컨대, 상기 환원제는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐; 또는 금속 하이드리드 시약, 예컨대 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 존재 하의 수소일 수 있다.  $P^8$ ,  $P^9$  및  $P^{10}$  기는 예컨대, 각각 트리메틸실릴, 벤질 및 벤질일 수 있다. 일반적으로, 상기 반응은 비활성 희석제 및 양성자성 용매, 예컨대 디클로로에탄 및 메탄올의 혼합물 중에서, 상기 반응이 종결될 때까지 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행된다.

[0498] 화학식 8의 화합물은 적절한 산화제, 예컨대 설피 트리옥사이드 피리딘 복합체 및 디메틸 설피록사이드를 이용하여 화학식 23의 화합물을 산화시킴으로써 제조될 수 있다:



**23**

[0499]

[0500] 상기 산화 반응은 일반적으로 비활성 희석제, 예컨대 디클로로메탄의 존재 하에서, 3차 아민, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에서, 약 -20°C 내지 약 25°C의 범위에서 수행된다.

[0501] 화학식 23의 화합물은 화학식 10의 화합물을 화학식 24의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



**24**

[0502] 상기에서, X<sup>7</sup>은 이탈기, 예컨대 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 및 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트를 나타낸다.

[0504] 단계 (f), 즉, 화학식 9의 화합물과 화학식 10의 화합물의 반응을 참조하면, X<sup>3</sup>으로 표시되는 이탈기는 예컨대, 할로, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오드, 또는 설포닉 에스테르 기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다. P<sup>11</sup>, P<sup>12</sup> 및 P<sup>13</sup> 기는 예컨대, 각각 트리메틸실릴, 벤질 및 벤질일 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 비활성 희석제, 예컨대 아세트니트릴 중에서, 적절한 염기의 존재하에서 수행된다. 예컨대, 상기 반응은 3차 아민, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에서 수행될 수 있다. 일반적으로, 상기 반응은 상기 반응이 실질적으로 종료될 때까지 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행될 수 있다.

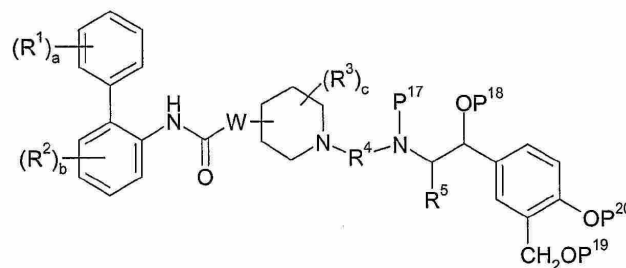
[0505] 화학식 9의 화합물은 화학식 1의 화합물로부터 출발하는, 상기에서 설명한 방법 (a) 내지 (e)의 것과 유사한 단계들에 의해 제조될 수 있다. 또한, 화학식 10의 화합물은 화학식 P<sup>13</sup>NH<sub>2</sub>의 아민과의 반응에 의해 화학식 4의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0506] 단계 (g), 즉, 화학식 11의 화합물과 화학식 10의 화합물의 반응을 참조하면, 임의의 적절한 환원제가 상기 반응에 사용될 수 있다. 예컨대, 상기 환원제는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐; 또는 금속 하이드라이드 시약, 예컨대 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 존재 하의 수소일 수 있다. P<sup>11</sup>, P<sup>12</sup> 및 P<sup>13</sup> 기는 예컨대, 각각 tert-부틸디메틸실릴, 벤질 및 벤질일 수 있다. 일반적으로, 상기 반응은 비활성 희석제 및 양성자성 용매, 예컨대 디클로로에탄 및 메탄올의 혼합물 중에서, 상기 반응이 종결될 때까지 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행된다.

[0507] 화학식 11의 화합물은 대응하는 알코올의 산화에 의해 또는 대응하는 아세트알의 가수분해에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 임의의 적절한 산화제를 상기 반응에 사용하여 알데히드, 예컨대 설페 트리옥사이드 피리딘 복합체 및 디메틸 설폭사이드를 제공할 수 있다. 상기 아세트알은 수용성 산을 이용하는 통상적인 조건 하에서 가수분해되어 알데히드를 제공할 수 있다.

[0508] 특정 구체예에 있어서, 특정 화학식 I의 화합물은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

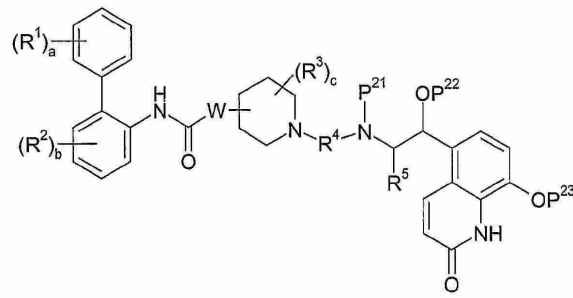
[0509] (h) 화학식 25의 화합물을 탈보호시키는 단계:



**25**

[0510] 상기에서, P<sup>17</sup>은 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타내고; 각 P<sup>18</sup>, P<sup>19</sup> 및 P<sup>20</sup>은 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타내고; 단, P<sup>17</sup>, P<sup>18</sup>, P<sup>19</sup> 및 P<sup>20</sup> 중 적어도 하나는 보호기이다;

[0512] (i) 화학식 26의 화합물을 탈보호시키는 단계:

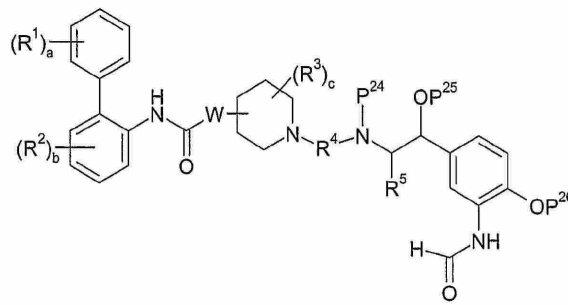


26

[0513]

[0514] 상기에서, P<sup>21</sup>은 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타내고; 각 P<sup>22</sup> 및 P<sup>23</sup>은 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타내고; 단, P<sup>21</sup>, P<sup>22</sup> 및 P<sup>23</sup> 중 적어도 하나는 보호기이다; 또는

[0515] (j) 화학식 27의 화합물을 탈보호시키는 단계:



27

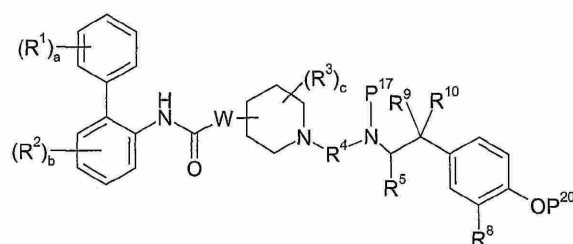
[0516]

[0517] 상기에서, P<sup>24</sup>은 수소 원자 또는 아미노-보호기를 나타내고; 각 P<sup>25</sup> 및 P<sup>26</sup>은 독립적으로 수소 원자 또는 하이드록실-보호기를 나타내고; 단, P<sup>24</sup>, P<sup>25</sup> 및 P<sup>26</sup> 중 적어도 하나는 보호기이다.

[0518] 상기 단계들에 의해 화학식 I의 화합물을 제공하고, 선택적으로, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성한다.

[0519] 단계 (h)를 참조하면, P<sup>17</sup>의 예는 수소 또는 벤질이고; P<sup>18</sup>의 예는 수소 또는 tert-부틸디메틸실릴이고; P<sup>19</sup> 및 P<sup>20</sup>의 예는 수소 또는 벤질이거나, 함께 프로피릴리딘이다. 상기 단계에 있어서, 벤질 보호기는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐의 존재 하에서 촉매적 수소화에 의해 편리하게 제거되고; tert-부틸디메틸실릴기는 하이드로젠 플루오라이드, 예컨대 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드를 처리함으로써 편리하게 제거되고; 프로피릴리딘기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 처리함으로써 편리하게 제거된다.

[0520] 화학식 25의 화합물은 본 명세서에서 설명된 방법에 의해, 예컨대 단계 (a) 내지 (g)에 의해 제조될 수 있다. 다른 방법으로, 화학식 25의 화합물은 화학식 28의 화합물을 환원제와 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

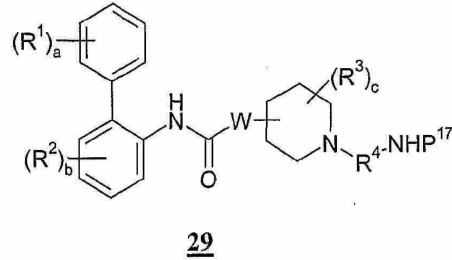


28

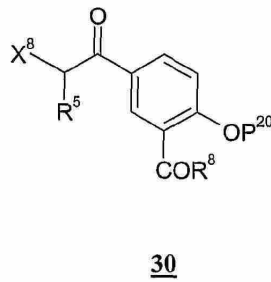
[0521]

[0522] 상기에서, R<sup>8</sup>은 -CH<sub>2</sub>OP<sup>19</sup>, -CHO, -COOH 또는 -C(O)O(1-6C)알콕시, 예컨대 카보메톡시를 나타내고, R<sup>9</sup>는 -OP<sup>18</sup>을 나타내고, R<sup>10</sup>은 수소 원자를 나타내거나, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 함께 =O를 나타낸다. 임의의 적절한 환원제가 상기 반응에 사용될 수 있고, 예컨대 메탈 금속 하이드리드 환원제, 예컨대 소듐 보로하이드리드, 리튬 알루미늄 하이드리드 등을 포함한다.

[0523] R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>이 함께 =O를 나타내는 화학식 28의 화합물은 화학식 29의 화합물 또는 그의 염을 화학식 30의 화합물과 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다:



[0524]



[0525]

[0526] 상기에서, X<sup>8</sup>은 이탈기, 예컨대 브로모를 나타낸다.

[0527] 단계 (i)를 참조하면, P<sup>21</sup>의 예는 수소 또는 벤질이고; P<sup>22</sup>의 예는 수소 또는 tert-부틸디메틸실릴이고; P<sup>23</sup>의 예는 수소 또는 벤질이다. 상기 단계에 있어서, 벤질 보호기는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐의 존재 하에서 촉매적 수소화에 의해 편리하게 제거되고; tert-부틸디메틸실릴 기는 하이드로젠 플루오라이드, 예컨대 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드를 처리함으로써 편리하게 제거된다. 화학식 26의 화합물은 본 명세서에서 설명된 방법에 의해, 예컨대 단계 (a) 내지 (g)에 의해 제조될 수 있다.

[0528] 단계 (j)를 참조하면, P<sup>24</sup>의 예는 수소 또는 벤질이고; P<sup>25</sup>의 예는 수소 또는 tert-부틸디메틸실릴이고; P<sup>26</sup>의 예는 수소 또는 벤질이다. 상기 단계에 있어서, 벤질 보호기는 그룹 VIII 금속 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐의 존재 하에서 촉매적 수소화에 의해 편리하게 제거되고; tert-부틸디메틸실릴 기는 하이드로젠 플루오라이드, 예컨대 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드를 처리함으로써 편리하게 제거된다. 화학식 27의 화합물은 본 명세서에서 설명된 방법에 의해, 예컨대 단계 (a) 내지 (g)에 의해 제조될 수 있다.

[0529] 또한, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 -NR<sup>7g</sup>C(O)-CR<sup>7h</sup>R<sup>7i</sup>-CR<sup>7j</sup>R<sup>7k</sup>- 또는 -CR<sup>7l</sup>R<sup>7m</sup>-CR<sup>7n</sup>R<sup>7o</sup>-C(O)-NR<sup>7p</sup>- 를 형성하는 화학식 I의 화합물은, 예컨대 하기 실시예 6에서 설명되는 촉매적 수소화에 의해, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 -NR<sup>7a</sup>C(O)-CR<sup>7b</sup>=CR<sup>7c</sup>- 또는 -CR<sup>7d</sup>=CR<sup>7e</sup>-C(O)-NR<sup>7f</sup>-를 형성하는 대응하는 화학식 I의 화합물을 환원시킴으로써 제조될 수 있다.

[0530] 본 발명의 대표적인 화합물 또는 그의 중간체를 제조하기 위한 특정 반응 조건 및 다른 방법들에 관한 추가적인 자세한 내용은 하기 실시예들에서 설명된다.

[0531] 약학적 조성물 및 제제

[0532] 본 발명의 비페닐 유도체는 일반적으로 약학적 조성물 또는 제제의 형태로 환자에게 투여된다. 상기 약학적 조

성물은 흡입, 경구, 비강, 국소(경피 포함) 및 비경구 투여 형태를 포함하지만 그에 한정되지 않는 임의의 허용 가능한 투여 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 투여 형태에 적합한 임의의 형태의 본 발명의 화합물이 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

- [0533] 따라서, 조성물의 일 측면에 있어서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 선택적으로, 원한다면 상기 약학적 조성물은 다른 치료제 및/또는 제형제를 포함할 수 있다.
- [0534] 본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일반적으로, 상기 약학적 조성물은 약 0.01 내지 약 95 중량%의 활성제; 예컨대, 약 0.01 내지 약 30 중량%의 활성제; 약 0.01 내지 약 10 중량%의 활성제를 포함할 것이다.
- [0535] 임의의 통상적인 담체 또는 부형제가 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있을 것이다. 특정 담체 또는 부형제, 또는 담체 또는 부형제의 혼합물의 선택은 특정 환자를 치료하는데 사용되는 투여 형태 또는 의학적 증상 또는 질환 상태의 유형에 따라 다를 것이다. 이와 관련하여, 특정 투여 형태를 위한 적절한 약학적 조성물의 제조는 약학 분야의 당업자의 지식 범위 내에 있다. 또한, 상기 조성물의 성분들은 예컨대, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178로부터 상업적으로 입수가 가능하다. 추가적인 예시로서, 통상적인 제제화 기술은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H.C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에 설명되어 있다.
- [0536] 약학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있는 물질들의 대표적인 예는 다음을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 녹말, 예컨대 옥수수 녹말 및 감자 녹말; (3) 셀룰로스, 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라카칸트; (5) 말트; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장 염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이트 버퍼 용액; (21) 압축 추진 가스, 예컨대 클로로플루오로탄소 및 하이드로플루오로탄소; 및 (22) 기타 약학적 조성물에 사용되는 비독성의 용화성 물질.
- [0537] 본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 선택적인 성분을 완전히 및 충분히 혼합 또는 블렌딩함으로써 제조된다. 필요하거나 원한다면, 생성된 일정하게 블렌딩된 혼합물은 통상적인 방법 및 장비를 이용하여 정제, 캡슐, 알약, 통, 분산제 등으로 성형 또는 로딩될 수 있다.
- [0538] 일 구체예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 흡입 투여에 적합하다. 흡입 투여에 적합한 약학적 조성물은 일반적으로 에어로졸 또는 분말 형태일 것이다. 상기 조성물은 일반적으로 잘 알려진 전달 장치, 예컨대 분무 흡입기, 계량 흡입기(MDI), 건조 분말 흡입기(DPI) 또는 유사 전달 장치를 이용하여 투여된다.
- [0539] 본 발명의 특이적 구체예에 있어서, 활성제를 포함하는 약학적 조성물은 분무 흡입기를 이용하여 흡입에 의해 투여된다. 상기 분무 흡입기는 일반적으로 상기 활성제를 포함하는 약학적 조성물을 환자의 기도로 운반되는 분무액으로서 분무되도록 높은 속도의 공기 흐름을 생성한다. 따라서, 분무 흡입기에서 사용하기 위해 제제화되는 경우, 상기 활성제는 일반적으로 적절한 담체 내에 용해되어 용액을 형성한다. 다른 방법으로, 상기 활성제는 미분화되고 적절한 담체와 혼합되어 흡입 가능한 크기의 미분화 입자의 현탁액을 형성할 수 있고, 상기 미분화는 일반적으로 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 90% 이상인 것으로 정의된다. 적절한 분무 장치는 예컨대, PARI GmbH (Starnberg, German)로부터 상업적으로 구입가능하다. 다른 분무 장치는 Respimat (Boehringer Ingelheim) 및 예컨대, 미국 특허 제 6,123,068호 및 WO 제 97/12687호에 개시되어 있는 것들을 포함한다.
- [0540] 분무 흡입기에 사용하기 위한 대표적인 약학적 조성물은 약 0.05  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 10  $\text{mg/mL}$ 의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 포함하는 등장 수용액을 포함한다.
- [0541] 본 발명의 다른 특이적인 구체예에 있어서, 활성제를 포함하는 약학적 조성물은 건조 분말 흡입기를 이용하여

흡입에 의해 투여된다. 상기 건조 분말 흡입기는 일반적으로 숨을 들이쉬는 동안에 환자의 기류에서 분산되는 자유 유동 분말로서 상기 활성제를 투여한다. 자유 유동 분말을 얻기 위하여, 상기 활성제는 일반적으로 락토스 또는 녹말과 같은 적절한 부형제와 함께 제제화된다.

- [0542] 건조 분말 흡입기에 사용하기 위한 대표적인 약학적 조성물은 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 건조 락토스 및 미분화된 입자의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체 이성질체를 포함한다.
- [0543] 상기 건조 분말 제제는 예컨대, 락토스를 활성제와 배합한 다음 상기 성분들을 건조 블렌딩함으로써 제조될 수 있다. 다른 방법으로, 원한다면, 상기 활성제는 부형제 없이 제제화될 수 있다. 다음으로 약학적 조성물은 일반적으로 건조 분말 전달 장치와 사용하기 위하여 건조 분말 분산기로, 또는 흡입 카트리지 또는 캡슐로 로딩된다.
- [0544] 건조 분말 흡입 전달 장치의 예는 디스크헤일러(Diskhaler)(GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (예컨대, 미국 특허 제 5,035, 237호 참조); 디스크(Diskus)(GlaxoSmithKline) (예컨대, 미국 특허 제 6,378,519호 참조); 터버헤일러(Turbuhaler)(AstraZeneca, Wilmington, DE) (예컨대, 미국 특허 제 4,524,769호 참조); 로타헤일러(Rotahaler)(GlaxoSmithKline) (예컨대, 미국 특허 제 4,353,365호 참조) 및 핸드헤일러(Handihaler)(Boehringer Ingelheim)를 포함한다. 적절한 DPI 장치의 추가적인 예는 미국 특허 제 5,415,162호, 제 5,239,993호, 및 제 5,715,810호 및 그들의 인용문헌에 설명되어 있다.
- [0545] 본 발명의 또 다른 특정 구체예에 있어서, 활성제를 포함하는 약학적 조성물은 계량 흡입기를 이용하여 흡입에 의해 투여된다. 상기 계량 흡입기는 일반적으로 압축 추진 가스를 이용하여 측정된 양의 활성제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 방출한다. 따라서, 계량 흡입기를 이용하여 투여되는 약학적 조성물은 일반적으로 액화 추진제 중의 활성제 용액 또는 현탁액을 포함한다. 클로로플루오로카본, 예컨대  $\text{CCl}_3\text{F}$ , 및 하이드로플루오로알칸 (HFA), 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 (HFA 227)을 포함하는 임의의 적절한 액화 추진제가 사용될 수 있을 것이다. 오존층에 영향을 주는 클로로플루오로카본에 대한 염려 때문에, HFA를 포함하는 제제가 일반적으로 바람직하다. HFA 제제의 추가적인 선택적 성분은 공용매, 예컨대 에탄올 또는 펜탄, 및 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레레이트, 올레산, 레시틴, 및 글리세린을 포함한다. 예컨대, 미국 특허 제 5,225,183호, EP 제 0717987호 A2, 및 WO 제 92/22286호를 참조할 수 있다.
- [0546] 계량 흡입기에 사용하기 위한 대표적인 약학적 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체; 약 0 중량% 내지 약 20 중량%의 에탄올; 및 약 0 중량% 내지 약 5 중량%의 계면활성제; 및 나머지 HFA 추진제를 포함한다.
- [0547] 상기 조성물은 일반적으로 활성제, 에탄올(존재한다면) 및 계면활성제(존재한다면)를 함유하는 적절한 용기에 냉각된 또는 압축화된 하이드로플루오로알칸을 첨가함으로써 제조된다. 현탁액을 제조하기 위하여, 상기 활성 화제는 미분화되고 다음으로 추진체와 혼합된다. 다음으로 상기 제제는 계량 흡입 장치의 일부를 형성하는 에어로졸 통으로 로딩된다. HFA 추진체와 함께 사용하기 위해 특이적으로 개발된 계량 흡입 장치는 미국 특허 제 6,006,745호 및 제 6,143,277호에서 제공된다. 다른 방법으로, 미분화된 활성제 입자 상에 계면활성제를 스프레이 건조 코팅으로써 현탁액 제제가 제조될 수 있다. 예컨대, WO 제 99/53901호 및 WO 제 00/61108호를 참조할 수 있다.
- [0548] 흡입가능한 입자를 제조하는 방법의 추가적인 예, 및 흡입 투여에 적합한 제제 및 장치는 미국 특허 제 6,268,533호, 제 5,983,956호, 제 5,874,063호, 및 제 6,221,398호, 및 WO 제 99/55319호 및 WO 제 00/30614호에 개시되어 있다.
- [0549] 다른 구체예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 적절한 경구 투여용 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 로젠지(lozenges), 카세(cachets), 당제, 분말, 입자; 또는 용액 또는 수용성 또는 비수용성 용액 중의 현탁액; 또는 유-중-수 또는 수-중-유 액체 에멀전; 또는 엘릭시르 또는 시럽 등의 형태일 수 있고, 상기 각각은 활성 성분으로서 예정된 양의 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0550] 고체 복용 형태(즉, 캡슐, 정제, 알약 등)로 경구 투여하려는 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트를 포함할 것이다. 선택적으로 또는 대안적으로, 상기 고체 복용 형태는 또한 다음을 포함할 수 있다: (1) 충전제 또는 확장제, 예컨대 녹말, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 실리카; (2) 결

합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 분해제, 예컨대 아가-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 녹말, 알긴산, 특정 실리케이트, 및/또는 소듐 카보네이트; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및/또는 벤토니트 클레이; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및/또는 그의 혼합물; (10) 착색제; 및 (11) 완충제.

[0551] 방출제, 습윤제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 또한 본 발명의 약학적 조성물 내에 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 (1) 수용해성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 비셀레이트, 소듐 메타비셀레이트 소듐 설페이트 등; (2) 오일-용해성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸레이티드 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 등; 및 (3) 금속-킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다. 정제, 캡슐, 알약 등에 사용되는 코팅제는 장 코팅에 사용되는 것들, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 카르복시메틸 에틸 셀룰로스 (CMC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS) 등을 포함한다.

[0552] 원한다면, 본 발명의 약학적 조성물은 또한, 예컨대, 다양한 비율의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스; 또는 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 이용하여 활성 성분의 느리거나 조절된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0553] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 선택적으로, 지연된 방식으로, 바람직하게 위장의 특정 부위에서, 활성 성분을 방출하도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 (embedding) 조성물은 중합성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절하다면, 상기 부형제들 중 하나 이상을 포함하면서, 마이크로캡슐화될 수 있다.

[0554] 적절한 경구 투여용 액체 복용 형태는, 예컨대, 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 액체 복용 형태는 일반적으로 활성 성분 및 비활성 희석제, 예컨대, 물 또는 기타 용매, 용해제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 싹, 올리브, 캐스터 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함한다. 현탁액은, 활성 성분 외에, 현탁제, 예컨대, 에톡실레이티드 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 마이크로결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0555] 경구 투여용으로 의도되는 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 바람직하게 단위 복용 형태로 포장된다. 용어 "단위 복용 형태"는 환자에게 투여하기에 적합한 물리적으로 구별되는 단위를 의미하고, 즉, 각 단위는 단독으로 또는 하나 이상의 첨가 단위와 병용하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 일정량의 활성제를 포함한다. 예컨대, 상기 단위 복용 형태는 캡슐, 정제, 알약 등일 수 있다.

[0556] 또한, 본 발명의 화합물은 공지의 경피 전달 시스템 및 부형제를 이용하여 경피로 투여될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 투과 증강제, 예컨대 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자사이클로알칸-2-온 등과 혼합되고, 패치 또는 유사한 전달 시스템으로 도입될 수 있다. 젤화제, 유화제 및 버퍼를 포함하는 추가적인 부형제는, 원한다면 상기 경피 조성물에 사용될 수 있다.

[0557] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체와 함께 공동 투여되는 다른 치료제를 포함할 수도 있다. 예컨대, 본 발명의 약학적 조성물은 기타 기관지 확장제 (예컨대, PDE<sub>3</sub> 억제제, 아데노신 2b 모듈레이터 및  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제); 항염증제 (예컨대 스테로이드 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드; 비-스테로이드 항염증제 (NSAID), 및 PDE<sub>4</sub> 억제제); 기타 무스카린 수용체 길항제 (즉, 항콜린제); 항감염제 (예컨대 그램 양성 및 그램 음성 항생제 또는 항바이러스제); 항히스타민; 프로테아제 억제제; 및 구심 차단제 (예컨대, D<sub>2</sub> 작용제 및 뉴로키닌 모듈레이터)로부터 선택되는 하나 이상이 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 다른 치료제는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 적절하다면, 다른 치료제들도 광학적으로 순수한 입체이성질체

로서 사용될 수 있다.

[0558] 본 발명의 화합물과 병용하여 및 그에 부가하여 사용될 수 있는 대표적인  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제는 살메테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메파롤, 펜노테롤, 테르부탈린, 알부테롤, 이소에타린, 메타프로테레놀, 비틀테롤, 피르부테놀, 레바부테롤 등 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 기타  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제는 2002.08.29에 공개된 WO 제 02/066422호에 개시되어 있는 3-(4-{[6-({(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸)아미노]-헥실}옥시}부틸)벤젠설폰아미드 및 3-(3-{[7-({(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)-아미노]헥실}옥시}-프로필)벤젠설폰아미드 및 관련 화합물들; 2002.09.12에 공개된 WO 제 02/070490호에 개시되어 있는 3-[3-(4-{[6-({(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노]헥실}옥시}부틸)-페닐]이미다졸리딘-2,4-디온 및 관련 화합물들; 2002.10.03에 공개된 WO 제 02/076933호에 개시되어 있는 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]헥실}옥시}부틸)-벤젠설폰아미드, 3-(4-{[6-({(2S)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]헥실}옥시}부틸)-벤젠설폰아미드, 3-{[6-({(2R/S)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]헥실}옥실일부틸)-벤젠설폰아미드, N-(tert-부틸)-3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]헥실}-옥시}부틸)벤젠설폰아미드, N-(tert-부틸)-3-(4-{[6-({(2S)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]-헥실}옥시}부틸)-벤젠설폰아미드, N-(tert-부틸)-3-{[6-({(2R/S)-2-[3-(포르밀아미노)-4-하이드록시페닐]-2-하이드록시에틸)아미노]헥실}-옥시}부틸)벤젠설폰아미드 및 관련 화합물들; 2003.03.27에 공개된 WO 제 03/024439호에 개시되어 있는 4-({(1R)-2-[6-(2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시)헥실]아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 및 관련 화합물들; 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 사용되는 경우,  $\beta_2$ -아드레노수용체 길항제는 약학적 조성물에 치료학적 유효량으로 존재할 것이다. 일반적으로,  $\beta_2$ -아드레노수용체 길항제는 복용 당 약 0.05  $\mu\text{g}$  내지 약 500  $\mu\text{g}$ 을 제공하는데 충분한 양으로 존재할 것이다.

[0559] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 대표적인 스테로이드 항염증제는 메틸 프레드니솔론, 프레드니솔론, 텍사메타손, 플루티카손 프로피오네이트, 6,9-디플루오로-17-[(2-푸란일카르보닐)옥시]-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17-카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 6,9-디플루오로-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소-17-프로피온일옥시-안드로스타-1,4-디엔-17-카르보티오산 S-(2-옥소-테트라하이드로푸란-3S-일) 에스테르, 베클로메타손 에스테르 (예컨대 17-프로피오네이트 에스테르 또는 17,21-디프로피오네이트 에스테르), 부데소니드, 플루니솔리드, 모메타손 에스테르 (예컨대 푸로에이트 에스테르), 트리암시놀론 아세토니드, 로플레포니드, 시클레소니드, 부티소코르트 프로피오네이트, RPR-106541, ST-126 등, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 사용되는 경우, 스테로이드 항염증제는 약학적 조성물에서 치료학적 유효량으로 존재할 것이다. 일반적으로, 스테로이드 항염증제는 복용 당 약 0.05  $\mu\text{g}$  내지 약 500  $\mu\text{g}$ 을 제공하는데 충분한 양으로 존재할 것이다.

[0560] 기타 적절한 배합은, 예컨대, 기타 항염증제, 예컨대, NSAID (예컨대 소듐 크로모글리케이트; 네도크로필 소듐; 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제 (예컨대 테오필린, PDE4 억제제 또는 혼합된 PDE3/PDE4 억제제); 루코트리엔 길항제 (예컨대 몬텔루카스트); 루코트리엔 합성 억제제; iNOS 억제제; 프로테아제 억제제, 예컨대 트립타제 및 엘라스타제 억제제; 베타-2 인테그린 길항제 및 아데노신 수용체 작용제 또는 길항제 (예컨대 아데노신 2a 작용제); 사이토킨 길항제 (예컨대, 케모킨 길항제 예컨대, 인터루킨 항체 (IL 항체), 특히, IL-4 치료, IL-13 치료, 또는 그의 혼합물); 또는 사이토킨 합성 억제제를 포함한다.

[0561] 예컨대, 본 발명의 화합물과 병용할 수 있는 대표적인 포스포디에스테라제-4 (PDE4) 억제제 또는 혼합된 PDE3/PDE4 억제제는 시스 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카르복실산, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-온; 시스-[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올]; 시스-4-시아노-4-[3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]사이클로헥산-1-카르복실산 등, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 기타 대표적인 PDE4 또는 혼합된 PDE4/PDE3 억제제는 AWD-12-281 (elbion); NCS-613 (INSERM); D-4418 (Chiroscience and Schering-Plough); CI-1018 또는 PD-168787 (Pfizer); WO 제 99/16766호 (Kyowa Hakko)에 개시되어 있는 벤조디옥솔 화합물; K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); 로플루밀라스트 (Byk-Gulden); WO 제 99/47505호 (Byk-Gulden)에 개시되어 있는 프탈라지논 화합물; 푸마펜트린 (Byk-Gulden, now



Altana); 아로필린 (Almirall-Prodesfarma); VM554/UM565 (Vernalis); T-440 (Tanabe Seiyaku); 및 T2585 (Tanabe Seiyaku)을 포함한다.

[0562] 본 발명의 화합물과 병용할 수 있고, 부가될 수 있는 대표적인 무스카린 길항제 (즉, 항콜린제)는 아트로핀, 아트로핀 설페이트, 아트로핀 옥사이드, 메틸아트로핀 니트레이트, 호마트로핀 하이드로브로마이드, 히오시아민 (d,l) 하이드로브로마이드, 스코폴아민 하이드로브로마이드, 이프라트로핀 브로마이드, 옥시트로핀 브로마이드, 티오토로핀 브로마이드, 메탄텔린, 프로판텔린 브로마이드, 아노스트로핀 메틸 브로마이드, 클리디늄 브로마이드, 코피롤레이트 (Robinul), 이소프로프아미드 이오디드, 메펜졸레이트 브로마이드, 트리디헥스에틸 클로라이드 (Pathilone), 헥소시클륨 메틸설페이트, 사이클로펜톨레이트 하이드로클로라이드, 트로픽아미드, 트리헥실 페니딜 하이드로클로라이드, 피렌제핀, 텔렌제핀, AF-DX 116 및 메토크트라민 등, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 또는 염으로 열거된 화합물들의 경우, 그의 다른 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0563] 본 발명의 화합물과 병용할 수 있는 대표적인 항히스타민 (즉, H<sub>1</sub>-수용체 길항제)는 에탄올아민, 예컨대 카르비녹사민 말레에이트, 클레마스틴 푸마레이트, 디페닐하이드라민 하이드로클로라이드 및 디멘하이드리네이트; 에틸렌디아민, 예컨대 피릴아민 암레에이트, 트리펠렌아민 하이드로클로라이드 및 트리펠렌아민 시트레이트; 알킬아민, 예컨대 클로르페니라민 및 아크리바스틴; 피페라진, 예컨대 하이드록시진 하이드로클로라이드, 하이드록시진 파모에이트, 사이클리진 하이드로클로라이드, 사이클리진 락테이트, 메클리진 하이드로클로라이드 및 세티리진 하이드로클로라이드; 피페리딘, 예컨대 아스테미졸, 레보카바스틴 하이드로클로라이드, 로라타딘 또는 그의 데스카르보에톡시 유사체, 테르페나딘 및 펙소페나딘 하이드로클로라이드; 아젤라스틴 하이드로클로라이드; 등, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 또는, 염으로 열거된 화합물들의 경우, 그의 다른 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0564] 본 발명의 화합물과 병용되어 투여되는 다른 치료제의 적절한 복용량은 약 0.05 g/일 내지 약 100 mg/일의 범위이다.

[0565] 다음의 제제는 본 발명의 대표적인 약학적 조성물을 예시한다:

[0566] 제제 실시예 A

[0567] 흡입에 의해 투여하기 위한 건조 분말은 다음과 같이 제조된다:

성분	양
본 발명의 화합물	0.2 mg
락토스	25 mg

[0569] 대표적인 방법: 본 발명의 화합물을 마이크로화 한 다음 락토스와 블렌딩한다. 다음으로 상기 블렌딩 된 혼합물을 젤라틴 흡입 카트리지에 로딩한다. 상기 카트리지의 내용물은 분말 흡입기를 이용하여 투여된다.

[0570] 제제 실시예 B

[0571] 건조 분말 흡입 장치에 사용하기 위한 건조 분말 제제는 다음과 같이 제조된다:

[0572] 대표적인 방법: 마이크로화 된 본 발명의 화합물 대 락토스의 벌크 제제 비가 1:200이 되도록 약학적 조성물을 제조한다. 상기 조성물은 복용 당 약 10 µg 내지 약 100 µg의 본 발명의 화합물을 전달할 수 있는 건조 분말 흡입 장치로 충전시킨다.

[0573] 제제 실시예 C

[0574] 계량 흡입기에서 흡입에 의해 투여하기 위한 건조 분말은 다음과 같이 제조된다:

[0575] 대표적인 방법: 5 중량%의 본 발명의 화합물 및 0.1 중량%의 레시틴을 포함하는 현탁액은 10 µm 미만의 평균 크기를 갖는 마이크로화 된 입자인 본 발명의 화합물 10 g을 200 mL의 탈미네랄수에 용해된 0.2 g의 레시틴으로부터 생성된 용액에 분산시킴으로써 제조된다. 상기 현탁액은 스프레이 건조되고 생성된 물질은 1.5 µm 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 마이크로화 된다. 상기 입자는 가압 1,1,1,2-테트라플루오로에탄으로 카트리지에 충전된다.

[0576] 제제 실시예 D

[0577] 계량 흡입기에서 사용하기 위한 약학적 조성물은 다음과 같이 제조된다:

[0578] 대표적인 방법: 5 중량%의 본 발명의 화합물, 0.5 중량%의 레시틴, 및 0.5 중량%의 트레할로스를 포함하는 현탁액은 10 μm 미만의 평균 크기를 갖는 마이크로화 된 입자의 활성 성분 5 g을 100 mL의 탈미네탈수에 용해된 0.5 g의 트레할로스 및 0.5 g의 레시틴으로부터 생성된 콜로이드 용액에 분산시킴으로써 제조된다. 상기 현탁액은 스프레이 건조되고 생성된 물질은 1.5 μm 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 마이크로화 된다. 상기 입자는 가압 1,1,1,2-테트라플루오로에탄으로 통에 충전된다.

[0579] 제제 실시예 E

[0580] 분말 흡입기에서 사용하기 위한 약학적 조성물은 다음과 같이 제조된다:

[0581] 대표적인 방법: 분말 흡입기에 사용하기 위한 수용성 에어로졸 제제는 0.1 mg의 본 발명의 화합물을 시트르산으로 산성화된 0.9% 소듐 클로라이드 용액 1 mL에 용해시킴으로써 제조된다. 활성 성분이 용해될 때까지 상기 혼합물을 교반하고 초음파 처리한다. 상기 용액의 pH를 NaOH를 천천히 가함으로써 3 내지 8의 범위로 조정한다.

[0582] 제제 실시예 F

[0583] 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐은 다음과 같이 제조된다:

성분	양
본 발명의 화합물	250 mg
락토스 (스프레이-건조됨)	200 mg
마그네슘 스테아레이트	10 mg

[0585] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩한 다음 경질 젤라틴 캡슐에 로딩한다(캡슐 당 조성물 460 mg).

[0586] 제제 실시예 G

[0587] 경구 투여용 현탁액은 다음과 같이 제조된다:

성분	양
본 발명의 화합물	1.0 g
푸마르산	0.5 g
소듐 클로라이드	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
그레놀화 당	25.5 g
소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
비검 k (Veegum k)(Vanderbilt Co.)	1.0 g
향미제	0.035 mL
착색제	0.5 mg
증류수	100 mL까지 적량

[0589] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 혼합시켜 현탁액 10 mL 당 활성 성분 100 mg을 포함하는 현탁액을 생성한다.

[0590] 제제 실시예 H

[0591] 주사가능한 제제는 다음과 같이 제조된다:

성분	양
본 발명의 화합물	0.2 g
소듐 아세테이트 버퍼 용액 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (0.5 N) 또는 NaOH (0.5 N)	pH 4까지 적량
물(증류, 무균)	20 mL까지 적량

- [0593] 대표적인 방법: 상기 성분들을 완전히 블렌딩시키고 0.5 N HCl 또는 0.5 N NaOH를 이용하여  $4 \pm 0.5$ 로 조정한다.
- [0594] 유용성
- [0595] 본 발명의 비페닐 유도체는  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖고, 따라서 상기 화합물은  $\beta_2$  아드레날린 수용체 또는 무스카린 수용체에 의해 매개되는 의학적 증상, 즉,  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 또는 무스카린 수용체 길항제를 이용한 치료에 의해 경감되는 의학적 증상의 치료에 유용하다. 상기 의학적 증상은, 예컨대, 가역적 기도 막힘과 관련된 폐 질환, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환 (예컨대, 만성 및 씨근거리는 기관지염 및 폐기종), 천식, 폐 섬유증 등을 포함한다. 치료될 수 있는 다른 증상은 조속 분만 진통, 우울증, 울혈성 심부전증, 피부 질환 (예컨대, 염증성, 알레르기성, 건선성 및 증식성 피부 질환), 위내 산도를 낮추는 것이 바람직한 증상 (예컨대, 소화 및 위 궤양) 및 근육 소모 질환을 포함한다.
- [0596] 따라서, 일 구체예에 있어서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 폐 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 폐 질환의 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 일반적으로 매일 여러 번의 복용으로, 매일 한 번의 복용으로 또는 매주 한 번의 복용으로 흡입에 의해 투여될 것이다. 일반적으로, 폐 질환의 치료를 위한 복용량은 약 10  $\mu\text{g}$ /일 내지 약 200  $\mu\text{g}$ /일의 범위일 것이다.
- [0597] 흡입에 의해 투여되는 경우, 본 발명의 화합물 일반적으로 기관지확장을 제공하는 효과를 갖는다. 따라서, 방법의 다른 측면에 있어서, 본 발명은 기관지 확장을 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 기관지확장을 제공하는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 기관지확장을 제공하기 위한 복용량은 약 10  $\mu\text{g}$ /일 내지 약 200  $\mu\text{g}$ /일의 범위일 것이다.
- [0598] 일 구체예에 있어서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 천식의 치료 방법에 관한 것이다. COPD 또는 천식을 치료하기 위해서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 일반적으로 매일 여러 번의 복용으로 또는 매일 한 번의 복용으로 흡입에 의해 투여될 것이다. 일반적으로, COPD 또는 천식의 치료를 위한 복용량은 약 10  $\mu\text{g}$ /일 내지 약 200  $\mu\text{g}$ /일의 범위일 것이다.
- [0599] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, COPD는 만성 폐쇄성 기관지염 및 폐기종 (예컨대, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2000: 343: 269-78 참조)을 포함한다.
- [0600] 폐 질환의 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 선택적으로 다른 치료제들과 병용 투여된다. 보다 상세하게, 본 발명의 화합물을 스테로이드 항염증제 (예컨대, 코르티코스테로이드)와 병용함으로써, 본 발명의 약학적 조성물은 단지 2개의 활성 성분을 사용하여 3중 치료 효과, 즉,  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제, 무스카린 수용체 길항제 및 항염증제 활성을 제공할 수 있다. 2개의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물은 일반적으로 3개의 활성 성분을 포함하는 조성물에 비해 제제화가 용이하기 때문에, 상기 2개 성분의 조성물은 3개 활성 성분을 포함하는 조성물에 비해 현저한 장점을 제공한다. 따라서, 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물 및 방법은 치료학적 유효량의 스테로이드 항염증제를 추가로 포함한다.
- [0601] 본 발명의 화합물은 무스카린 수용체 길항제 및  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 활성 모두를 나타낸다. 따라서, 상기 특성들 중에서, 특히 관심의 화합물은  $M_3$  무스카린 수용체에 대한 결합의 억제 상수  $K_i$  값 및  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 활성의  $EC_{50}$  값이 약 100 nM 미만; 특히 10 nM 미만을 나타내는 화합물이다. 상기 화합물들 중에서, 특히 관심의 화합물은 본 명세서에서 설명되는 인 비트로(in vitro) 어세이에서 또는 유사 어세이에서 결정되는  $M_3$  무스카린 수용체에 대한 결합의 억제 상수  $K_i$  값으로 표현되는 무스카린 활성이 최대의 반 유효 농도  $EC_{50}$  값으로 표현되는  $\beta_2$  아드레날린 수용체 활성과 거의 동일한 화합물을 포함한다. 예컨대, 특히 관심의 화합물은  $M_3$  무스카린 수용체에 대한 결합의 억제 상수  $K_i$  대  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 대한  $EC_{50}$ 의 비율이 약 30:1 내지 약 1:30; 예컨대, 약 20:1 내지 약 1:20; 예컨대 약 10:1 내지 약 1:10의 범위인 화합물이다.
- [0602] 방법의 일 측면에 있어서, 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 무스카린 수용체 길항제 및  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 활성 모두를 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 폐 질환 치료 방법

을 제공한다. 본 방법의 특정 구체예에 있어서, 투여되는 화합물은 약 100 nM 미만의 M<sub>3</sub> 무스카린 수용체에 대한 억제 상수 K<sub>i</sub> 및 약 100 nM 미만의 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체에의 작용에 대한 최대 반 유효 농도 EC<sub>50</sub>를 갖는다. 다른 구체예에 있어서, 폐 질환의 치료 방법은 치료학적 유효량의 약 30:1 내지 약 1:30의 M<sub>3</sub> 무스카린 수용체에 대한 억제 상수 K<sub>i</sub> 대 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체에의 작용에 대한 EC<sub>50</sub> 비율을 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0603] 본 발명의 화합물은 β<sub>2</sub> 아드레날린 작용제 활성 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖기 때문에, 상기 화합물은 또한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 또는 무스카린 수용체를 갖는 생물학적 시스템 또는 샘플을 조사 또는 연구하기 위한, 또는 β<sub>2</sub> 아드레날린 작용제 활성 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는 신규화합물을 개발하기 위한 연구 도구로서 유용하다. 상기 생물학적 시스템 또는 샘플은 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및/또는 무스카린 수용체를 포함할 수 있다. β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및/또는 무스카린 수용체를 갖는 임의의 적절한 생물학적 시스템 또는 샘플은 인 비트로(in vitro) 또는 인 비보(in vivo)로 수행될 수 있는 연구에 사용될 수 있다. 상기 연구에 적합한 대표적인 생물학적 시스템 또는 샘플은 세포, 세포 추출물, 혈장 막, 조직 샘플, 포유류 (예컨대, 마우스, 래트, 귀니아 피그, 토끼, 개, 돼지 등) 등을 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다.

[0604] 본 구체예에 있어서, β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및/또는 무스카린 수용체를 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플은 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체-작용 또는 무스카린 수용체-길항할 수 있는 양의 본 발명의 화합물과 접촉된다. 다음으로 통상적인 방법 및 장치, 예컨대 방사리간드 결합 어세이 및 기능 어세이를 이용하여 효과를 결정한다. 상기 기능 어세이는 세포내 사이클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)의 리간드 매개 변화, 효소 아데닐일 사이클라제(cAMP를 합성함) 활성의 리간드 매개 변화, GDP에 대한 [<sup>35</sup>S]GTP S로 교환 촉매된 수용체를 경유한 구아노신 5'-0-(-티오)트리포스페이트([<sup>35</sup>S]GTP S)의 분리된 막으로의 도입의 리간드 매개 변화, 세포내 유리 칼슘 이온의 리간드 매개 변화를 포함한다(예컨대, 형광-연결 이미지 플레이트 판독기 또는 FLIPR<sup>®</sup> from Molecular Devices, Inc.를 이용하여 측정됨). 상기에서 열거된 기능 어세이, 또는 유사한 어세이에서, 본 발명의 화합물은 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체를 작용시키거나 그의 활성을 야기하거나 무스카린 수용체를 길항시키거나 그의 활성을 감소시킬 것이다. 상기 연구에서 사용되는 화합물의 양은 일반적으로 약 0.1 나노몰 내지 약 100 나노몰의 범위일 것이다.

[0605] 또한, 본 발명의 화합물은 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제 활성 모두를 갖는 신규한 화합물을 개발하기 위한 연구 도구로서 사용될 수 있다. 본 구체예에 있어서, 시험 화합물 또는 일군의 시험 화합물에 대한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및 무스카린 수용체 결합 데이터 (예컨대, 인 비트로(in vitro) 라디오리간드 치환 어세이에 의해 결정됨)를 본 발명의 화합물에 대한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및 무스카린 수용체 결합 데이터와 비교하여 상기 시험 화합물이 거의 동일하거나 우수한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및/또는 무스카린 수용체 결합을 갖는지 여부를 확인한다. 본 발명의 상기 측면은 개별적인 구체예로서, 비교 데이터 (적절한 어세이를 이용)의 생성 및 관심의 시험 화합물을 확인하는 시험 데이터의 분석 모두를 포함한다.

[0606] 일부 경우에 있어서, 본 발명의 화합물은 약한 무스카린 수용체 길항제 활성 또는 약한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용 활성을 가질 수 있다. 상기 경우에 있어서, 상기 화합물들은 각각 주로 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 또는 무스카린 수용체 길항제로서의 유용성을 여전히 가짐을 당업자는 알 수 있을 것이다.

[0607] 본 발명의 화합물의 특성 및 유용성은 당업자에게 잘 알려져 있는 다양한 인 비트로(in vitro) 및 인 비보(in vivo) 어세이를 이용하여 증명될 수 있다. 예컨대, 대표적인 어세이를 하기 실시예에서 보다 상세하게 설명한다.

### 실시예

[0608] 본 발명의 특이적인 구체예들을 설명하기 위해 하기 제조예 및 실시예를 제공한다. 하지만, 상기 특이적인 구체예들은 특정해서 나타내지 않는다면 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하려는 의도가 아니다.

[0609]	하기의 약어는 다르게 나타내지 않는다면 하기의 의미를 갖고 본 명세서에서 사용되고 정의되지 않은 다른 약어들은 표준적인 의미를 갖는다:
[0610]	AC 아테닐일 사이클라제
[0611]	Ach 아세틸콜린
[0612]	ATCC American Type Culture Collection
[0613]	BSA 소 혈청 알부민
[0614]	cAMP 3'-5' 사이클릭 아데노신 모노포스페이트
[0615]	CHO 중국 햄스터 난소
[0616]	cM <sub>5</sub> 클로닝 된 침팬지 M <sub>5</sub> 수용체
[0617]	DCM 디클로로메탄 (즉, 메틸렌 클로라이드)
[0618]	DIPEA N,N 디이소프로필에틸아민
[0619]	dPBS 둘베코 포스페이트 완충 염수
[0620]	DMEM 둘베코 변형된 이글 배지
[0621]	DMSO 디메틸 설펝사이드
[0622]	EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산
[0623]	E <sub>max</sub> 최대 효능
[0624]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0625]	EtOH 에탄올
[0626]	FBS 소 태아 혈청
[0627]	FLIPR 플루오로메트릭 이미징 플레이트 리더
[0628]	Gly 글리신
[0629]	HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄
[0630]	헥사플루오로포스페이트
[0631]	HBSS 헨크 완충 염 용액
[0632]	HEK 인간 배아 신장 세포
[0633]	HEPES 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
[0634]	hM <sub>1</sub> 클로닝 된 인간 M <sub>1</sub> 수용체
[0635]	hM <sub>2</sub> 클로닝 된 인간 M <sub>2</sub> 수용체
[0636]	hM <sub>3</sub> 클로닝 된 인간 M <sub>3</sub> 수용체
[0637]	hM <sub>4</sub> 클로닝 된 인간 M <sub>4</sub> 수용체
[0638]	hM <sub>5</sub> 클로닝 된 인간 M <sub>5</sub> 수용체
[0639]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0640]	IBMX 3-이소부틸-1-메틸잔틴
[0641]	%Eff % 효능
[0642]	PBS 포스페이트 완충 염수

[0643]	PyBOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄
[0644]		헥사플루오로포스페이트
[0645]	rpm	분 당 회전수
[0646]	TFA	트리플루오로아세트산
[0647]	THF	테트라하이드로푸란
[0648]	Tris	트리스(하이드록시메틸)아미노메탄

[0649] 다르게 지시하지 않는다면, 시약, 출발 물질 및 용매는 상업적 공급자들(예컨대 Aldrich, Fluka, Sigma 등)로부터 구입했고 추가 정제 없이 사용하였다.

[0650] 다음에서 설명되는 실시예에 있어서, HPLC 분석은 3.5 마이크론 입자 크기를 갖는, Agilent에 의해 제공된 (C14 칼럼), Zorbax Bonus RP 2.1 x 50 mm 칼럼을 구비한 Agilent (Palo Alto, CA) 시리즈 1100 인스트루먼트를 이용하여 수행되었다. 검출은 214 nm에서 UV 흡광도에 의해 수행되었다. HPLC 10-70 데이터는 6분 동안 0.5 mL/분의 유속의 10%-70% B를 이용하여 얻어졌다. 이동상 A는 2%-98%-0.1% ACN-H<sub>2</sub>O-TFA였고; 이동상 B는 90%-10%-0.1% ACN-H<sub>2</sub>O-TFA였다. 상기에서 설명한 이동상 A 및 B를 이용하여, HPLC 5-35 데이터 및 HPLC 10-90 데이터를 5분의 구배 (gradient)로 얻었다.

[0651] 액체 크로마토그래피 매스 스펙트로메트리 (LCMS) 데이터는 어플라이드 바이오시스템 (Foster City, CA) 모델 API-150EX 인스트루먼트를 이용하여 얻어졌다. LCMS 10-90 데이터는 5분의 걸친 경사의 10%-90% 이동상 B로 얻어졌다.

[0652] 소규모 정제는 어플라이드 바이오시스템이 API 150EX Prep 워크스테이션 시스템을 이용하여 수행되었다. 이동상 A는 물 + 0.05% v/v TFA였고, B는 아세토니트릴 + 0.05% v/v TFA였다. 배열을 위해 (일반적으로 약 3 내지 50 mg의 회수된 샘플 크기) 하기 조건이 사용되었다: 20 mL/분 유속; 15 분 경사 및 5 마이크론의 입자를 갖는 20 mm x 50 mm 프리즘 RP 칼럼 (Thermo Hypersil-Keystone, Bellefonte, PA). 보다 큰 규모의 정제를 위하여 (일반적으로 100 mg 이상의 조 샘플), 하기 조건이 사용되었다: 60 mL/분 유속; 30 분 경사 및 10 마이크론의 입자를 갖는 41.4 mm x 250 mm 마이크로소브 BDS 칼럼 (Varian, Palo Alto, CA).

[0653] 키랄 화합물의 특이적인 회전( $[\alpha]_D^{20}$ 로 나타냄)은 텅스텐 할로겐 광원 및 589 nm 필터를 구비한 Jasco Polarimeter (모델 P-1010)을 이용하여 20°C에서 수행되었다. 시험 화합물의 샘플은 일반적으로 1 mg/mL 물에서 수행되었다.

[0654] **제조예 1**

[0655] **N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-(1-벤질)피페리딘일우레아**

[0656] 비페닐-2-이소시아네이트 (50 g, 256 mmol)를 주위 온도에서 아세토니트릴 (400 mL)에 용해시켰다. 0°C로 냉각시킨 후에, 아세토니트릴 (400 mL) 중의 4-아미노-N-벤질피페리딘 (48.8 g, 256 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 침전물이 즉시 관찰되었다. 15분 후에, 아세토니트릴 (600 mL)을 첨가하고, 생성된 점성 혼합물을 35에서 12시간 동안 교반하였다. 다음으로 고체를 여과하고 냉각 아세토니트릴로 세척한 다음, 진공 건조하여 표제 화합물을 얻었다 (100 g, 98% 수율). MS m/z:  $[M + H]^+$  C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 계산치 386.22; 실측치 386.3.

[0657] **제조예 2**

[0658] **N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-피페리딘일우레아**

[0659] 제조예 1의 산물 (20 g, 52 mmol)을 무수 메탄올 및 무수 DMF의 혼합물 (3:1, 800 mL)에 용해시켰다. 수용성 염산 (0.75mL의 37% conc. 용액, 7.6 mmol)을 첨가하고 질소 가스를 20분 동안 상기 용액을 통해 거품으로 주입하였다. 펄מן 촉매 (Pd(OH)<sub>2</sub>, 5 g)를 질소 기류 하에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두었다 (풍선). 반응 혼합물을 4일 동안 교반한 다음 촉매를 제거하기 위하여 셀라이트 패드를 통해 두 번 통과시켰다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (13 g, 85% 수율). MS m/z :  $[M + H]^+$

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 계산치 296.17; 실측치 296.0.

[0660] 다른 방법으로서, N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-피페리딘일우레아는 비페닐-2-이소시아네이트 (50 g, 256 mmol) 및 4-아미노-N-벤질피페리딘 (51.1 g, 269 mmol)을 함께 70℃에서 12시간 동안 가열함으로써(상기 반응은 LCMS에 의해 모니터링 된다) 합성되었다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각하고 에탄올 (500 mL)을 첨가한 다음, 6M 염산 (95 mL)을 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 암모늄 포르메이트 (48.4 g, 768 mmol)을 첨가하고 질소 가스를 20분 동안 상기 용액을 통해 거품으로 주입한 후, 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(10 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40 ℃에서 12시간 동안 가열한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물에 1M 염산 (20 mL)을 첨가하고 10N 소듐 하이드록사이드를 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 80 mL)로 추출하고, 건조하고(마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (71.7 g, 95% 수율). MS m/z : [M + H<sup>+</sup>] C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 계산치 296.17; 실측치 296.0.

[0661] **제조예 3**

[0662] **N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-[1-(9-하이드록시노닐)]피페리딘일우레아**

[0663] 9-브로모-1-노난올 (4.84 g, 21.7 mmol)을 50 ℃에서 아세트니트릴 (99 mL) 중의 제조예 2의 산물 (5.8 g, 19.7 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (10.29 mL, 59.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 ℃에서 8시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 상기 잔여물을 디클로로메탄 (100 mL)에 용해시키고, 포화 수용성 소듐 비카보네이트 로 세척하고 (2 x 50 mL) 건조시켰다 (마그네슘 설페이트). 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올: 암모니아 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (7.1 g, 16.2 mmol, 82% 수율).

[0664] **제조예 4**

[0665] **N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-[1-(9-옥소노닐)]피페리딘일우레아**

[0666] 질소 분위기 하에서, -10 ℃에서 디메틸 설퍼사이드 (490 L, 6.9 mmol), 이어서 디이소프로필에틸아민 (324 μL, 3.45 mmol)를 디클로로메탄 (11.5 mL) 중의 제조예 3의 산물 (500 mg, 1.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -15 ℃에서 15분 동안 교반한 다음, 설퍼 트리옥사이드 피리딘 복합체 (549 mg, 3.45 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -15 ℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 다음으로 유기상을 분리하고, 물 (10 mL)로 세척하고 및 건조하였다 (소듐 설페이트). 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (475 mg, 1.09 mmol, 95% 수율). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 3.39.

[0667] **제조예 5**

[0668] **N-1,1'-비페닐-2-일-N'-4-[1-(9-아미노노닐)]피페리딘일우레아**

[0669] 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(1.5 g)을 메탄올 (36.3 mL) 중의 제조예 4의 산물 (1.58 g, 3.63 mmol) 및 벤질아민 (516 μL, 4.72 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두었다. 12시간 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 메탄올 (10 mL)로 세척하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (1.50 g, 3.45 mmol, 95% 수율). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.35; MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub> 에 대한 계산치 437.06 ; 실측치 437.5.

[0670] **제조예 6**

[0671] **8-벤질옥시-5-(2,2-디하이드록시아세틸)-1H-퀴놀린-2-온**

[0672] **(a) 8-아세톡시-1H-퀴놀린-2-온**

[0673] 8-하이드록시퀴놀린-N-옥사이드 (160.0 g, 1.0 mol)(Aldrich, Milwaukee, WI로부터 구입 가능함) 및 무수 아세트산 (800 mL, 8.4 mol)을 100 ℃에서 3시간 동안 가열한 다음 얼음에서 냉각시켰다. 산물을 브호너(Buchner) 깔대기 상에서 회수하고, 무수 아세트산으로 세척하고 (2 x 100mL) 감압 건조하여 고체의 8-아세톡시-1H-퀴놀린-2-온 (144 g)을 얻었다.

[0674] **(b) 5-아세틸-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온**

[0675] 1,2-디클로로에탄 (280 mL) 중의 알루미늄 클로라이드 (85.7 g, 640 mmol) 슬러리를 얼음에서 냉각시키고, 상기 단계 (a)의 산물 (56.8 g, 280 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음 85 °C에서 가열하였다. 30분 후에, 아세틸 클로라이드 (1.5 mL, 21 mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가 60분 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 냉각하고 1N 염산 (3 L)을 0 °C에서 교반과 동시에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 고체를 브흐너 깔대기 상에서 회수하고, 물로 세척하고 (3 x 250 mL) 감압 건조하였다. 다수의 배치로부터 분리한 조 산물 (135 g)을 혼합하고 디클로로메탄 (4 L)으로 6시간 동안 분쇄하였다. 상기 산물을 브흐너 깔대기 상에서 회수하고 감압 건조하여 5-아세틸-8-하이드록시-2(1H)-퀴놀린 (121 g)을 얻었다.

[0676] (c) 5-아세틸-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온

[0677] 상기 단계 (b)의 산물 (37.7 g, 186 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 및 포타슘 카보네이트 (34.5 g, 250 mmol) 및 이어서 벤질 브로마이드 (31.8 g, 186 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2.25 시간 동안 교반한 다음 0 °C에서 포화 소듐 클로라이드 (3.5 L)로 붓고 1 시간 동안 교반하였다. 산물을 회수하고 브흐너 깔대기 상에서 1 시간 동안 건조하고, 생성된 고체를 디클로로메탄 (2 L)에 용해시키고 상기 혼합물을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다 (5 x 200 mL). 다음으로 상기 배합된 여과물을 건조까지 농축하고 생성된 고체를 2시간 동안 에테르 (500 mL)로 분쇄하였다. 산물을 브흐너 깔대기 상에서 회수하고, 에테르 (2 x 250 mL)로 세척하고 감압 건조하여 분말의 5-아세틸-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온 (44 g)을 수득하였다.

[0678] (d) 8-벤질옥시-5-(2,2-디하이드록시아세틸)-1H-퀴놀린-2-온

[0679] DMSO (60 mL) 중의 상기 단계 (c)의 산물(10.0 g, 34.1 mmol)의 슬러리에 48% w/w 하이드로브롬산 용액 (11.8 mL, 102.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 60 °C로 가온한 다음 실온으로 냉각되도록 하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고 생성된 슬러리를 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고 0 °C로 냉각하였다. 상기 산물을 브흐너 깔대기 상에서 회수한 다음 감압 건조하여 고체의 8-벤질옥시-5-(2,2-디하이드록시아세틸)-1H-퀴놀린-2-온 (12.2 g)을 얻었다.

[0680] 제조예 7

[0681] 1-(1-(9-[2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일)-3-비페닐-2-일우레아

[0682] 주위 온도에서 2시간 동안 제조예 5의 산물 (183 mg, 0.42 mmol) 및 제조예 6의 산물 (149 mg, 0.46 mmol)을 디클로로에탄 (4.2 mL) 중에서 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로하이드리드 (267 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 12 시간 동안 추가로 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 상기 조 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 5-10% 메탄올, 0.5% 압모늄 하이드록사이드)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (144 mg, 0.20 mmol, 48% 수율). HPLC (10-70)  $R_t$  = 3.48; MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{45}H_{55}N_5O_4$  에 대한 계산치 730.4; 실측치 730.7.

[0683] 실시예 1

[0684] 1-비페닐-2-일-3-(1-(9-[2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일)우레아

[0685] 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준)) (63 mg)을 메탄올 (2 mL) 중의 제조예 7의 산물 (144 mg, 0.20 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두었다. 12 시간 교반 후에, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 mL)로 세척한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (10 mg). HPLC (10-70)  $R_t$  = 2.8; MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{38}H_{49}N_5O_4$  에 대한 계산치 640.3; 실측치 640.5.

[0686] 제조예 8

[0687] 비페닐-2-일카르복산피페리딘-4-일 에스테르

[0688] 비페닐-2-이소시아네이트 (97.5 g, 521 mmol) 및 4-하이드록시-1-벤질피페리딘 (105 g, 549 mmol) (모두



Aldrich, Milwaukee, WI로부터 상업적으로 구입가능)을 함께 70 °C에서 12시간 동안 가열하였고, 그 동안에 비페닐-2-일카르복산 1-벤질피페리딘-4-일 에스테르의 형성은 LCMS에 의해 모니터링되었다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 50 °C로 냉각하고 에탄올(1 L)을 첨가한 다음, 6M 염산 (191 mL)을 천천히 첨가하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 암모늄 포르메이트 (98.5 g, 1.56 mol)를 첨가하고 상기 용액을 통해 질소 가스를 격하게 거품 형태로 20분 동안 공급하였다. 다음으로 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준)) (20 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40 °C에서 12시간 동안 가열한 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 1M 염산 (40 mL)을 조 잔여물에 첨가하였다. 다음으로 소듐 하이드록사이드(10N)를 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 상기 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2 x 150 mL) 건조한 다음 (마그네슘 설페이트), 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (155 g, 100%). HPLC (10-70)  $R_t = 2.52$  ; MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{18}H_{20}N_2O_2$  에 대한 계산치 297.15; 실측치 297.3.

[0689] **제조예 9**

[0690] **N,N-(di-tert-부톡시카르보닐)-9-브로모노닐아민**

[0691] N,N-디메틸포름아미드 (0.28 mL) 중의 di-tert-부톡시카르보닐아민 (3.15 g, 14.5 mmol) 용액을 약 10분 동안 0 °C로 냉각하였다. 소듐 하이드리드, 미네랄 오일 중 60% (0.58 g, 14.5 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음 배쓰로부터 제거하고 약 30분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 0 °C로 다시 냉각하고 디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 1,9-디브로모노란 (2.46 mL, 12.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 24 시간 후에, MS 분석은 상기 반응이 종결되었음을 보여 주었다. 상기 반응 혼합물을 건조까지 농축하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x 100 mL), 식염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 농축하여 조 산물을 얻었고, 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트를 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS m/z :  $[M + H]^+$   $C_{19}H_{36}N_1O_4Br$  에 대한 계산치 423.18; 실측치 423.

[0692] **제조예 10**

[0693] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-디-tert-부톡시카르보닐아미노)노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

[0694] 아세트니트릴 및 N,N-디메틸포름아미드의 1:1 혼합물 (50 mL)을 제조예 8의 산물 (3.0 g, 10.1 mmol) 및 제조예 9의 산물 (5.1 g, 12.2 mmol) 및 트리에틸아민 (1.42 mL, 10.1 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하고 LCMS 분석에 의해 모니터링하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x 50 mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 다음으로 유기상 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 6.5 g의 조 오일을 얻었다. 상기 오일을 1:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (3 g). MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{37}H_{55}N_3O_6$  에 대한 계산치 638.41; 실측치 639.

[0695] **제조예 11**

[0696] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

[0697] 트리플루오로아세트산 (11 mL)을 디클로로메탄 (56 mL) 중의 제조예 10의 산물 (7.2 g, 11.3 mmol) 용액에 첨가하였다. 2시간 후에, LCMS 분석은 상기 반응이 종결되었음을 보여 준다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 건조까지 농축하고 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하였다. 다음으로 상기 혼합물의 pH가 14에 도달할 때까지 소듐 하이드록사이드(1N)를 첨가하였다. 다음으로 유기상을 회수하고 포화 소듐 비카보네이트 (2 x 50mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 다음으로 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (5.5 g). MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{27}H_{39}N_3O_2$  에 대한 계산치 438.30; 실측치 439.

[0698] **제조예 12**

[0699] **비페닐-2-일카르복산 1-{9-[2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르**

[0700] 제조예 11의 산물 (196 mg, 0.43 mmol)을 디클로로에탄 (4 mL)에 용해시키고 소듐 트리아세톡시보로하이드리드

(101 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 주위 온도에서 약 10분 동안 교반한 다음, 8-벤질옥시-5-(2,2-디하이드록시아세틸)-1H-퀴놀린-2-온 (제조예 6) (141 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. LCMS 분석은 2시간 후에 상기 반응이 종결되었음을 보여 준다. 메탄올 (1 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가한 다음 소듐 보로하이드라이드 (18 mg, 0.48 mmol)를 천천히 첨가하였다. 1시간 후에, LCMS 분석은 상기 반응이 종결되었음을 보여 준다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 수용성 암모늄 클로라이드로 억제시키고(quenched) 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x 50 mL) 및 식염수 (10 mL)로 세척하였다. 다음으로 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 315 mg의 황색 고체를 얻었다. 상기 고체를 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 이용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (64 mg). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 계산치 730.40 ; 실측치 731.

[0701] 실시예 2

[0702] 비페닐-2-일카르바산 1-{9-[2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트

[0703] 메탄올 (450 mL) 중의 제조예 12의 산물 (64 mg, 0.09 mmol) 용액에 질소를 흘려 주었다. 다음으로 탄소 상의 팔라듐 (10%, 10 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소를 함유하는 풍선 하에 두고 교반하였다. LCMS 분석은 9시간 후에 상기 반응이 종결되었음을 보여 준다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 여과물을 농축하여 황색의 과산과산한 고체를 생성하였다. 상기 고체를 예비 HPLC(60분 동안 5-35)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (19 mg). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 계산치 641.36; 실측치 641.

[0704] 제조예 13

[0705] 8-벤질옥시-5-[(R)-2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-1H-퀴놀린-2-온

[0706] (a) 8-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)-1H-퀴놀린-2-온

[0707] 5-아세틸-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온(제조예 6) (20.0 g, 68.2 mmol)을 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각하였다. 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (10.4 mL, 82.0 mmol)를 시린지를 통해 첨가하고 상기 혼합물을 실온으로 가온하여 짙은 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 45 °C에서 가열하고 (오일 배쓰) 디클로로메탄 (100 mL) 중의 브롬 용액 (11.5 g, 72.0 mmol)을 40분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 혼합물을 추가 15분 동안 45 °C에서 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 감압 농축하고 10% 수용성 소듐 카보네이트 (200 mL)로 1시간 동안 분쇄하였다. 고체를 브호너 깔대기 상에서 회수하고, 물로 세척하고 (4 x 100 mL) 및 감압 건조하였다. 상기 두 흐름의 산물을 정제를 위해 혼합하였다. 조 산물 (52 g)을 클로로포름 (500 mL) 중의 50% 메탄올을 이용하여 1시간 동안 분쇄하였다. 상기 산물 브호너 깔대기 상에서 회수하고 클로로포름 중의 50% 메탄올 (2 x 50 mL) 및 메탄올 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 상기 고체를 감압 건조하여 분말의 표제 화합물을 얻었다 (34.1 g).

[0708] (b) 8-벤질옥시-5-((R)-2-브로모-1-하이드록시에틸)-1H-퀴놀린-2-온

[0709] (R)-(+)-α, α-디페닐플롤린올 (30.0 g, 117 mmol) 및 트리메틸보톡신 (11.1 mL, 78 mmol)을 톨루엔 (300 mL)에 배합하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 150 °C 오일 배쓰에 두고 액체를 증류시켰다. 톨루엔을 20 mL씩 첨가하고 증류를 4시간 동안 계속하였다. 총 300 mL의 톨루엔을 첨가하였다. 다음으로 상기 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 500 μl 수적을 증발시켜 건조시키고 측량하여 (246 mg) 촉매의 농도가 1.8 M임을 결정하였다.

[0710] 8-벤질옥시 5-(2-브로모아세틸)-1H-퀴놀린-2-온 (90.0 g, 243 mmol)을 질소 하에 두고 테트라하이드로푸란 (900 mL) 및 이어서 상기에서 설명한 촉매 (톨루엔 중의 1.8 M, 15 mL, 27 mmol)를 첨가하였다. 상기 현탁액을 얼음/이소프로판올 배쓰에서 -10±5°C로 냉각하였다. 보란 (THF 중의 1.0 M, 294 mL, 294 mmol)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 다음으로 상기 반응을 추가 45분 동안 -10 °C에서 교반한 다음 메탄올 (250 mL)을 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 진공 농축하고 잔여물을 끓는 아세토니트릴 (1.3 L) 중에 용해하고, 뜨거운 동안에 여과한 다음 실온으로 냉각시켰다. 촉매를 여과하고, 아세토니트릴로 세척하고 진공 건조하여 표제 화합물을 얻었다 (72.5 g, 196 mmol, 81 % 수율, 95% ee, 95% pure by HPLC).

[0711] (c) 8-벤질옥시-5-[(R)-2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-1H-퀴놀린-2-온

[0712] 상기 단계 (b)의 산물(70.2 g, 189 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드 (260 mL)를 첨가하고 상기 혼합물을 질소 하에서 얼음 배스에서 냉각시켰다. 온도를 20 °C 이하로 유지하면서 2,6-루티딘 (40.3 g, 376 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가한 다음 tert-부틸디메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트 (99.8 g, 378 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 45분 동안 실온으로 가온하였다. 메탄올 (45 mL)을 10분에 걸쳐 상기 혼합물에 적가하고 상기 혼합물을 에틸아세테이트/사이클로헥산 (1:1, 500 mL) 및 물/식염수 (1:1, 500mL) 사이에서 분배하였다. 유기물을 물/식염수 (1:1, 500 mL 각)로 2회 이상 세척하였다. 배합된 유기물을 감압 하에서 증발시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 2개의 개별 부분의 사이클로헥산 (400 mL)을 상기 오일에 첨가하고 짙은 백색의 슬러리가 형성될 때까지 증류를 계속하였다. 사이클로헥산 (300 mL)을 상기 슬러리에 첨가하고 생성된 백색의 결정을 여과하고, 사이클로헥산 (300 mL)으로 세척하고 감압 건조하여 표제 화합물을 얻었다 (75.4 g, 151 mmol, 80% 수율, 98.6 % ee).

[0713] **제조예 14**

[0714] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르**

[0715] 제조예 13의 산물(3.9 g, 8.17 mmol)을 THF (20 mL) 중의 제조예 11의 산물 (5.0 g, 11.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 소듐 비카보네이트 (2.0 g, 24.5 mmol) 및 소듐 이오디드 (1.8 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 72 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x 50 mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 농축하여 6.5 g의 조 산물을 얻었다. 조 산물을 디클로로메탄 중의 3% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.4 g, 21% 수율).

[0716] **제조예 15**

[0717] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르**

[0718] 트리에틸아민 수소 플루오라이드 (376 μl, 2.3 mmol)를 THF (8 mL) 중의 제조예 14의 산물 (1.3 g, 1.5 mmol)의 용액에 첨가하고 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 5 시간 후에, LCMS 분석에 의해 결정하여 반응을 종결하였다. 다음으로 pH가 14일 때까지 상기 반응 혼합물을 1N NaOH로 억제한 다음 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 1N NaOH (20 mL) 및 식염수 (20 mL)로 세척하였다. 다음으로 유기상을 분리하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다(1.1 g).

[0719] **실시예 3**

[0720] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0721] 제조예 15의 산물(1.1 g, 1.5 mmol)에 질소를 흘려 보내고 탄소 상의 팔라듐 (10%, 110 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 풍선 압력의 수소 하에서 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 상기 반응이 9시간 후에 종결되었음을 나타내었다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 상기 고체를 예비 HPLC (60분에 걸쳐 5-30)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (510 mg). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 계산치 641.36; 실측치 641. HPLC 방법 10-70: 3.207. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -23.6 (c = 1.0 mg/mL, 물).

[0722] **실시예 3A**

[0723] **비페닐-2-일카르복산 1-(9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0724] 다른 방법으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조된다:

[0725] **(a) 9-브로모노나날**

[0726] 100 mL 부피의 자석 교반기, 첨가 깔대기 및 온도 조절기를 구비한 원형 바닥 플라스크에, 질소 하에서, 9-브로모노나날 (8.92 g, 40 mmol) 및 디클로로메탄 (30 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 °C로 냉각하고 물 (10 mL) 중의 소듐 비카보네이트 (0.47 g, 5.6 mmol) 및 포타슘 브로마이드 (0.48 g, 4 mmol) 용액을 첨가하였다.

2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘일옥시 자유 라디칼 (TEMPO) (63 mg, 0.4 mmol)을 첨가한 다음 얼음 냉각 베쓰를 이용하여 (약 40분에 걸쳐) 온도가 8°C(+/-2°C)로 유지되는 속도로 10 내지 13% 표백제 용액 (27 mL)을 첨가 깔 대기를 통해 첨가하였다. 표백제의 첨가가 종료된 후에, 온도를 약 0 °C로 유지하면서, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 중의 소듐 비설파이트 (1.54 g) 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음으로 상기 혼합물의 층을 분리하고, 유백색 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다(1 x 20 mL). 다음으로 배합된 디클로로메탄 층을 물로 세척하고 (1 x 30 mL), 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 농축하여 표제 중간체를 얻었고 (8.3 g, 94% 수율), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

**[0727] (b) 9-브로모-1,1-디메톡시노난**

**[0728]** 100 mL 부피의 원형 바닥 플라스크에 9-브로모노나날 (7.2 g, 32.5 mmol), 메탄올 (30 mL) 및 트리메틸오르소포르메이트 (4 mL, 36.5 mmol)을 첨가하였다. 디옥산 (0.2 mL, 0.8 mmol) 중의 4 N 염산 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 고체 소듐 비카보네이트 (100 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 그의 원래 부피의 1/4로 감압 농축한 다음 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 유기상을 물 (2 x 40 mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 농축하여 액체의 표제 중간체를 얻었고 (8.44 g, (97% 수율)), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다

**[0729] (c) 비페닐-2-일카르밤산 1-(9,9-디메톡시노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

**[0730]** 50 mL 부피의 3목, 원형 바닥 플라스크에 비페닐-2-일카르밤산 피페리딘-4-일 에스테르 (1 g, 3.38 mmol) 및 아세토니트릴 (10 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 상기 슬러리에 9-브로모-1,1-디메톡시노난 (1.1g, 1.3 mmol) 및 트리에틸아민 (0.57 g, 4.1 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 65 °C에서 6시간 동안 가열하였다 (출발 물질이 < 5%가 될 때까지 HPLC에 의해 반응을 모니터링 하였다). 다음으로 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였고 그때 상기 혼합물은 짙은 슬러리를 형성하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 여과하여 거친 용해 유리 파일러 상에서 고체를 회수하였다. 상기 고체를 아세토니트릴 (10 mL) 및 물 (5 mL)의 예비 혼합 용액으로 세척한 다음 아세토니트릴 (10 mL) 및 물 (2 mL)의 다른 예비 혼합 용액으로 세척하였다. 생성된 고체를 공기 건조시켜 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.37 g, 84%, 순도 > 96 % by LC, 1H NMR).

**[0731] (d) 비페닐-2-일카르밤산 1-(9-옥소노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

**[0732]** 500 mL 부피의 자석 교반기를 구비한 원형 바닥 플라스크에 비페닐-2-일카르밤산 1-(9,9-디메톡시노닐)피페리딘-4-일 에스테르 (7.7 g, 15.9 mmol)를 첨가한 다음 아세토니트릴 (70 mL) 및 수용성 1M 염산 (70 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (200 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 층을 분리하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 농축하여 표제 중간체를 얻었고 (6.8 g), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

**[0733] (e) 비페닐-2-일카르밤산 1-(9-{벤질-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]아미노}노닐)-피페리딘-4-일 에스테르**

**[0734]** 300 mL 부피의 원형 바닥 플라스크에 5-[(R)-2-벤질아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온 (5 g, 9.73 mmol), 디클로로메탄 (100 mL) 및 빙아세트산 (0.6 mL, 10 mmol)을 첨가하였다. 얼음 베쓰를 사용하여 상기 혼합물을 0 °C로 냉각하고 비페닐-2-일카르밤산 1-(9-옥소노닐)피페리딘-4-일 에스테르 (4.6 g, 9.73 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (6.15 g, 29 mmol)를 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 내지 10 °C에서 2 시간 동안 교반한 다음 수용성 포화 소듐 비카보네이트 용액(50 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 다음으로, 층을 분리하고 유기상을 5% 수용성 소듐 클로라이드 용액(50 mL)으로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 농축하여 표제 중간체 (8.5 g, 80% 순도 by HPLC)를 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

**[0735] (f) 비페닐-2-일카르밤산 1-(9-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

**[0736]** 200 mL 부피의 원형 바닥 플라스크에 단계 E로부터 얻은 중간체 (8.5 g, 9 mmol), 에탄올 (100 mL) 및 빙아세트산(0.54 mL, 18 mmol)을 첨가하고, 고체가 용해될 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5분 동안 수소로 정화한 다음 10% 탄소 상의 팔라듐 (1.7 g)을 첨가하였다. > 95%의 전환이 HPLC에 의해 관측될 때까지 (약 8-9 시간) 상기 반응 혼합물을 통해 수소를 천천히 거품 형태로 공급하면서 상기 혼합물을 실온에서

교반하였다. 다음으로 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 DCM/0.5% NH<sub>4</sub>OH (10 x 150 mL) 중의 5% MeOH, DCM/0.5% NH<sub>4</sub>OH (10 x 150 mL) 중의 8% MeOH 및 DCM/0.5% NH<sub>4</sub>OH (10 x 150 mL) 중의 10% MeOH을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피 (15 g 실리카/1 g 조)에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 배합하고 온도를 < 35 °C로 유지하면서 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 중간체를 얻었다 (4.05 g, 97% 순도).

[0737] (g) 비페닐-2-일카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르

[0738] 200 mL 부피의 원형 바닥 플라스크에 단계 F로부터 얻은 중간체(4.05 g, 5.36 mmol) 및 디클로로메탄 (80 mL)을 첨가하고, 고체가 용해될 때까지 생성된 혼합물을 교반하였다. 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (2.6 mL, 16 mmol)를 첨가하고, 질소 하에서 18 내지 20시간 동안 교반을 계속하였다. 메탄올 (20 mL)을 첨가한 다음 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (50 mL)를 천천히 첨가하고 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 다음으로 층을 분리하고 유기상을 포화 수용성 소듐 클로라이드 용액 (20 mL)으로 세척, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 농축하여 황색 고체의 표제 화합물을 얻었다 (3.5g, 98% 순도 by HPLC).

[0739] 실시예 3B

[0740] 비페닐-2-일카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 나프탈렌-1,5-디설폰산 염

[0741] 비페닐-2-일카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 (1.0 g, 1.56 mmol, 유리 염기)를 메탄올 (10 mL; 낮은 물 함량)에 용해시켰다. 메탄올 (5 mL; 낮은 물 함량) 중의 나프탈렌-1,5-디설폰산 (0.45 g, 1.56 mmol) 용액에 첨가하고 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 30 °C에서 교반한 다음 실온에서 밤새도록 (18 시간) 교반하였다. 생성된 짙은 슬러리를 여과하고 여과물 케이크를 메탄올 (5 mL)로 세척한 다음 건조하여 회색이 도는 흰색의 결정질 고체의 표제 화합물을 얻었다 (1.16 g, 80% 수율).

[0742] 제조예 16

[0743] N-{2-벤질옥시-5-[(R)-2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]페닐}-포름아미드

[0744] (R)-2-브로모-1-(3-포름아미도-4-벤질옥시페닐) 에탄올 (9.9 g, 28 mmol)을 디메틸포름아미드 (36 mL)에 용해시켰다. 이미다졸 (2.3 g, 34 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (4.7 g, 31 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 질소 분위기 하에서 72시간 동안 교반하였다. 이미다졸 (0.39 g, 5.7 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.64 g, 4.3 mmol)를 추가로 첨가하고 반응을 20시간 동안 추가로 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트 (53 mL) 및 헥산 (27 mL)의 혼합물로 희석하고 분리 깔대기로 옮겼다. 유기상을 물 (27 mL) 및 포화 수용성 소듐 클로라이드 (27 mL)의 혼합물로 두 번 세척하고 이어서 포화 수용성 소듐 클로라이드 (27 mL)로 최종 세척한다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조한다. 실리카겔 (23.6 g) 및 헥산 (27 mL)을 첨가하고 상기 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여과물을 진공 농축하였다. 잔여물을 헥산 (45 mL)으로부터 결정화하여 8.85 g (19 mmol, 68 %)의 고체의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>SiBr 에 대한 계산치 464.1; 실측치 464.2.

[0745] 출발 물질, (R)-2-브로모-1-(3-포름아미도-4-벤질옥시페닐) 에탄올은 미국 특허 제 6,268,533호 B1에 개시되어 있는 방법; 또는 R. Hett et al., Organic Process Research and Development, 1998, 2:96-99와 유사한 방법; 또는 Hong et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35:6631에 개시되어 있는 것과 유사한 방법; 또는 미국 특허 제 5,495,054호에 개시되어 있는 것과 유사한 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0746] 제조예 17

[0747] 비페닐-2-일카르바산 1-{9-[(R)-2-(4-벤질옥시-3-포르밀아미노페닐)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르

[0748] 제조예 16의 산물 (500 mg, 1.008 mmol) 및 소듐 이오디드 (243 mg, 1.62 mmol)을 주위 온도에서 15분 동안 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 중에서 교반하였다. 다음으로, 제조예 11의 산물, (564 mg, 1.29 mmol) 및 소듐 비카보네이트 (272 mg, 3.24 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 다음으

로 상기 반응 혼합물을 냉각시킨다. 다음으로 물 (2 mL)을 첨가하고 상기 혼합물 디클로로메탄 (2 x 2 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 1M 염산 (2 x 1 mL)으로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (360 mg, 0.44 mmol, 41% 수율). HPLC (10-70)  $R_t = 4.96$ ; MS  $m/z$ :  $[M + H]^+$   $C_{49}H_{68}N_4O_5$  에 대한 계산치 821.51; 실측치 821.9.

[0749] **제조예 18**

[0750] **비페닐-2-일카르바민산 1-(9-[(R)-2-(4-벤질옥시-3-포르밀아미노페닐)-2-하이드록시에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일 에스테르**

[0751] 주위 온도에서 테트라하이드로푸란 (2.2 mL) 중의 제조예 17의 산물 (360 mg, 0.44 mmol)의 교반된 용액에 트리 에틸아민 트리아이드로플루오라이드 (108  $\mu$ l, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 교반 한 다음 디클로로메탄 (5 mL)으로 희석하고 1M 염산 (2 mL) 및 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (2 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 표제 화합물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 사용하였다. HPLC (10-70)  $R_t = 4.6$ ; MS  $m/z$ :  $[M + H]^+$   $C_{43}H_{54}N_4O_5$  에 대한 계산치 707.43; 실측치 707.8.

[0752] **실시예 4**

[0753] **비페닐-2-일카르바민산 1-(9-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0754] 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준)) (124 mg)을 에탄올 (4 mL) 중의 제조예 18의 산물 (311 mg, 0.44 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고, 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두었다. 12시간 교반 후에, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 mL)로 세척하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (41 mg). HPLC(10-70)  $R_t = 3.0$ ; MS  $m/z$ :  $[M + H]^+$   $C_{36}H_{48}N_4O_5$  에 대한 계산치 617.39; 실측치 617.5.

[0755] **실시예 5**

[0756] **비페닐-2-일카르바민산 1-(9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐)피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0757] 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(80 mg)을 에탄올 (1.1 mL) 중의 실시예 3의 산물 (80 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두었다. 상기 반응 혼합물을 12 시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 mL)로 세척하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 상기 조건으로 처리하여 반응을 완전히 종결시켰다. 생성된 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (6 mg)을 얻었다. HPLC (10-70)  $R_t = 3.23$ ; MS  $m/z$ :  $[M + H]^+$   $C_{38}H_{50}N_4O_5$  에 대한 계산치 643.39; 실측치 643.7.

[0758] **제조예 19**

[0759] **3-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]프로피온산 메틸 에스테르**

[0760] 50 °C에서 메틸 3-브로모프로피오네이트 (553  $\mu$ l, 5.07 mmol)를 아세토니트릴 (34 mL) 중의 제조예 8의 산물 (1.00 g, 3.38 mmol) 및 DIPEA (1.76 mL, 10.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물 50 °C에서 밤새도록 가열하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물물 디클로로메탄 (30 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 및 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (905 mg, 70%).

[0761] **제조예 20**

[0762] **3-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]프로피온산**

- [0763] 50% THF/H<sub>2</sub>O (24 mL) 중의 제조예 19의 산물 (902 mg, 2.37 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (171 mg, 7.11 mmol)의 교반된 용액을 30 °C에서 밤새도록 가열한 다음, 농축 염산으로 산성화하고 농축 염산으로 산성화하고 감압 하에서 동결 건조하여 표제 화합물을 얻었다 (~100% 수율, 또한 LiCl 염 포함).
- [0764] **제조예 21**
- [0765] **{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸-실란일옥시)에틸아미노]펜틸}카르바산 tert-부틸 에스테르**
- [0766] 제조예 13의 산물 (600 mg, 1.23 mmol) 및 N-tert-부톡시카르보닐-1,5-디아미노펜탄 (622 mg, 3.07 mmol)을 디메틸 설폭사이드 (1.23 mL)에 용해시키고 6시간 동안 105°C로 가열하였다. 다음으로 생성된 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 건조하고(마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(~100% 수율).
- [0767] **제조예 22**
- [0768] **5-[(R)-2-(5-아미노펜틸아미노)-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온**
- [0769] 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (25%, 12 mL) 중의 제조예 21의 산물 (800 mg, 1.31 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 조 잔여물을 디클로로메탄 (15 mL) 중에 용해하고 1N 소듐 하이드록사이드 (8 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 및 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (509 mg, 2 단계에 걸쳐 81% 수율).
- [0770] **제조예 23**
- [0771] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]펜틸카르바모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0772] 제조예 20의 산물 (417 mg, 1.13 mmol) 및 HATU (430 mg, 1.13 mmol)에 DMF (1.8 mL) 중의 제조예 22의 산물 (458 mg, 0.90 mmol) 및 이어서 DIPEA(204 μl, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 50 °C에서 12시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (4 mL)으로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 및 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/디클로로메탄 및 0.5% NH<sub>4</sub>OH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (240 mg, 31 % 수율).
- [0773] **제조예 24**
- [0774] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]펜틸카르바모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0775] 디클로로메탄 (2.8 mL) 중의 제조예 23의 산물 (240 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (91 μl, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하였다. 다음으로 생성된 용액을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척한 다음, 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (209 mg, 100% 수율).
- [0776] **실시예 6**
- [0777] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸카르바모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르, 디트리플루오로아세테이트**
- [0778] 에탄올 (2.8 mL) 중의 제조예 24의 산물 (209 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준)) (81 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 잔여물 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (58 mg). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.30; MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 656.34; 실측치 656.6; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.5 (c=1.0 mg/mL, 물).
- [0779] **실시예 6A**

[0780] 비페닐-2-일카르복산 1-(2-(5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸카르바모일)에틸)피페리딘-4-일 에스테르

[0781] 다른 방법으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조될 수 있다:

[0782] (a) 5-클로로펜타날

[0783] 2 L 부피의 자석 교반기, 첨가 깔대기 및 온도 조절기를 구비하는 3목 원형 바닥 플라스크에, 질소 하에서, 5-클로로펜타날 (53 g, 0.433 mol) 및 디클로로메탄 (300 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5 °C로 냉각하고 물 (225 mL) 중의 소듐 비카보네이트 (5 g, 0.059 mol) 및 포타슘 브로마이드 (5.1 g, 0.043 mol)의 용액을 첨가하였다. 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘일옥시 자유 라디칼 (TEMPO) (63 mg, 0.4 mmol)을 첨가한 다음 얼음 냉각 배쓰를 이용하여 온도가 약 8°C(+/- 2°C)로 유지시키는 속도로 10 내지 13% 표백제 용액 (275 mL)을 (약 45분에 걸쳐) 첨가 깔대기를 통해 적가하였다. 표백제의 첨가가 종료된 후에, 온도를 약 5 °C로 유지시키면서 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물 (30 mL) 중의 소듐 비설파이트 (4 g)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음으로 상기 혼합물의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(1 x 50 mL)으로 추출하였다. 다음으로 배합된 디클로로메탄 층을 물로 세척하고 (1 x 50 mL), 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (53 g). 상기 산물을 65 °C/8 torr에서 증류시켜 오렌지 오일이 표제 화합물을 얻었다 (31.16 g) (GC 순도는 70 내지 80 %였다).

[0784] 조 물질 (4 g)을 에탄올 (920 mL), 에틸 아세테이트 (12 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물에 첨가함으로써 상기 산물을 추가로 정제하였다. 소듐 비설파이트 (4g)를 첨가하고 상기 혼합물을 4시간 동안 환류 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 14시간 동안 실온에서 교반시켜 매우 짙은 슬러리를 형성시켰다. 고체를 거친 용해 필터 상에서 여과하고, 용매 혼합물 (5 mL)로 세척하고 고체를 필터 상에서 건조하여 8.4 g의 비설파이트 부가물을 얻었다. 다음으로 상기 물질을 MTBE (20 mL)에 첨가하고 격하게 교반하면서 수용성 1 N 소듐 하이드록사이드 (45 mL)를 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 (약 15분) 생성된 2상 혼합물을 격하게 교반한 다음 층을 분리하였다. 수성층을 MTBE (20 mL)로 추출하고 배합된 MTBE 층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 3.46 g의 무색 액체의 표제 화합물을 얻었다 (GC 순도 > 90 %).

[0785] (b) 5-[(R)-2-[벤질-(5-클로로펜틸)아미노]-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온

[0786] 1 L 부피의 3목 원형 바닥 플라스크에 제조예 28의 산물 (48.4 g, 94 mmol), 디클로로메탄 (400 mL) 및 빙아세트산 (11.3 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C (얼음 배쓰)에서 교반하고 단계 (a)로부터의 산물 (12.5 g, 103.6 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반을 계속하였다. 다음으로 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (59.8 g, 282 mmol)를 15분 주기로 조금씩 첨가하고 생성된 혼합물을 0 °C 내지 10 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 다음으로 수용성 포화 소듐 비카보네이트 용액 (200 mL)을 천천히 첨가하고 (가스 방출) 및 15분 동안 교반을 계속하였다. 고체 소듐 카보네이트로 용액의 pH를 약 9로 조정하고 층을 분리하였다. 유기상을 수용성 5% 소듐 클로라이드 용액 (200 mL)으로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (53 g).

[0787] (c) 5-[(R)-2-[(5-N,N-디포르밀아미노펜틸)벤질아미노]-1-(tert-부틸디메틸-실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온

[0788] 1-메틸-2-피롤리딘온 (175 mL) 중의 상기 단계 (b)의 산물 (26.5 g, 42.8 mmol)의 교반된 용액에 소듐 디포르밀아미드 (6.1 g, 64.2 mmol) 및 소듐 이오디드 (2.13 g, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크에 질소를 흘려 준 다음 상기 혼합물을 65°C에서 8시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (300 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하고 배합된 유기상을 물 (300 mL), 수용성 50 % 식염수 용액 (300 mL), 물 (300 mL)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (23.3 g).

[0789] (d) 5-[(R)-2-[(5-아미노펜틸)벤질아미노]-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온

[0790] 메탄올 (75 mL) 중의 단계 (c)의 산물 (10.5 g, 16 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔설폰산 (7.42 g, 39 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 15 시간 동안 가열한 다음 약 반의 부피로 감압 농축하였다. 메탄올 (70 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 가열한 다음 감압 농축하였다. 물 (100 mL), 메탄올 (50 mL) 및 MTBE(100 mL)를 첨가하고 상기 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 층을 분리하였다. 수성층에 수용성 1 N 소듐 하이드록사이드 (45 mL) 및 MTBE (100 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다.



다음으로 층을 분리하고 수성층을 MTBE (100 mL)로 추출하였다. 배합된 MTBE 층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 황색 오일의 표제 화합물을 얻었다 (7.3 g). 상기 물질은 약 13 % (by HPLC)의 대응하는 tert-부틸디메틸실릴 화합물을 함유하였다.

[0791] (e) 3-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]프로피온산

[0792] 디클로로메탄 (500 mL) 중의 제조예 8의 산물 (50 g, 67.6 mmol)의 용액에 아크릴산 (15.05 mL, 100 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 18시간 동안 환류 가열한 다음 용매를 제거하였다. 메탄올 (600 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 75 °C에서 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하여 질은 슬러리를 형성하였다. 고체를 여과에 의해 회수하고, 메탄올 (50 mL)로 세척하고 공기 건조하여 백색 분말의 표제 화합물을 얻었다 (61g, > 96% 순도).

[0793] (f) 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(5-{벤질-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]아미노}-펜틸카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르

[0794] 고체가 완전히 용해될 때까지 단계 (e)의 산물 (3.68 g, 10 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL)의 혼합물을 60 °C에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 단계 (d)의 산물 (6 g, 10 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (3.5 mL)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. PyBOP (6.25 g, 12 mmol)를 조금씩 첨가하고 상기 반응 혼합물 0 °C 내지 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 교반하면서 냉각 물 (500 mL)에 붓고 생성된 혼합물의 pH를 수용성 1 M 염산을 이용하여 약 2로 조정하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 여과하여 고체를 회수하였고, 이를 물 (100 mL)로 세척하고 건조하여 회색이 도는 흰색의 고체의 표제 화합물을 얻었다(8.7 g, HPLC 순도 > 95%).

[0795] (g) 비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르

[0796] 제조예 24 및 실시예 6에 설명되어 있는 것과 실질적으로 동일한 방법을 이용하여 상기 단계 (f)의 산물을 탈보호시켜 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[0797] 제조예 25

[0798] 2-(N-벤질옥시카르보닐-N-메틸아미노)에타날

[0799] (a) 2-(N-벤질옥시카르보닐-N-메틸아미노)에탄올

[0800] 0 °C에서 THF (20 mL) 중의 벤질클로로포르메이트 (19 g, 111.1 mmol)을 THF (100 mL) 중의 2-(메틸아미노)에탄올 (10 g, 133.3 mmol) 및 수용성 소듐 카보네이트 (100 mL)의 교반된 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 12시간 동안 교반한 다음 EtOAc로 추출하였다 (2 x 200 mL). 유기상을 수용성 소듐 카보네이트 (200 mL)로 세척하고 건조하고 (포타슘 카보네이트) 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (22.5 g, 97% 수율).

[0801] (b) 2-(N-벤질옥시카르보닐-N-메틸아미노)에타날

[0802] -10 °C에서 DMSO (71 mL, 1 mol) 및 DIPEA (87.1 mL, 0.5 mol)를 디클로로메탄 (200 mL) 중의 단계 (a)의 산물 (20.9 g, 0.1 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -10 °C에서 15분 동안 교반한 다음 설퍼트리옥사이드 피리딘 복합체 (79.6 g, 0.5 mol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 1M 염산 (200 mL)을 첨가하여 상기 반응 혼합물을 억제하였다. 유기상을 분리하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (100 mL), 식염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (포타슘 카보네이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (20.7 g, ~100% 수율).

[0803] 제조예 26

[0804] 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르

[0805] MeOH (200 mL) 중의 제조예 25의 산물 (20.7 g, 100 mmol) 및 제조예 8의 산물 (25 g, 84.7 mmol)의 교반된 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (21.2 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 다음 2M 염산으로 억제시키고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 용해시키고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (100 mL) 및 식염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (50-90% EtOAc/헥산)

에 의해 정제하여 오일의 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(벤질옥시카르보닐-메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르를 얻었다.

[0806] 상기 오일을 메탄올 (100 mL)에 용해시키고 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(5 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 수소 하에서 (30 psi) 12시간 동안 교반한 다음 셀라이트를 통해 여과하고, 이를 메탄올로 세척하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (13.2 g, 44% 수율).

[0807] **제조예 27**

[0808] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(6-브로모헥사노일)메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**

[0809] 6-브로모헥사노일 클로라이드 (3.23 mL, 21.1 mmol)를 디클로로에탄 (170 mL) 중의 제조예 26의 산물 (6.2 g, 17.6 mmol) 및 DIPEA (6.13 mL, 35.2 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 EtOAc (250 mL)로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (2 x 200 mL) 및 식염수 (200 mL)로 세척한 다음, 건조하였다 (마그네슘 설페이트). 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (6.6 g, 73% 수율).

[0810] **제조예 28**

[0811] **8-벤질옥시-5-[(R)-2-(N-벤질아미노)-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-1H-퀴놀린-2-온**

[0812] DMSO (1.7 mL) 중의 제조예 13의 산물 (1.00 g, 2.05 mmol) 및 벤질아민 (493  $\mu$ l, 4.51 mmol)의 교반된 용액을 105 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각되도록 한 다음 EtOAc (10 mL)로 희석하고 유기상을 포화 수용성 암모늄 클로라이드 용액 (5 mL) 및 1N 소듐 하이드록사이드 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (700 mg, 67%). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si 에 대한 계산치 515.27; 실측치 515.5.

[0813] **제조예 29**

[0814] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(6-{벤질-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]아미노}헥사노일)-메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**

[0815] 아세트니트릴 (3.14 mL) 중의 제조예 28의 산물 (807 mg, 1.57 mmol) 및 DIPEA (819  $\mu$ l, 4.7 mmol)의 교반된 용액에 제조예 27의 산물 (995 mg, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 잔여물을 EtOAc (10 mL)에 용해시킨 다음 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트), 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (4-6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (452 mg, 30% 수율).

[0816] **제조예 30**

[0817] **비페닐-2-일카르바산**

**1-{2-[(6-{벤질-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헥사노일)메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**

[0818] 디클로로메탄 (4.7 mL) 중의 제조예 29의 산물 (452 mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (116  $\mu$ l, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (100% 수율).

[0819] **실시예 7**

[0820] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-[(6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]헥사노일)메틸아미노]에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0821] 에탄올 (4.7 mL) 중의 제조예 30의 산물 (400 mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(160 mg)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (73 mg). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.33; MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 670.36; 실

측치 670.  $[\alpha]_D^{20} = -9.4$  ( $c = 1.0\text{mg/mL}$ , 물).

[0822] **제조예 31**

[0823] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-(아미노메틸)페닐카르바모일)-에틸]피페리딘-4-일 에스테르**

[0824] DMF (6.8 mL) 중의 4-(N-tert-부톡시카르보닐아미노메틸)아닐린 (756 mg, 3.4 mmol), 제조예 20의 산물 (1.5 g, 4.08 mmol) 및 HATU (1.55 g, 4.08 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (770  $\mu\text{l}$ , 4.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새도록 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 고체를 얻었고, 이를 TFA/DCM (25%, 30 mL)에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 조 잔여물을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고 1N 소듐 하이드록사이드 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리, 건조 (마그네슘 설페이트) 및 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (1.5 g, 2 단계에 걸쳐 94%).

[0825] **제조예 32**

[0826] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란 일옥시)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르**

[0827] THF (0.52 mL) 중의 제조예 31의 산물 (489 mg, 1.04 mmol), 제조예 13의 산물 (610 mg, 1.25 mmol), 소듐 비카보네이트 (262 mg, 3.12 mmol) 및 소듐 이오디드 (203 mg, 1.35 mmol)의 용액을 80 °C에서 12시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 및 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (687 mg, 77% 수율).

[0828] **제조예 33**

[0829] **비페닐-2-일카르바산**

**1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**

[0830] 디클로로메탄 (8 mL) 중의 제조예 32의 산물 (687 mg, 0.8 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (261  $\mu\text{l}$ , 1.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (500 mg, 81% 수율).

[0831] **실시예 8**

[0832] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0833] 에탄올 (6.5 mL) 중의 제조예 33의 산물 (500 mg, 0.65 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐(활성 탄소 상의 10 중량 % (건조 기준))(200 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(81 mg, 2 TFA 염). HPLC (10-70)  $R_t = 2.41$ ; MS  $m/z$ :  $[M + H]^+$  C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 676.32; 실측치 676.5.

[0834] **제조예 34**

[0835] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸)피페리딘-4-일 에스테르**

[0836] 50 °C에서 아세트니트릴 (67.6 mL) 중의 제조예 8의 산물 (2.00 g, 6.76 mmol) 및 DIPEA (3.54 mL, 20.3 mmol)의 교반된 용액에 2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸 브로마이드 (1.82 g, 8.11 mmol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새도록 가열하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (30 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5 % MeOH/DCM)에 의해 정제하여

고체의 표제 화합물을 얻었다 (2.32 g, 78% 수율).

- [0837] **제조예 35**
- [0838] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-(4-아미노에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0839] 제조예 34의 산물을 TFA/DCM (25%, 52 mL)에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 조 잔여물을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고 1N 소듐 하이드록사이드 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (1.61 g, 90% 수율).
- [0840] **제조예 36**
- [0841] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-(4-아미노메틸벤조일아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0842] DMF (2 mL) 중의 제조예 35의 산물 (339 mg, 1mmol), 4-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)벤조산 (301 mg, 1.2 mmol) 및 HATU (456 mg, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (226  $\mu$ l, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 TFA/DCM (25%, 10 mL)에 용해시키고 상기 혼합물 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 조 잔여물 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고 1M 소듐 하이드록사이드 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (472 mg, 2 단계에 걸쳐 ~100%).
- [0843] **제조예 37**
- [0844] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸아미노]메틸]벤조일아미노)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르**
- [0845] THF (0.55 mL) 중의 제조예 36의 산물 (520 mg, 1.1 mmol), 제조예 13의 산물 (634 mg, 1.3 mmol), 소듐 비카보네이트 (277 mg, 3.3 mmol) 및 소듐 이오디드 (215 mg, 1.43 mmol)의 용액을 80 °C에서 12시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (316 mg, 33% 수율).
- [0846] **제조예 38**
- [0847] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]메틸]벤조일아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0848] 디클로로메탄 (3.6 mL) 중의 제조예 37의 산물 (316 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (117  $\mu$ l, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 및 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다 (100% 수율).
- [0849] **실시예 9**
- [0850] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸]벤조일아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0851] 에탄올 (3.6 mL) 중의 제조예 38의 산물 (275 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(275 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (6 mg, 2 TFA 염). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.26; MS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 676.32; 실측치 676.5.

- [0852] **제조예 39**
- [0853] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0854] 2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸 브로마이드 (1.22 g, 5.44 mmol)를 아세트니트릴 (24 mL) 중의 제조예 8의 산물 (1.46 g, 4.95 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.03 mL, 5.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 65 °C에서 12 시간 동안 교반하였고, 그때 MS 분석은 반응이 종결되었음을 나타내었다. 상기 반응 혼합물을 건조까지 농축한 다음 디클로로메탄 (10 mL) 첨가하였다. 트리플루오로아세트산을 상기 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였고, 이때 MS 분석은 반응이 종결되었음을 나타내었다. 다음으로 상기 혼합물을 반의 부피까지 농축하고 pH가 14로 조정될 때까지 1N 소듐 하이드록사이드를 용액에 첨가하였다. 유기상을 식염수로 세척한 다음, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 여과하였다. 여과물을 농축하여 1.6 g의 고체의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>20</sub>HbN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 에 대한 계산치 340.2; 실측치 340.
- [0855] **제조예 40**
- [0856] **5-[(R)-2-(5-아미노펜틸아미노)-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온**
- [0857] N-tert-부톡시카르보닐-1,5-디아미노펜탄 (1.04 g, 5.12 mmol)을 디메틸 설펡사이드 (2 mL) 중의 제조예 13의 산물 (1.00 g, 2.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 75 °C에서 12 시간 동안 교반하였고, 그때 LCMS 분석은 반응이 종결되었음을 나타내었다. 다음으로 상기 반응 혼합물 건조까지 진공 하에서 농축하였다. 다음으로 잔여물에 디클로로메탄 (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 약 3 시간 동안 교반하였고, 그때 LCMS 분석은 반응이 종결되었음을 나타내었다. 상기 용액을 반의 부피까지 농축하고 pH가 14로 조정될 때까지 1N 소듐 하이드록사이드를 첨가하였다. 유기상을 회수하고, 식염수로 세척하고, 마그네슘 설펡사이드 상에서 건조한 다음 농축하여 782 mg의 오일의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 에 대한 계산치 510.8; 실측치 510.
- [0858] **제조예 41**
- [0859] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]펜틸}-우레이도)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0860] 카르보닐 디이미다졸 (127 mg, 0.78 mmol)을 디메틸 포름아미드 (4 mL) 중의 제조예 39의 산물 (266 mg, 0.78 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 3 시간 후에, 제조예 40의 산물 (399 mg, 0.78 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였고, 그때 LCMS 분석은 반응의 종결을 결정하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (5 mL)로 2회 세척한 다음 식염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기상 마그네슘 설펡사이드 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 597 mg의 고체의 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>50</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si 에 대한 계산치 875.5; 실측치 875.
- [0861] **제조예 42**
- [0862] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]펜틸}-우레이도)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0863] 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.16 mL, 1.02 mmol)를 테트라하이드로푸란 (3.4 mL) 중의 제조예 41의 산물 (597 mg, 0.68 mmol)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 약 12 시간 동안 교반하였고, 그때 MS 분석에 의해 반응이 종결을 결정하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고 상기 혼합물을 1N 소듐 하이드록사이드 (5 mL), 식염수로 세척하고, 마그네슘 설펡사이드 상에서 건조하고 농축하여 417 mg의 고체의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 760.4; 실측치 760.
- [0864] **실시예 10**
- [0865] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸}-우레이도)에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0866] 에탄올 (3 mL) 중의 제조예 42의 산물 (417 mg, 0.55 mmol)의 용액을 약 10분 동안 질소로 세정하였다. 팔라듐

(활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(200 mg)을 첨가하고 상기 용액에 약 10분 동안 다시 질소를 흘려 주었다. 플라스크를 진공 세정한 다음 질소로 3회 충전하고 수소-충진된 풍선을 플라스크 상에 두었다. 상기 반응 혼합물을 수소 하에서 12 시간 동안 교반하였고, 그때 MS 분석에 의해 반응이 종결되었는지 결정하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하고 및 HPLC(60분에 걸쳐 10-35 %)에 의해 정제하여 146 mg의 분말의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z:  $[M + H]^+$  C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 671.4; 실측치 670. HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.6 분.

[0867] 실시예 11

[0868] 비페닐-2-일카르바산 1-[3-(3-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸}우레이도)프로필)피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트

[0869] 상기 제조예 39-42 및 실시예 10에 기재되어 있는 방법을 사용하고, 제조예 39에서 2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸 브로마이드를 3-tert-부톡시카르보닐아미노프로프-1-일 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z:  $[M + H]^+$  C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 685.4; 실측치 684. HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.6 분.

[0870] 제조예 43

[0871] 6-(2-브로모-(R)-1-tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸-2,2-디메틸-1,3-벤조디옥산

[0872] (a) 6-브로모-2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신

[0873] 2.0 L의 2,2-디메톡시프로판 중의 5-브로모-2-하이드록시벤질 알코올 (93 g, 0.46 mol, Sigma-Aldrich로부터 구입 가능)에 700mL의 아세톤, 이어서 아연 클로라이드 (170 g)를 첨가하였다. 18 시간 동안 교반한 후에, 수상이 염기성이 될 때까지 1.0 M 수용성 소듐 하이드록사이드를 첨가하였다. 슬러리에 디에틸 에테르 (1.5 L)를 첨가하고 유기상을 분리 깔대기로 옮겼다. 유기상을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여 오일의 표제 화합물을 얻었다.

[0874] (b) 6-아세틸-2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신

[0875] -78 °C에서 1.0 L의 THF 중의 상기 단계 (a)의 산물 (110 g, 0.46 mol)에 헥산 중의 236 mL (0.51 mol)의 2.14 M n-부틸리튬을 적가 깔대기를 통해 첨가하였다. 30 분 후에, N-메틸-N-메톡시 아세트아미드 (71 g, 0.69 mol, TCI로부터 구입가능)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 상기 반응 혼합물을 물로 억제시키고, 2.0 L의 1.0 M 수용성 포스페이트 버퍼(pH = 7.0)로 희석하고 디에틸 에테르로 1회 세척하였다. 디에틸 에테르 상을 식염수로 1회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여 밝은 오렌지색 오일을 얻었다. 상기 오일을 최소 부피의 에틸 아세테이트에 용해하고, 헥산으로 세척하여 결정질 고체의 표제 화합물을 얻었다.

[0876] (c) 6-브로모아세틸-2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신

[0877] -78°C에서 600 mL의 THF 중의 단계 (b)의 산물 (23.4 g, 0.113 mol)에 THF (Sigma-Aldrich) 중의 135 mL의 1.0 M 소듐 헥사메틸디실라잔을 첨가하였다. 1 시간 후에, 트리메틸실릴 클로라이드 (15.8 mL, 0.124 mol)를 첨가하였다. 다시 30 분 후에, 브롬 (5.82 mL, 0.113 mol)을 첨가하였다. 10 분 후에, 상기 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시킴으로써 상기 반응을 억제하고 500 mL의 5% 수용성NaHCO<sub>3</sub>와 미리 혼합된 500 mL의 5% 수용성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>에 부었다. 상을 분리하고 유기상을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여 오일의 표제 화합물을 얻었고, 이는 냉동실에서 저장하여 고화되었다.

[0878] (d) (R)-2-브로모-1-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)에탄올

[0879] 100 mL의 THF 중의 단계 (c)의 산물 (10 g, 35.1 mmol)에 제조예 13, 단계 (c)(1)의 고체 촉매 (0.97 g, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 -20 °C 내지 -10 °C로 냉각하고 50 mL THF로 희석된 BH<sub>3</sub>-THF (35 mL, 35 mmol)를 적가 깔대기를 통해 적가하였다. 첨가가 종료된 후에, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 30 분 후에, 50 mL의 메탄올을 서서히 첨가함으로써 상기 반응 혼합물을 억제한 다음 짙은 오일로 농축하였다. 상기 오일을 1:2 에틸 아세테이트/헥산 실리카겔로 용출되는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 배합하고 농축하여 회색이 도는 흰색의 고체의 표제 화합물을 얻었다.

[0880] (e) [(R)-2-브로모-1-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)에톡시]-tert-부틸디메틸실란

- [0881] 100 mL DMF 중에 용해된 단계 (d)의 산물 (10 g, 34.8 mmol) 및 이미다졸 (4.7 g, 69.7 mmol)에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (5.78 g, 38.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 200 mL의 포화 소듐 클로라이드 및 200 mL의 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성층을 200 mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 다음으로 유기상을 배합하고, 포화 소듐 클로라이드로 세척하고 (3 x 100 mL), MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 농축하였다. 상기 산물을 헥산 및 이어서 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 용출되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 배합하고 농축하여 오일의 표제 화합물을 얻었다.
- [0882] **제조예 44**
- [0883] **비페닐-2-일카르바산**  
**1-(9-[2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0884] 테트라하이드로푸란 (0.77 mL) 중의 제조예 43의 산물 (802 mg, 2.00 mmol) 및 소듐 이오디드 (300 mg, 2.00 mmol)를 15분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 제조예 11의 산물 (675 mg, 1.54 mmol) 및 소듐 비카보네이트 (388 mg, 4.62 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 물 (2 mL)을 첨가하였다. 다음으로 상기 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 2 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (798 mg, 1.05 mmol, 60% 수율). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>45</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si 에 대한 계산치 758.5; 실측치 758.6.
- [0885] **제조예 45**
- [0886] **비페닐-2-일카르바산 1-(9-[2-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0887] 주위 온도에서에서 트리에틸아민 트리아이드로플루오라이드 (342 μl, 2.10 mmol)을 디클로로메탄 (10.5 mL) 중의 제조예 44의 산물 (798 mg, 1.05 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 24 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (15 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 표제 화합물을 오일로서 분리하고 (659 mg, 1.02 mmol), 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 계산치 644.4; 실측치 644.8.
- [0888] **실시예 12**
- [0889] **비페닐-2-일카르바산 1-(9-[(R)-2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸페닐)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0890] 트리플루오로아세트산 (2.80 mL)을 THF/H<sub>2</sub>O (14 mL, 1:1) 중의 제조예 45의 산물 (600 mg, 0.93 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고 상기 반응 혼합물 2 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 농축하고 20% MeCN/H<sub>2</sub>O에 용해시킨 다음 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (200 mg, 2TFA 염). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.76; MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 에 대한 계산치 604.4; 실측치 604.8.
- [0891] **제조예 46**
- [0892] **1-[1-(9-벤질아미노노닐)피페리딘-4-일]-3-비페닐-2-일우레아**
- [0893] 주위 온도에서 N-벤질아민 (0.903 ml, 8.30 mmol)을 메탄올 (25 mL) 중의 제조예 4의 산물 (2.40 g, 5.52 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 교반하였다. 10 분 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (1.75 g, 8.30 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응의 진행은 HPLC 분석으로 확인하였다. 2 시간 후에 주위 온도에서, 상기 반응을 물 (5 mL)로 억제시킨 다음 반의 부피로 진공 농축하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (15 mL)으로 희석하고 1N 소듐 하이드록사이드 (2 x 10 mL)로 세척한 다음 식염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

- [0894] **제조예 47**
- [0895] **2-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)벤조산 메틸 에스테르**
- [0896] **(a) 2-벤질옥시-5-아세틸벤조산 메틸 에스테르**
- [0897] 환류 조건 및 질소 분위기 하에서 메틸 5-아세틸살리실레이트 (100 g, 0.515 mol)를 2L 플라스크 내의 아세토니트릴(1 L) 중에 용해시켰다. 포타슘 카보네이트 (213.5 g, 1.545 mol)을 조금씩 첨가하였다. 벤질 브로마이드 (67.4 mL, 0.566 mol)를 15분에 걸쳐 적가 깔대기를 이용하여 첨가하였다. 반응을 85 °C에서 9 시간 동안 가열한 다음 여과하고 아세토니트릴 (100 mL)로 린스하였다. 상기 용액을 감압 하에서 약 300 mL 부피로 농축하고 물 (1 L) 및 에틸 아세테이트(1 L) 사이에서 분배하였다. 유기상을 포화 소듐 클로라이드 (250 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트 (75 g)를 이용하여 건조한 다음, 여과하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 린하였다. 유기상을 농축하여 고체의 2-벤질옥시-5-아세틸벤조산 메틸 에스테르를 얻었다 (100% 수율).
- [0898] **(b) 2-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)벤조산 메틸 에스테르**
- [0899] 질소 분위기 하에서 상기 단계 (a)의 산물 (10.0 g, 35.2 mmol)을 500 mL 플라스크 내의 클로로포름 (250 mL) 중에 용해시켰다. 클로로포름 (50 mL) 중에 용해된 브롬 (1.63 mL, 31.7 mmol)을 적가 깔대기를 이용하여 30분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반한 다음 농축하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 온화하게 가열하면서 톨루엔 (150 mL)에 용해시키고, 이어서 에틸 에테르 (150 mL)를 첨가하여 결정질 고체의 표제 화합물을 얻었다 (55% 수율).
- [0900] **제조예 48**
- [0901] **5-[2-(벤질-{9-[4-(3-비페닐-2-일우레아도)피페리딘-1-일]노닐}아미노)아세틸]-2-벤질옥시벤조산 메틸 에스테르**
- [0902] 제조예 47의 산물 (371 mg, 1.00 mmol)을 디메틸 설펡사이드 (4.5 mL) 중의 제조예 46의 산물 (448 mg, 0.85 mmol)의 용액에 첨가하고 이어서 포타슘 카보네이트 (234 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40 °C에서 6 시간 동안 교반하였고, 그때 HPLC 분석에 의하면 제조예 46의 산물은 더 이상 관찰되지 않았다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각 및 여과한 다음, 에탄올 (4 mL)로 희석하였다. 소듐 보로하이드리드 (63 mg, 1.7 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 상기 반응을 주위 온도에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0.5 M 암모늄 클로라이드 (5 mL)로 억제시키고 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 배합된 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (10 mL)로 세척한 다음 식염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설펡사이드 상에서 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 실리카겔 상의 크로마토그래피 (클로로포름 중의 3% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0903] **제조예 49**
- [0904] **1-[1-(9-{벤질-[2-(4-벤질옥시-3-하이드록시메틸페닐)-2-하이드록시에틸]아미노}노닐)피페리딘-4-일]-3-비페닐-2-일우레아**
- [0905] 테트라하이드로푸란 (1.00 mL) 중의 제조예 48의 산물 (163mg, 0.20 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 리튬 알루미늄 하이드리드 (THF 중의 1.0 M; 0.50 mL, 0.50 mmol)를 상기 혼합물에 적가하였다. 1 시간 후에, 상기 반응 혼합물을 물(1 mL)로 억제시키고 에틸 아세테이트 (2 mL)로 희석하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, 마그네슘 설펡사이드 상에서 건조하고, 유기 추출물을 배합 및 농축하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0906] **실시예 13**
- [0907] **1-비페닐-2-일-3-(1-{9-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸페닐)에틸아미노]노닐}피페리딘-4-일)우레아 디하이드로클로라이드**
- [0908] 이소프로판올 (0.80 mL) 중의 제조예 49의 산물 (130 mg, 0.16 mmol)의 용액에 10분 동안 질소를 흘려 주고 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준)(60 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 질소로 세정한 다음 수소로 충전된 풍선을 상기 플라스크에 부착하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 교반하였다. 72 시간 후에, 상기 반응 혼합물을 여과 및 농축하고 잔여물을 예비 HPLC로 정제하였다. 생성된 표제 화합물의 디트리플루오로아세트산 염을 1N 염산 (5 mL)에 용해시키고 감압 하에서 동결 건조하여 그의 디하이드로클로라이드 염의 표제 화합물을 얻었다.
- [0909] **제조예 50**



- [0910] 5-[(R)-2-[(3-아미노메틸사이클로헥실메틸)아미노]-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-벤질옥시-1H-퀴놀린-2-온
- [0911] DMSO (3 mL) 중의 제조예 13의 산물 (1.46 g, 3 mmol) 및 1,3-사이클로헥산비스(메틸아민) (426 mg, 3 mmol)의 교반된 용액을 100 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각되도록 한 다음 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM 및 0.5% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (775 mg, 50% 수율). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 에 대한 계산치 550.3; 실측치 550.6.
- [0912] **제조예 51**
- [0913] **비페닐-2-일카르복산 1-{2-[(3-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸아미노]메틸)-사이클로헥실메틸]카르바모일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0914] DMF (1.68 mL) 중의 제조예 50의 산물 50 (552 mg, 1.01 mmol), 제조예 20의 산물 (309 mg, 0.84 mmol) 및 HATU (384 mg, 1.01 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (190 μL, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새도록 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (267 mg, 36% 수율). LCMS (10-70) R<sub>t</sub> = 5.04. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>53</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si 에 대한 계산치 900.5; 실측치 900.6.
- [0915] **제조예 52**
- [0916] **비페닐-2-일카르복산 1-{2-[(3-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]메틸)사이클로헥실메틸]카르바모일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0917] 디클로로메탄 (3 mL) 중의 제조예 51의 산물 (267 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (98 μL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (236 mg, 100% 수율). MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>47</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 786.4; 실측치 786.5.
- [0918] **실시예 14**
- [0919] **비페닐-2-일카르복산 1-{2-[(3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-사이클로헥실메틸]카르바모일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0920] 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(120 mg)을 에탄올 (3 mL) 중의 제조예 52의 산물 (236 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (27 mg, 2 TFA 염). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.76. MS m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 에 대한 계산치 696.4; 실측치 696.6.
- [0921] **제조예 53**
- [0922] **비페닐-2-일카르복산 1-{2-[(1R,3S)-3-아미노사이클로펜탄카르보닐]아미노]-에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0923] DMF (5 mL) 중의 제조예 39의 산물 (318 mg, 0.94 mmol), (1R,3S)-3-tert-부톡시카르보닐아미노사이클로펜탄카르복실산 (258 mg, 1.1 mmol) 및 HATU (428 mg, 1.1 mmol)의 교반된 용액을 DIPEA (245 μL, 1.09 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물 디클로로메탄 (20 mL)에 용해하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제한 다음 트리플루오로아세트산/DCM 혼합물(1 mL/5 mL)에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반

하였다. 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물물 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 1M 소듐 하이드록사이드 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 용매를 환원시켜 표제 화합물을 얻었다 (167 mg, 39% 수율).

[0924] **제조예 54**

[0925] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸 디메틸실란일옥시)에틸아미노]-사이클로펜탄카르보닐)아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**

[0926] DMSO (0.38 mL) 중의 제조예 53의 산물 (167 mg, 0.38 mmol) 및 제조예 13의 산물 (92 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 냉각하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석한 다음 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (343 mg, 100% 수율). LCMS (10-70)  $R_t = 4.97$ . MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{50}H_{63}N_5O_6Si$  에 대한 계산치 858.5; 실측치 858.8.

[0927] **제조예 55**

[0928] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시 에틸아미노]사이클로펜탄카르보닐)아미노)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르**

[0929] THF (2 mL) 중의 제조예 54의 산물 (343 mg, 0.4 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (130  $\mu$ L, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 다음 EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척한 다음 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하여 고체의 표제 화합물을 얻었다 (298 mg, 100% 수율). HPLC (10-70)  $R_t = 2.8$ . MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{44}H_{49}N_5O_6$  에 대한 계산치 744.4; 실측치 744.4.

[0930] **실시예 15**

[0931] **비페닐-2-일카르복산 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-사이클로펜탄카르보닐)아미노)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[0932] 에탄올 (3 mL) 중의 제조예 55의 산물 55 (236 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% (건조 기준))(120 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (3 mg, 2 TFA 염). HPLC (5-75)  $R_t = 2.18$ . MS m/z:  $[M + H]^+$   $C_{37}H_{45}N_5O_6$  에 대한 계산치 656.3; 실측치 656.2.

[0933] **제조예 56**

[0934] **4-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)-2-클로로페닐아민**

[0935] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 4-아미노메틸-2-클로로페닐아민 (940 mg, 6 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (1.44 g, 6.6 mmol)의 교반된 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였고, 그때 LCMS에 의해 반응의 종결을 결정하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (15 mL)로 세척하고 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 오렌지색 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (~100% 수율).

[0936] **제조예 57**

[0937] **N-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)-2-클로로페닐]아크릴아미드**

[0938] 디에틸 에테르 (35 mL) 및 1M 소듐 하이드록사이드 (35 mL)의 혼합물 중의 제조예 56의 산물 (1.54 g, 6.0 mmol)의 교반된 용액에 아크릴로일 클로라이드 (687  $\mu$ L, 8.45 mmol)를 적가하였다. 1 시간 후에, 유기상을 분리하고, 건조하고( $Na_2SO_4$ ) 감압 하에서 용매를 제거하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.8 g, 96% 수율).

[0939] **제조예 58**

- [0940] 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)-2-클로로페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르
- [0941] 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물 (12 mL, 1:1) 중의 제조예 8의 산물 (1.04 g, 3.5 mmol) 및 제조예 57의 산물 (1.19 g, 3.85 mmol)의 용액을 60 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각되도록 하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 물질 칼럼 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (2.00 g, 94% 수율).
- [0942] 제조예 59
- [0943] 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-아미노메틸-2-클로로페닐카르바모일)에틸]-피페리딘-4-일 에스테르
- [0944] 디클로로메탄 (24 mL) 및 TFA (8 mL) 중의 제조예 58의 산물 58 (2.00 g, 3.3 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 반응 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해하고 1 M 소듐 하이드록사이드 (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 오일성 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.46 g, 88% 수율).
- [0945] 제조예 60
- [0946] 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란 일옥시)에틸아미노]메틸)-2-클로로페닐카르바모일)-에틸]피페리딘-4-일 에스테르
- [0947] DMSO (1.39 mL) 중의 제조예 59의 산물 (1.41 g, 2.79 mmol) 및 제조예 13의 산물 (680 mg, 1.39 mmol)의 교반된 용액을 90 °C에서 8 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/클로로포름 (20 mL, 1/1)로 희석하고 유기상을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.12 g, 88% 수율). MS m/z M+H<sup>+</sup> = 914.9.
- [0948] 제조예 61
- [0949] 비페닐-2-일-카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]메틸)-2-클로로-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르
- [0950] 디클로로메탄 (12 mL) 중의 제조예 60의 산물 (1.12 g, 1.23 mmol)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N·3HF (401 μl, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하였다. 상기 혼합물을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하고 유기상을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (959 mg, 100% 수율). MS m/z M+H<sup>+</sup> = 800.5.
- [0951] 실시예 16
- [0952] 비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-클로로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트
- [0953] 에탄올 (12 mL) 중의 제조예 61의 산물 (959 mg, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (290 mg)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (67 mg, 2 TFA 염). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.76; MS m/z M+H<sup>+</sup> = 710.6.
- [0954] 제조예 62
- [0955] 2-클로로에탄설폰산 (5-tert-부톡시카르보닐아미노펜틸)아미드
- [0956] 0 °C에서 디클로로메탄 (22 mL) 중의 5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸아민 (1.00 g, 4.94 mmol) 및 트리에틸아민(689 μl, 4.94 mmol)의 교반된 용액에 2-클로로-1-에탄설폰일 클로라이드 (470 μl, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 다음 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (15 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (100% 수율), 이는

추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

- [0957] **제조예 63**
- [0958] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(5-tert-부톡시카르보닐아미노펜틸설파모일)-에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0959] 디클로로메탄 및 메탄올 (22 mL, 1:1) 중의 제조예 8의 산물 (1.33 g, 3.5 mmol) 및 제조예 62의 산물 (1.62 g, 4.94 mmol)의 용액을 60 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.6 g, 55%). MS m/z M+H<sup>+</sup> = 589.6.
- [0960] **제조예 64**
- [0961] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(5-아미노펜틸설파모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [0962] 제조예 63의 산물 (1.6 g, 2.72 mmol)을 디클로로메탄 (21 mL) 및 TFA (7 mL) 중에서 1 시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 반응 혼합물 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고 1 M 소듐 하이드록사이드 (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하에서 제거하여 오일성 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (1.19 g, 90% 수율).
- [0963] **제조예 65**
- [0964] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디메틸실란 일옥시)에틸아미노]펜틸설파모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0965] DMSO (0.92 mL) 중의 제조예 64의 산물 (917 mg, 1.88 mmol) 및 제조예 13의 산물 (460 mg, 0.94 mmol)의 교반된 용액을 90 °C에서 8 시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트/클로로포름 (20 mL, 1/1)로 희석하고 유기상을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 조 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (3-6% MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (500 mg, 60% 수율). MS m/z M+H<sup>+</sup> = 896.9.
- [0966] **제조예 66**
- [0967] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]펜틸설파모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르**
- [0968] 디클로로메탄 (5.6 mL) 중의 제조예 65의 산물 (500 mg, 0.56 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (183 μL, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반하고 디클로로메탄 (10 mL) 첨가하였다. 생성된 혼합물을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 황색 고체의 표제 중간체를 얻었다 (437 mg, 100% 수율). MS m/z M+H<sup>+</sup> = 782.8.
- [0969] **실시예 17**
- [0970] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸설파모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0971] 에탄올/메탄올 (5.6 mL, 1/1) 중의 제조예 66의 산물 (437 mg, 0.56 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (131 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물 수소 분위기 하에 두고 밤새도록 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 디트리플루오로아세트산 염인 표제 화합물을 얻었다 (71 mg). HPLC (10-70) R<sub>t</sub> = 2.59; MS m/z M+H<sup>+</sup> = 692.6.
- [0972] **제조예 67**
- [0973] **비페닐-2-일카르바산 1-(2-[(4-포르밀벤젠설포닐)메틸아미노]-에틸)피페리딘-4-일 에스테르**

- [0974] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 제조예 26의 산물 (350 mg, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (167  $\mu$ l, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 4-포르틸벤젠설포닐 클로라이드 (225 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후에, 실온에서, MS에 의해 상기 반응을 종결하고 상기 반응 혼합물을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 다음으로 유기상을 건조하고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 중간체를 얻었다 (323 mg, 62% 수율). MS  $m/z$   $M+H^+$  = 522.4.
- [0975] **제조예 68**
- [0976] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[4-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸]벤젠설포닐}-메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0977] 디클로로메탄 및 메탄올 (6.2 mL, 1/1) 중의 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 (293 mg, 0.74 mmol) 및 제조예 67의 산물의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (394 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였고, 그때 MS에 의해 상기 반응의 종결이 결정되었다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 농축 염산으로 산성화하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. MS  $m/z$   $M+H^+$  = 840.8.
- [0978] **실시예 18**
- [0979] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸]벤젠설포닐}메틸아미노]에틸}-피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0980] 1M 염산 (5 mL) 및 아세트니트릴 (5 mL) 중의 제조예 68의 산물 (520 mg, 0.62 mmol)의 교반된 용액을 60 °C에서 8 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 디트리플루오로아세트산 염의 표제 화합물을 얻었다 (220 mg). HPLC (10-70)  $R_t$  = 2.77; MS  $m/z$   $M+H^+$  = 726. 7.
- [0981] **제조예 69**
- [0982] **(3-아미노메틸페닐)메탄올 하이드로클로라이드**
- [0983] **(a) (3-tert-부톡시카르보닐메틸페닐)메탄올**
- [0984] 보란 디메틸 설페이트 (2.05 mL, 21.6 mmol)를 테트라하이드로푸란 (24 mL) 중의 3-(tert-부톡시카르보닐아미노메틸)벤조산 (1.81 g, 7.20 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 층을 분리하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트, 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 황색 오일의 표제 화합물을 얻었다 (1.71 g).
- [0985] **(b) (3-아미노메틸페닐)메탄올 하이드로클로라이드**
- [0986] 상기 단계 (a)의 산물 (1.71 g, 7.2 mmol)에 디옥산 (9 mL, 36 mmol) 중의 4 M 염산의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 디에틸 에테르 (50 mL)로 희석하고 여과하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다 (1.09g).
- [0987] **제조예 70**
- [0988] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(3-하이드록시메틸벤질)우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0989] N,N- 디메틸포름아미드 중의 제조예 35의 산물 (760 mg, 2.24 mmol)의 0.2 M 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (11 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (364 mg, 2.24 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 2.24 mmol)의 용액에 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 2.24 mmol) 및 제조예 69의 산물 (578 mg, 3.4 mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 건조까지 농축하고 잔여물 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 상기 용액을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x), 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (1.12 g). LCMS (2-90)  $R_t$  = 4.01 분; MS  $m/z$   $M+H$  = 503.5.

- [0990] **제조예 71**
- [0991] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(3-포르밀벤질)우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르**
- [0992] 디클로로메탄 (11.1 mL) 중의 제조예 70의 산물 (1.12 g, 2.23 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고 디이소프로필아민 (1.17 mL, 6.70 mmol) 및 디메틸 설펜사이드 (0.949 mL, 13.4 mmol)를 첨가하였다. 약 10 분 후에, 피리딘 설펜 트리옥사이드 복합체 (1.06 g, 6.70 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응을 물 (15 mL)로 억제시키고 유기층을 차가운 물로 세척하고 (3 x), 마그네슘 설펜이트 상에서 건조하고 농축하여 황색 크리슘(crisp)의 표제 화합물을 얻었다 (609 mg). LCMS (2-90)  $R_t = 4.13$  분; MS m/z M+H = 501.3.
- [0993] **제조예 72**
- [0994] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(3-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)벤질]우레이도]에틸}-피페리딘-4-일 에스테르**
- [0995] 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 (575 mg, 1.40 mmol)을 디클로로메탄 (6 mL) 중의 제조예 71의 산물 (609 mg, 1.2 mmol) 및 디이소프로필아민 (0.25 mL, 1.40 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 다음으로 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드(385 mg, 1.80 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응을 10% 수용성 염산 (5 mL)으로 억제시키고 층을 분리하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트, 포화 소듐 클로라이드로 세척하고, 마그네슘 설펜이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (1.1 g). HPLC (10-70)  $R_t = 3.55$  분; MS m/z M+H = 819.7.
- [0996] **실시예 19**
- [0997] **비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)벤질]우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [0998] 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (2.4 mL, 13.6 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 중의 제조예 72의 산물 (1.1 g, 1.36 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 건조까지 진공 농축하고 잔여물을 0.1 % TFA를 갖는 물 및 아세트니트릴의 1:1 혼합물에 용해시키고 상기 혼합물을 HPLC (60분에 걸쳐 5-35)에 의해 정제하여 디트리플루오로아세테이트 염의 표제 화합물을 얻었다 (296 mg, 99% 순도). MS m/z M+H = 705.6.
- [0999] **제조예 73**
- [1000] **비페닐-2-일카르바산 1-[(E)-3-(4-니트로페닐)알릴]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1001] 제조예 8의 산물 (2.96 g, 0.01 mol) 및 p-니트로신남알데히드 (1.77 g, 0.01 mol)를 50 mL의 디클로로메탄 중 2 시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 (6.33 g, 0.03 mol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응을 10 mL의 물로 억제시키고 상기 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하였다. 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x), 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 거품의 표제 화합물을 얻었다 (3.8 g, 80% 수율).
- [1002] **제조예 74**
- [1003] **비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-아미노페닐)프로필]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1004] 제조예 73의 산물 (2.5 g, 5.4 mmol)을 100 mL의 에탄올에 용해시키고 생성된 용액에 질소를 30 분 동안 흘려 주었다. 다음으로 질소를 제거하면서 탄소 상의 팔라듐 (2.5g; 50% w/w 물; 10% Pd; 1.1 mmol Pd)을 첨가하였다. 다음으로 수소가 더 이상 소비되지 않을 때까지 (~30 분) 상기 혼합물을 수소 하에 두었다 (50 psi). 다음으로 상기 혼합물에 질소를 흘려 주고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 상기 혼합물을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x), 식염수로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (2.08 g, 90% 수율). MS m/z M+H = 430.5.
- [1005] **제조예 75**
- [1006] **비페닐-2-일카르바산 1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일)-2-(tert-부틸디**

**메틸실란일옥시)에틸아미노]에틸}페닐아미노)-페닐]프로필}피페리딘-4-일 에스테르**

- [1007] 25 mL 부피의 원형 바닥 플라스크에 제조예 74의 산물 (400 mg, 0.8 mmol); 8-벤질옥시-5-[(R)-2-[2-(4-브로모페닐)에틸아미노]-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-1H-퀴놀린-2-온 (769 mg, 1.2 mmol); 트리스(디메틸리덴 아세톤)디팔라듐(0) (73 mg, 0.08 mmol, 20% Pd); 및 2-(디사이클로헥실포스포노)비페닐 (84 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 질소를 흘려 준 다음 건조한 가스가 제거된 톨루엔 (8 mL, 0.1 M)을 첨가하고 생성된 혼합물을 70 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 다음으로 소듐 tert-부톡사이드 (382 mg, 4.0 mmol)를 첨가하고 온도를 4시간 동안 95 °C로 상승시켰고, 그때 LCMS는 제조예 74의 산물의 완전 소비 및 큰 산물 피크 (M+H = 956.7)를 나타내었다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다.
- [1008] 상기 혼합물을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x), 식염수로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻었고 (1.5g), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1009] **제조예 76**
- [1010] **비페닐-2-일카르바산 1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-5-일)-2-하이드록시]에틸아미노]에틸}페닐아미노)페닐]프로필}피페리딘-4-일 에스테르**
- [1011] 제조예 75의 산물을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고 트리에틸아민 트리아이드로플루오라이드 (10 eq.)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새도록 교반한 다음 디클로로메탄으로 희석하고 유기상을 포화 소듐 비카보네이트 (2 x), 식염수로 세척하고, 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축하여 1.3 g의 조 산물을 얻었다. 상기 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM, 50% 메탄올까지 증가시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었고 (300 mg, 약 75% 순도), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1012] **실시예 20**
- [1013] **비페닐-2-일카르바산 1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)페닐]프로필}피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**
- [1014] 제조예 76의 산물 (300 mg)을 10 mL의 에탄올에 용해시키고 상기 혼합물에 질소를 15 분 동안 흘려 주었다. 가스를 제거하면서 탄소 상의 팔라듐 (10% Pd, 50% w/w 물, 0.2 eq. Pd)을 첨가하였다. 다음으로 생성된 혼합물을 2시간 동안 수소의 1 atm 하에 두었고, 그때 상기 반응은 LCMS에 의해 종결되었다. 다음으로 용액에 15분 동안 질소를 흘려 주고 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 생성된 잔여물을 예비 HPLC로 정제하여 디트리플루오로아세테이트 염의 표제 화합물을 얻었다 (59 mg, > 95% 순도). MS m/z M+H = 752.8.
- [1015] **제조예 77**
- [1016] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-플루오로-3-(4-하이드록시메틸피페리딘-1-일메틸)-벤질]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1017] 제조예 8의 산물 (500 mg, 1.69 mmol), 2,6-비스(브로모메틸)-1-플루오로벤젠 (476 mg, 1.69 mmol), 피페리딘-4-일메탄올 (195 mg, 1.69 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (466 mg, 3.37 mmol)를 아세트니트릴 (5 mL) 중에 현탁시키고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 디클로로메탄/물에 용해시켰다. 층을 분리하고 유기상을 물 (2 x), 식염수로 세척하고, 건조하고(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조 물질을 3% 메탄올/클로로포름으로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 거품의 표제 화합물을 얻었다 (282 mg). MS m/z M+H = 532.3.
- [1018] **제조예 78**
- [1019] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-플루오로-3-(4-포르밀피페리딘-1-일메틸)벤질]-피페리딘-4-일 에스테르**
- [1020] 제조예 77의 산물 (282 mg, 0.53 mmol)을 디클로로메탄에 용해시키고 상기 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (280 μl, 1.6 mmol) 및 디메틸 설폭사이드(115 μl, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소 하에서 -15 °C로 냉각시키고 피리딘 설페 트리옥사이드 복합체 (255 mg, 1.6 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물 40 분 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응을 물로 억제시키고 층을 분리하였다. 유기상을 수용성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1M x 3), 식염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 거품의 표제 화합물을 얻었다 (253 mg). MS m/z M+H = 530.4.
- [1021] **실시예 21**
- [1022] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-플루오로-3-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-**

**일)에틸아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸)벤질]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[1023] 제조예 78의 산물 (253 mg, 0.48 mmol)을 디클로로메탄 및 메탄올의 1:1 혼합물 (6 mL)에 용해시키고 상기 혼합물에 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트 (228 mg, 0.58 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (317 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 18 시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔여물을 아세트니트릴 및 수용성 6 N 염산의 2:3 혼합물에 용해시키고 상기 혼합물을 55 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 물/아세트니트릴/트리플루오로아세트산(1:1:0.005)에 용해시키고 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다 (175 mg). MS m/z M+H = 734.5.

[1024] **제조예 79**

[1025] **2-[4-(3-브로모프로폭시)페닐]에탄올**

[1026] 아세트니트릴 (62.0 mL) 중의 4-하이드록시펜에틸 알코올 (4.37 g, 31.0 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (6.55 g, 47.0 mmol)의 용액에 1,3-디브로모프로판(31.0 mL, 316 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C에서 12 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하고, 여과 및 진공 농축하였다. 생성된 오일을 헥산 및 에틸 아세테이트의 4:1 혼합물을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다 (6.21 g).

[1027] **제조예 80**

[1028] **비페닐-2-일카르바산 1-{3-[4-(2-하이드록시에틸)페녹시]프로필}피페리딘-4-일 에스테르**

[1029] 아세트니트릴 (21.5 mL) 중의 제조예 79의 산물 (1.11 g, 4.30 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.90 mL, 5.10 mmol)의 용액에 제조예 8의 산물 (1.27 g, 4.30 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 포화 소듐 비카보네이트 (25 mL), 포화 소듐 클로라이드 (25 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (1.98 g, 85% 순도). MS m/z M+H = 475.5.

[1030] **제조예 81**

[1031] **비페닐-2-일카르바산 1-{3-[4-(2-옥소에틸)페녹시]프로필}피페리딘-4-일 에스테르**

[1032] 제조예 80의 산물 (723 mg, 1.53 mmol) 및 디클로로메탄 (75 mL)의 용액을 약 5 °C로 냉각시키고 디이소프로필에틸아민 (798 mL, 4.58 mmol) 및 디메틸 설펝사이드 (649 mL, 9.15 mmol)를 첨가하였다. 다음으로 피리딘 설펝 트리옥사이드 (728 mg, 4.58 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 5 °C에서 45 분 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고 포화 소듐 비카보네이트 (25 mL), 포화 소듐 클로라이드 (25 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (604 mg). MS m/z M+H = 473.4.

[1033] **제조예 82**

[1034] **비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}-페녹시)프로필]피페리딘-4-일 에스테르**

[1035] 제조예 81의 산물 (604 mg, 1.28 mmol)을 메탄올 (6.4 mL)에 용해시키고 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 (605 mg, 1.53 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.27 mL, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 다음으로 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (405 mg, 1.91 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 건조까지 농축하고 및 잔여물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 상기 용액을 포화 소듐 비카보네이트 (25 mL), 포화 소듐 클로라이드 (25 mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (704 mg). MS m/z M+H = 791.8.

[1036] **실시예 22**

[1037] **비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페녹시)프로필]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트**

[1038] 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (1.5 mL, 8.87 mmol)를 디클로로메탄 (4.5 mL) 중의 제조예 82의 산물



(702 mg, 0.89 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 혼합물을 진공 농축하고 HPLC (90 분에 걸쳐 2-35)에 의해 정제하여 백색 분말의 표제 화합물을 얻었다 (92 mg). MS m/z M+H = 677.4.

[1039] **제조예 83**

[1040] **메틸 4-요오드페닐아세테이트**

[1041] MeOH (200 mL) 중의 4-요오드페닐아세트산 (5.0 g, 19.1 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 (10 mL) 중의 4N 염산을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 24 시간 동안 실온에서 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (5.17 g, 98% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

[1042] **제조예 84**

[1043] **메틸[4-(4-하이드록시부트-1-이닐)페닐]아세테이트**

[1044] 디에틸아민 (100 mL) 중의 제조예 83의 산물 (4.5 g, 16.3 mmol)의 교반된 용액에 부트-3-인-1-올 (1.9 mL, 32.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mg, 1.63 mmol) 및 CuI (154 mg, 0.815 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 및 잔여물을 디에틸 에테르 (200 mL)에 용해시키고 상기 용액을 여과하여 염을 제거하였다. 다음으로 용매를 감압 하에서 제거하고 조 산물을 실리카겔 크로마토그래피 (60 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 중간체를 얻었다 (3.03 g, 91% 수율).

[1045] **제조예 85**

[1046] **메틸 [4-(4-하이드록시부틸)페닐]아세테이트**

[1047] 메탄올(50 mL) 중의 제조예 84의 산물 (2.8 g, 12.8 mmol)의 교반된 용액에 질소를 흘려준 다음 10% 탄소 상의 팔라듐 (400 mg, 20% wt/wt)을 첨가하였다. 다음으로 대안적으로 반응 플라스크를 진공하에 두고 주기 동안에 수소를 공급해 주고 수소 하에서 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 질소를 흘려준 다음 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (2.75 g, 97% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

[1048] **제조예 86**

[1049] **메틸(4-{4-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]부틸}페닐)아세테이트**

[1050] **(a) 메틸(4-[4-(톨루엔-4-설폰일옥시)부틸]페닐)아세테이트**

[1051] THF (100 mL) 중의 제조예 85의 산물 (2.6 g, 12.5 mmol)의 교반된 용액에 DABCO (2.6 g, 25.0 mmol)을 첨가한 다음 p-톨루엔설폰일 클로라이드 (2.44 g, 13.75 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 23 시간 동안 교반한 다음 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시켰다. 다음으로 유기상을 물 (2 X 100 mL), 1N 염산 (100 mL), 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

[1052] **(b) 메틸(4-{4-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]부틸}페닐)아세테이트**

[1053] 단계 (a)의 조 산물에 DMF (50 mL), 디이소프로필에틸아민 (3.0 mL, 17.3 mmol) 및 제조예 8의 산물 (2.4 g, 8.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (3.5 g, 86.3% 수율). MS w/z 501.6 (MH<sup>+</sup>), R<sub>f</sub> 4.89 분 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).

[1054] **제조예 87**

[1055] **비페닐-2-일카르바산 1-{4-[4-(2-하이드록시에틸)페닐]부틸}피페리딘-4-일 에스테르**

[1056] THF (100 mL) 중의 제조예 86의 산물 (2.0 g, 4.0 mmol)의 교반된 용액에 DIBAL (24 mL, 24 mmol, THF 중의 1.0 M)을 첨가하였다. 첨가를 종료한 후에, 상기 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 다음 메탄올을 천천히 첨가하여 억제하였다 (가스 방출이 정지할 때까지). 다음으로 상기 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 수용성 1N 소듐 하이드록사이드 (200 mL)를 첨가하였다. 유기상을 분리하고 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제

화합물을 얻었고 (1.3 g, 69% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다. MS m/z 473.4 (MH<sup>+</sup>), R<sub>f</sub> 4.53 분 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).

- [1057] **실시예 23**
- [1058] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1059] 디클로로메탄 (25 mL) 중의 제조예 87의 산물 (500 mg, 1.06 mmol)의 교반된 용액에 디메틸 설펡사이드 (0.60 mL, 10.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.921 mL, 5.3 mmol)을 첨가하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 -10 °C로 냉각하고 피리딘 설펡 트리옥사이드 (842 mg, 5.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 물 (100 mL)을 첨가하여 역제시켰다. 상기 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음 유기상을 제거하고 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 여과하였다.
- [1060] 상기 여과물에 메탄올 (25 mL), 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트 (419 mg, 1.06 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (468 mg, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음 축합하고, 생성된 혼합물에 아세트니트릴 및 수용성 4N 염산의 1:1 혼합물 (20 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50 °C에서 17 시간 동안 가열한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물에 아세트산 및 물의 1: 1 혼합물 (8.0 mL)을 첨가하고 상기 혼합물에 대해 역상 실리카겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여 (구배 용출, 10-50% ACN/H<sub>2</sub>O) 표제 화합물을 얻었다 (67 mg, 3 단계에 걸쳐 7% 수율). MS m/z (MH<sup>+</sup>) 675.5; R<sub>f</sub> 3.07 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).
- [1061] **제조예 88**
- [1062] **에틸 3-[5-(2-에톡시카르보닐비닐)티오펜-2-일]아크릴레이트**
- [1063] THF (200 mL) 중의 소듐 하이드리드 (2.1 g, 53 mmol, 미네랄 오일 중의 60%)의 교반된 용액에 트리에틸포스포노아세테이트 (10 mL, 50 mmol)를 천천히 첨가하였다. 수소 가스 방출이 관측되었고 가스 방출이 정지할 때까지 (약 30 분) 상기 반응을 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 2,5-티오펜디카르복스알데히드 (3 g, 21 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물 1 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시켰다. 유기상을 물 (100 mL), 수용성 1N 염산 (100 mL), 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (5.8 g, 98% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1064] **제조예 89**
- [1065] **에틸 3-[5-(2-에톡시카르보닐에틸)티오펜-2-일]프로피오네이트**
- [1066] 메탄올 (200 mL) 중의 제조예 88의 산물 (5.8 g, 21 mmol)의 교반된 용액에 질소를 흘려 주고 10% 탄소 상의 팔라듐 (576 mg, 10% wt/wt)을 첨가하였다. 대안적으로 반응 플라스크를 진공하에 두고 3 주기 동안 수소를 흘려 준 다음 상기 반응 혼합물을 수소 하에서 1시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 혼합물에 질소를 흘려 주고, 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (5.8 g, 99% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1067] **제조예 90**
- [1068] **3-[5-(3-하이드록시프로필)티오펜-2-일]프로판-1-올**
- [1069] -78 °C에서 THF (300 mL) 중의 DIBAL (88 mL, 88 mmol, 사이클로헥산 중의 1.0M)의 교반된 용액에 제조예 89의 산물 (5.0 g, 17.6 mmol)을 적가하였다. 첨가를 종료한 후에, 상기 반응 혼합물을 실온으로 30 분에 걸쳐 가온한 다음 수용성 1N 염산 (200 mL)을 천천히 첨가하여 역제시켰다. 디클로로메탄 (400 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄(4 x 100 mL)으로 세척하고 배합된 유기상을 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고 (3.0 g, 85% 수율), 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1070] **제조예 91**

- [1071] **비페닐-2-일카르복산 1-[3-[5-(3-하이드록시프로필)티오펜-2-일]프로필]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1072] **(a)톨루엔-4-설펜산 3-[5-(3-하이드록시프로필)티오펜-2-일]프로필 에스테르**
- [1073] THF (20 mL) 중의 제조예 90의 산물 (423 mg, 2.1 mmol)의 교반된 용액에 DABCO (420 mg, 4.2 mmol) 및 p-톨루엔설펜산 클로라이드 (442 mg, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시켰다. 유기상을 물 (2 x 100 mL), 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1074] **(b) 비페닐-2-일카르복산 1-[3-[5-(3-하이드록시프로필)티오펜-2-일]프로필]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1075] 단계 (a)의 산물에 아세트니트릴 (20 mL), 디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.8 mmol) 및 제조예 8의 산물 (626 mg, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C까지 20 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM with 0.6% NH<sub>3</sub> (aq))로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (450 mg, 44% 수율). MS m/z (MH<sup>+</sup>) 479.6; R<sub>f</sub> 4.15 분 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).
- [1076] **제조예 92**
- [1077] **비페닐-2-일카르복산 1-[3-(5-(3-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필)티오펜-2-일]프로필-피페리딘-4-일 에스테르**
- [1078] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 제조예 91의 산물 (450 mg, 0.94 mmol)의 교반된 용액에 디메틸 설펜사이드 (0.21 mL, 3.7 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.65 mL, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 -10 °C로 냉각하고 피리딘 설펜 트리옥사이드 (444 mg, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 다음 물 (100 mL)을 첨가하여 역제시켰다. 상기 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음 유기상을 제거하고 수용성 포화 소듐 클로라이드 용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 여과하였다.
- [1079] 상기 여과물에 메탄올 (20 mL), 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트 (368 mg, 0.93 mmol)를 첨가한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (412 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물 19 시간 동안 교반한 다음 상기 혼합물을 응축하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다. MS m/z (MH<sup>+</sup>) 795.8; R<sub>f</sub> 4.93 분 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).
- [1080] **실시예 24**
- [1081] **비페닐-2-일카르복산 1-[3-(5-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필}티오펜-2-일)프로필]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1082] 제조예 92의 조 산물에 아세트니트릴 및 수용성 4 N 염산의 1:1 혼합물 (25 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50 °C에서 17 시간 동안 가열한 다음 용매를 감압 하에서 제거하였다. 상기 잔여물에 아세트산 및 물의 1:1 혼합물 (8.0 mL)을 첨가하고 상기 혼합물에 대해 역상 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (구배 용출, 10-50% ACN/H<sub>2</sub>O)를 수행하여 표제 화합물을 얻었다 (135 mg, 3 단계 동안 16 % 수율). MS m/z (MH<sup>+</sup>) 681.5; 3.03 (10-70% ACN:H<sub>2</sub>O, 역상 HPLC).
- [1083] **제조예 93**
- [1084] **메틸 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조에이트**
- [1085] 0 °C에서 톨루엔 (9 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물 중의 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 (1.008 g, 5.0 mmol)의 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중의 2.0 M, 3.0 mL, 6.0 mmol)을 적가하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물의 밝은 황색이 없어질 때까지 아세트산을 첨가하여 과량의 (트리메틸실릴)디아조메탄을 역제시켰다. 다음으로 상기 혼합물을 진공 농축하여 회색이 도는 흰색의 고체의 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1086] **제조예 94**
- [1087] **메틸 4-아크릴로일아미노-5-클로로-2-메톡시벤조에이트**

- [1088] 제조예 93의 조 산물에 디클로로메탄 (10 mL, 0.5 M) 및 트리에틸아민 (2.1 mL, 15 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 냉각하고 아크릴로일 클로라이드 (812  $\mu$ L, 10 mmol)를 교반하면서 적가하였다. 2 시간 후에, 0 °C에서 메탄올 (약 2 mL)을 첨가함으로써 상기 반응을 억제시키고 생성된 혼합물 실온에서 15 분 동안 교반한 다음 진공 농축하였다. 잔여물에 디클로로메탄 (30 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 완전히 혼합하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄 (20 mL)으로 추출하였다.
- [1089] 유기상들을 배합, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 용매를 진공 하에서 제거하여 갈색 거품성 고체의 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.
- [1090] **제조예 95**
- [1091] **메틸 4-{3-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)피페리딘-1-일]프로피온일아미노}-5-클로로-2-메톡시벤조에이트**
- [1092] 제조예 94의 조 산물에 제조예 8의 산물 8 (1.33 g, 4.5 mmol) 및 THF (22.5 mL) 및 메탄올 (2.5 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50 °C 16 시간 동안 교반하면서 가열한 다음 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔여물에 대해 크로마토그래피 (실리카겔; EtOAc)를 수행하여 회색이 도는 흰색의 거품성 고체의 표제 화합물을 얻었다 (0.82 g;  $R_f$  = 0.4, 3 단계에 걸쳐 29% 수율). MS m/z 566.4 (M+H,  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_6$  에 대한 예상치 565.20).
- [1093] **제조예 96**
- [1094] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-클로로-4-하이드록시메틸-5-메톡시-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1095] 0 °C에서 THF (4.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL)의 혼합물 중의 제조예 95의 산물 (0.82 mg, 1.45 mmol)의 용액에 리튬 보로하이드리드 (32 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 41 시간 동안 교반하였다. 다음으로 0 °C에서 더 이상 거품이 관측되지 않을 때까지 1N 수용성 염산을 첨가함으로써 상기 반응을 억제시키고 상기 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 및 잔여물을 아세토니트릴 (약 2 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 예비-RP-HPLC (구배: 물 중의 2 내지 50% 아세토니트릴 with 0.05% TFA)로 정제하였다. 적절한 분획들을 회수 및 배합하고 감압 하에서 동결 건조하여 트리플루오로아세테이트 염의 표제 화합물을 얻었다. 상기 염을 이소프로필 아세테이트 (10 mL) 및 1N 수용성 소듐 하이드록사이드 (10 mL)로 처리하고 유기상을 회수, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 용매를 진공 하에서 제거하여 백색 거품성 고체의 표제 화합물을 얻었다 (161 mg, 21% 수율). MS m/z 538.4 (M+H,  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_5$  에 대한 예상치 537.20).
- [1096] **제조예 97**
- [1097] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-클로로-4-포르밀-5-메톡시페닐카르바모일)-에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1098] 디클로로메탄 (3 mL) 중의 제조예 96의 산물 (161 mg, 0.3 mmol)의 용액에 디메틸 설폭사이드 (213  $\mu$ L, 3.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (261  $\mu$ L, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 -20 °C로 냉각하고 설피 트리옥사이드 피리딘 복합체 (238 mg, 1.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 30 분 후에, 물 (약 3 mL)을 첨가함으로써 상기 반응 혼합물을 억제시켰다. 층을 분리하고 및 유기상을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 여과하고 용매를 진공 하에서 제거하여 밝은 황색 고체의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z 536.3 (M+H,  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$  에 대한 예상치 535.19).
- [1099] **제조예 98**
- [1100] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-2-클로로-5-메톡시-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르**
- [1101] 디클로로메탄 (0.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL)의 혼합물 중의 제조예 97의 산물에 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트 (124.1 mg, 3.1 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (190.7 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (약 0.2 mL)을 첨가함으로써 상기 반응을 억제하고 상기 혼합물을 진공 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다. MS m/z 854.5 (M+H,  $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{Si}$  에 대한 예상치 853.36).
- [1102] **실시예 25**

[1103] 비페닐-2-일카르바산

1-[2-(2-클로로-4-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-5-메톡시페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르 디트리플루오로아세테이트

[1104] 디클로로메탄 (1.0 mL, 0.3 M) 중의 제조예 98의 산물의 현탁액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (245  $\mu$ l, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 45 시간 동안 교반한 다음 상기 혼합물을 진공 농축하였다. 잔여물을 DMF (0.5 mL), 아세트니트릴/물 (1:1, with 0.1% TFA, 0.6 mL), TFA (0.3 mL) 및 아세트니트릴 (약 1 mL)의 혼합물에 용해시키고 상기 혼합물을 예비-RP-HPLC (구배: 물 중의 2 내지 50% 아세트니트릴 with 0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 회수 및 배합하고 감압 하에서 동결 건조하여 회색이 도는 흰색의 고체의 표제 화합물을 얻었다 (100 mg, 34% 수율, HPLC에 의해 98.7% 순도). MS m/z 740.5 (M+H, C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 에 대한 예상치 739.28).

[1105] 상기에서 설명한 방법들 및 적절한 출발 물질들을 이용하여, 하기의 화합물들을 제조하였다.

[1106]

실시예	화합물	MS
26	비페닐-2-일카르바산 1-{7-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]헵틸}피페리딘-4-일 에스테르	613.5
27	비페닐-2-일카르바산 1-{8-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]옥틸}피페리딘-4-일 에스테르	627.5
28	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	705.3
29	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}피페리딘-1-일)-3-옥소프로필]피페리딘-4-일 에스테르	682.4
30	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(4-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-사이클로헥산카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	682.7
31	비페닐-2-일카르바산 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]-사이클로헥탄카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	630.2
32	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-{5-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]헵틸}우레이도)에틸}피페리딘-4-일 에스테르	647.5
33	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)에틸}피페리딘-4-일 에스테르	662.5
34	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(3-{5-[2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]헵틸}우레이도)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	661.3
35	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}피페리딘-1-카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	697.5
36	비페닐-2-일카르바산 1-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}-페닐아미노)벤질]피페리딘-4-일 에스테르	724.5
37	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤질카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.3
38	3-[4-(3-비페닐-2-일-우레이도)피페리딘-1-일]-N-(4-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)페닐)프로피온아미드	675.5
39	비페닐-2-일카르바산 1-2-[(6-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}피리딘-2-일메틸)카르바모일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	691.5
40	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-사이클로헥실카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	682.7
41	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-사이클로헥실카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	682.7
42	비페닐-2-일카르바산 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-사이클로헥탄카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	654.8

[1107]

실시예	화합물	MS
43	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(3-[[R]-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤조일)메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	690.4

44	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-사이클로헥산카르보닐)메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	696.5
45	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{[2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	NA
46	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{(S)-1-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.7
47	비페닐-2-일카르밤산 1-{(R)-1-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.7
48	비페닐-2-일카르밤산 1-((S)-1-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜타노일}피롤리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일 에스테르	682.7
49	비페닐-2-일카르밤산 1-[(S)-1-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤조일)피롤리딘-2-일메틸]피페리딘-4-일 에스테르	716.8
50	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시-에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	652.6
51	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{(R)-1-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시-에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	666.5
52	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-클로로-3-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	710.5
53	N-(2-[4-(3-비페닐-2-일-우레이도)-피페리딘-1-일]에틸)-4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}벤즈아미드	675.5
54	1-비페닐-2-일-3-{1-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}피페리딘-1-일)-3-옥소-프로필]피페리딘-4-일}우레아	681.7
55	3-[4-(3-비페닐-2-일-우레이도)피페리딘-1-일]-N-(3-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤질)프로피온아미드	689.5
56	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-플루오로-3-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤질)피페리딘-4-일 에스테르	637.5
57	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(3-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-4-메틸-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.4
58	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2-클로로-5-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	710.6

[1108]

실시예	화합물	MS
59	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2,6-디클로로-4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	745.2
60	비페닐-2-일카르밤산 1-[1-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}벤조일)-피페리딘-4-일메틸]피페리딘-4-일 에스테르	730.8
61	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시-에틸아미노]메틸}-벤조일아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	652.5
62	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[에틸-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐)카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	704.5
63	비페닐-2-일카르밤산 1-(3-{4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]피페리딘-1-일}-3-옥소-프로필)피페리딘-4-일 에스테르	NA
64	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.3
65	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[(5-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-티오펜-2-카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	682.5
66	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-3-니트로-벤조일)메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	735.7
67	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시-에틸아미노]메틸}-사이클로헥실카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	658.8
68	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-({4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]사이클로헥산카르보닐}-메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	682.7

69	비페닐-2-일카르바산 1-(2-플루오로-3-{4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]피페리딘-1-일메틸}벤질)피페리딘-4-일 에스테르	720.5
70	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[(6-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}피리딘-3-카르보닐)아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	677.5
71	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}피페리딘-1-일)-프로필]피페리딘-4-일 에스테르	654.5
72	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시-에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	666.5
73	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)벤질]피페리딘-4-일 에스테르	690.3
74	비페닐-2-일카르바산 1-[2-플루오로-3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}피페리딘-1-일메틸)벤질]피페리딘-4-일 에스테르	748.5

[1109]

실시예	화합물	MS
75	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	676.4
76	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(3-클로로-4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	710.2
77	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-2-트리플루오로메톡시-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	769.2
78	비페닐-2-일카르바산 1-{3-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)페닐]프로필}피페리딘-4-일 에스테르	752.6
79	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(S)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)벤질]피페리딘-4-일 에스테르	NA
80	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-2-요오드-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	802.1
81	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-클로로-4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-6-메틸페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	724.2
82	비페닐-2-일카르바산 1-(2-{5-[2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸카르바모일)에틸}-피페리딘-4-일 에스테르	656.5
83	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-브로모-4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	756.2
84	비페닐-2-일카르바산 1-{3-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)-페닐]프로필}피페리딘-4-일 에스테르	752.8
85	비페닐-2-일카르바산 1-[2-플루오로-3-(4-(3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필)피페리딘-1-일메틸)벤질]피페리딘-4-일 에스테르	762.8
86	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-2-메톡시-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	706.3
87	비페닐-2-일카르바산 1-[5-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)펜틸]피페리딘-4-일 에스테르	704.3
88	비페닐-2-일카르바산 1-(2-[1-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)-피페리딘-4-일]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	730.8
89	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-1-메틸-에틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	704.4
90	비페닐-2-일카르바산 1-(2-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)사이클로헥실]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	744.4

[1110]

실시예	화합물	MS
91	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2-플루오로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	694.3
92	비페닐-2-일카르바산 1-[2-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)페닐]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	738.8
93	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2,5-디플루오로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	712.3
94	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}-벤조일아미노)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.3
95	비페닐-2-일카르바산 1-[6-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}피페리딘-1-일메틸]피리딘-2-일메틸]피페리딘-4-일 에스테르	717.5
96	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}-나프탈렌-1-일카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	740.6
97	비페닐-2-일카르바산 1-[2-[1-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤조일)피페리딘-4-일]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	744.4
98	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로피온일아미노}페닐)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	704.2
99	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페녹시)-프로필]피페리딘-4-일 에스테르	663.7
100	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	673.7
101	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로피온일아미노}사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	696.4
102	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜타노일아미노}사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	724.4
103	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-헥사노일아미노}사이클로헥실)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	738.4
104	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(1-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}m프로피온일}피페리딘-4-일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르}	682.4
105	비페닐-2-일카르바산 1-[2-[3-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐)우레이도]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	691.7
106	비페닐-2-일카르바산 1-[2-[(2-{4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}사이클로헥실)-에틸]메틸아미노]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	682.7

[1111]

실시예	화합물	MS
107	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	748.2
108	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(S-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-2,6-디요오드-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	928.0
109	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(1-{4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-부틸}에틸]피페리딘-4-일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	696.4
110	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(1-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜타노일}에틸]피페리딘-4-일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	710.4
111	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(1-{6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]-헥사노일}에틸]피페리딘-4-일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	724.4
112	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤질카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.5
113	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시에틸아미노]메틸}-벤질카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	666.5
114	비페닐-2-일카르바산 1-[2-[3-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸)-벤질]우레이도]에틸]피페리딘-4-일 에스테르	705.6



115	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[3-(4-{{(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)}-2-하이드록시에틸아미노}메틸}벤질)-우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	681.7
116	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-2-메틸-페닐카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.4
117	비페닐-2-일카르밤산 1-{4-[2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}피페리딘-1-일)에틸]페녹시}프로필}-피페리딘-4-일 에스테르	774.4
118	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(3-{2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에틸}-벤질카르바모일)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	690.4
119	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	649.5
120	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{{2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸}메틸아미노}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	720.4
121	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{{2-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸}메틸아미노}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	720.4
122	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}푸란-2-카르보닐}메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	680.3

[1112]

실시예	화합물	MS
123	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-티오펜-2-카르보닐}메틸아미노]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	696.2
124	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-{2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에톡시}페녹시)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	679.3
125	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-벤조일아미노)사이클로헥실]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	758.4
126	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노]사이클로헥실}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	788.4
127	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노]사이클로헥실}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	788.4
128	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노]사이클로헥실}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	788.4
129	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}푸란-2-카르보닐]아미노]사이클로헥실}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	748.4
130	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-티오펜-2-카르보닐]아미노]사이클로헥실}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	764.4
131	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{1-[2-(2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸]피페리딘-4-일}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	774.4
132	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{1-[2-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸]피페리딘-4-일}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	774.4
133	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{1-[2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸]피페리딘-4-일}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	774.4
134	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[1-(5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}푸란-2-카르보닐)피페리딘-4-일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	734.4
135	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[1-(5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-티오펜-2-카르보닐)피페리딘-4-일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	750.2

136	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-벤조일아미노}페닐}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	752.4
137	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-벤조일아미노}페닐}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	752.4
138	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노}페닐}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	782.4

[1113]

실시예	화합물	MS
139	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노}페닐}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	782.4
140	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[2-(4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)아세틸아미노}페닐}에틸)-피페리딘-4-일 에스테르	782.4
141	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}푸란-2-카르보닐}아미노}페닐}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	742.4
142	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{4-[5-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-티오펜-2-카르보닐}아미노}페닐}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	758.2
143	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-벤조일아미노}사이클로헥실}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	758.4
144	비페닐-2-일카르밤산 1-[3-(3-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)-프로필}피페리딘-4-일 에스테르	663.4
145	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-하이드록시-3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에틸}페닐아미노)프로필}피페리딘-4-일 에스테르	692.3
146	비페닐-2-일카르밤산 1-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에틸}페닐아미노)부틸}피페리딘-4-일 에스테르	690.4
147	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-({2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}아세틸아미노}-메틸}페닐카르바모일}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	733.3
148	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-(2-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}아세틸아미노}-에틸}페닐카르바모일}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	747.4
149	비페닐-2-일카르밤산 1-{2-[4-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}-사이클로헥실메틸}카르바모일}에틸}피페리딘-4-일 에스테르	696.6
150	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}헥사노일아미노}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	656.6
151	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(3-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에톡시}페녹시)에틸}피페리딘-4-일 에스테르	679.3
152	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2-{2-[(S)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}에톡시}페녹시)에틸}피페리딘-4-일 에스테르	679.3
153	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2-{{(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}메틸}페녹시)벤질}피페리딘-4-일 에스테르	711.3
154	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}헥실카르바모일}에틸)피페리딘-4-일 에스테르	670.4

[1114]

실시예	화합물	MS
155	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-({(1R,3S)-3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}사이클로펜탄카르보닐}아미노)에틸}피페리딘-4-일 에스테르	654.8
156	비페닐-2-일카르밤산 1-[3-(4-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노}프로필}페닐)프로필}피페리딘-4-일 에스테르	675.5

157	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	661.3
158	비페닐-2-일카르바산 1-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)부틸]피페리딘-4-일 에스테르	675.5
159	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(5-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필}푸란-2-일)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	665.6
160	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[3-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐)-1-메틸우레이도]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	719.2
161	비페닐-2-일카르바산 1-{2-[1-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐카르바모일)피페리딘-4-일]에틸}피페리딘-4-일 에스테르	773.3
162	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(3-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필}페닐)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	675.5
163	비페닐-2-일카르바산 1-[3-(5-{3-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]프로필}테트라하이드로푸란-2-일)프로필]피페리딘-4-일 에스테르	669.6
164	비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸카르바모일}페녹시)에틸]피페리딘-4-일 에스테르	706.5
165	(5-브로모비페닐-2-일)카르바산 1-(9-[2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐)-피페리딘-4-일 에스테르	NA
166	(2'-플루오로비페닐-2-일)카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}-피페리딘-4-일 에스테르	659.5
167	(3'-클로로-3,5-디플루오로비페닐-2-일)카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-에틸아미노]노닐}-피페리딘-4-일 에스테르	711.8
168	(3',5'-디클로로-3,5-디플루오로비페닐-2-일)카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-에틸아미노]노닐}-피페리딘-4-일 에스테르	745.5
169	(3,5-디플루오로비페닐-2-일)카르바산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}-피페리딘-4-일 에스테르	677.5

[1115] **제조예 99**

[1116] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[1,3]디옥솔란-2-일페닐카르바모일)-에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르**

[1117] 비페닐-2-일카르바산 4-메틸피페리딘-4-일 에스테르 (2.73 g, 8.79 mmol) 및 N-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)아크릴아미드 (2.05 g, 8.80 mmol)의 혼합물을 1:1 메탄올/디클로로메탄의 100 mL 중에서 50 °C에서 질소 하에서 1 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 유기상을 물, 식염수로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압 농축하여 표제 화합물을 얻었다. MS m/z C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 에 대한 계산치 530.6; 실측치 530.4.

[1118] **제조예 100**

[1119] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-포르밀페닐카르바모일)에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르**

[1120] 제조예 99의 산물을 40 mL의 메탄올에 용해시키고 25 mL의 수용성 1 N 염산을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기상을 물, 식염수로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 상기 산물을 디클로로메탄으로 분쇄하여 백색 분말의 표제 화합물을 얻었다 (2.47 g). LCMS (2-90) R<sub>t</sub> = 4.27 분; MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 에 대한 계산치 486.6, 실측치 486.5.

[1121] **제조예 101**

[1122] **비페닐-2-일카르바산 1-[2-(4-[(R)-2-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]-4-메틸-피페리딘-4-일 에스테르**

[1123] 40 mL의 1:1 메탄올 및 디클로로메탄 중의 제조예 100의 산물 (1.70 g, 3.51 mmol) 및 5-[(R)-2-아미노-1-(tert-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트 (1.65 g, 4.19mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 다음으로 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (2.23 g, 10.5 mmol)를 조금씩 첨가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 다음으로 상기 반응을 물로 억제시키고 에틸 아세

테이트로 회석시켰다. 층을 분리하고 및 유기상을 포화 소듐 비카보네이트, 식염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (2.9 g). MS m/z C<sub>46</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 에 대한 계산치 805.0, 실측치 804.6.

[1124] 실시예 170

[1125] 비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-페닐카르바모일)에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르

[1126] 제조예 101의 산물 (2.9 g, 3.6 mmol)을 75 mL의 디클로로메탄에 용해시키고 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.85 mL, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하여 오일의 조 산물을 얻었다. 다음으로 상기 산물을 아세트산/물(1:1)에 용해시키고 예비 HPLC로 정제하여 회색이 도는 흰색의 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (2-90) R<sub>t</sub> = 3.67 분; MS m/z C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 에 대한 계산치 690.8, 실측치 690.3.

[1127] 상기에서 설명한 방법 및 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	MS
171	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)-에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
172	비페닐-2-일카르밤산 1-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
173	비페닐-2-일카르밤산 1-{9-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시-페닐)-2-하이드록시에틸아미노]노닐}-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
174	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{5-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]펜틸카르바모일)-에틸)-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
175	비페닐-2-일카르밤산 1-(2-{5-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]펜틸카르바모일)-에틸)-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
176	비페닐-2-일카르밤산 1-{6-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]헥사노일아미노}-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
177	비페닐-2-일카르밤산 1-{6-[(R)-2-(3-포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]헥사노일아미노}-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
178	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-벤조일아미노)에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
179	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(4-[(R)-2-(3-{포르밀아미노-4-하이드록시페닐)-2-하이드록시에틸아미노]메틸}벤조일아미노)-에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	NA
180	비페닐-2-일카르밤산 1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]에틸}페닐아미노)페닐]프로필}-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	776.5
181	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2-클로로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}페닐카르바모일)에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	724.5
182	비페닐-2-일카르밤산 1-[2-(2-클로로-4-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]메틸}-5-메톡시페닐카르바모일)에틸]-4-메틸피페리딘-4-일 에스테르	754.5

[1129] 제조예 102

[1130] 비페닐-2-일카르밤산 (R)-(1-아자비사이클로[3.2.1]옥트-4-일) 에스테르

[1131] 2-비페닐 이소시아네이트 (1.00 g, 5.12 mmol) 및 (R)-(-)-3-퀴누클리딘올 하이드로클로라이드 (921 mg, 5.63 mmol)를 함께 N,N-디메틸포름아미드 (2.06 mL) 중에서 110 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석한 다음 포화 수용성 소듐 비카보네이트로 세척하였다 (2 x 10 mL). 유기상을 1 M 염산으로 추출하고 (3 x 20 mL) 배합된 수용성 추출물을 포타슘 카보네이트로 pH 8-9로 염기화 하였다. 다음으로 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3 x 20 mL) 배합된 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 용매를 감압 하에서 제거하여 황색 오일의 표제 화합물을 얻었다 (1.64 g, 99% 수율).

[1132] 제조예 103

[1133] (R)-4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-1-(9-브로모노닐)-1-아조니아비사이클로 [3.2.1]옥탄 브로마이드

[1134] 아세트니트릴 (18.8 mL) 중의 제조예 102의 산물 (1.21 g, 3.76 mmol) 및 트리에틸아민 (1.05 mL, 7.52 mmol)의 교반된 용액에 1,9-디브로모노난 (994  $\mu$ l, 4.89 mmol)을 첨가하고 상 반응 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 유기상을 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (10% 메탄올/디클로로메탄, 0.5 % 암모늄 하이드록사이드)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.04 g, 1.97 mmol, 52% 수율).

[1135] **제조예 104**

[1136] **(R)-1-(9-N,N-디(tert-부톡시카르보닐)아미노노닐)-4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-1-아조니아비사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드**

[1137] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 소듐 하이드리드 (미네랄 오일 중의 60% 분산액)(126 mg, 3.15 mmol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하 0 °C에서, N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 디-tert-부틸 이미노디카르복실레이트 (513 mg, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음 0 °C로 냉각하고 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 제조예 103의 산물 (1.04 g, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 한 다음 감압 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

[1138] **제조예 105**

[1139] **(R)-1-(9-아미노노닐)-4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-1-아조니아비사이클로 [3.2.1]옥탄 브로마이드**

[1140] 제조예 140의 산물 (1.31 g, 1.97 mmol)을 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시키고 수용성 1M 소듐 하이드록사이드 (20 mL)로 세척하였다. 유기상을 1M 염산으로 세척하고 (3 x 20 mL) 및 배합된 수용성 추출물을 포타슘 카보네이트로 염기화 하고 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기상을 건조하고 (마그네슘 설페이트) 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (210 mg, 2 단계에 걸쳐 23% 수율).

[1141] **제조예 106**

[1142] **(R)-1-(9-[(R)-2-(8-벤질옥시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-2-하이드록시에틸아미노]-노닐)-4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-1-아조니아비사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드**

[1143] 제조예 105의 산물 (210 mg, 0.45 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (286 mg, 1.35 mmol)를 디클로로에탄 (4.5 mL) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 제조예 6의 산물 (163 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 12 시간 동안 교반한 다음 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 포화 수용성 소듐 비카보네이트 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (마그네슘 설페이트) 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 반응 산물을 플래쉬 크로마토그래피 (10-50% 메탄올/디클로로메탄, 0.5% 암모늄 하이드록사이드)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (131 mg, 38% 수율).

[1144] **실시예 183**

[1145] **4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-1-(9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-에틸아미노]노닐)-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 디트리플루오로아세테이트**

[1146] 메탄올 (1.8 mL) 중의 제조예 105의 산물 (131 mg, 0.17 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐 (활성 탄소 상의 10 중량% 건조 기준; 39 mg)을 첨가하고 상기 반응 혼합물 수소 분위기 하에 두었다. 12 시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 mL)로 세척하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 생성된 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 디트리플루오로아세테이트 염의 표제 화합물을 얻었다 (8 mg). MS m/z 667.5.

[1147] 상기에서 설명한 방법 및 적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물들을 제조하였다.

[1148]

실시예	화합물	MS
184	비페닐-2-일카르바산 8-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)에틸아미노]노닐}-8-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일 에스테르	667.3

185	7-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-9-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-에틸아미노]노닐}-9-메틸-3-옥사-9-아조니아트리사이클로[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]노난 브로마이드	695.5
186	비페닐-2-일카르바산 9-{9-[(R)-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-일)-에틸아미노]노닐}-3-옥사-9-아자-트리사이클로[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]논-7-일 에스테르	681.5

[1149] 제조예 A

[1150] 세포 배양 및 인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체를 발현하는 세포로부터 막의 제조

[1151] 클로닝된 인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체 각각을 안정적으로 발현하는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포주를 500  $\mu\text{g/mL}$  제네티신의 존재 하에서 10% FBS를 갖는 Hams F-12 배지에서 거의 콘플루언시(confluency)까지 성장시켰다. 세포 단일층을 PBS 중의 2mM EDTA로 채취하였다. 세포를 1,000 rpm에서 원심분리하여 펠렛화하고, 세포 펠렛을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 냉동 보관하거나 즉시 사용을 위해 막을 제조하였다. 막을 발현하는  $\beta_1$  및  $\beta_2$  수용체 제조를 위하여, 세포 펠렛을 용해 버퍼 (10 mM HEPES/HCl, 10mM EDTA,  $4^\circ\text{C}$ 에서 pH 7.4)에 재현탁시키고, 얼음 상에서 타이트-피팅 다운스 글래스 호모제나이저(tight-fitting Dounce glass homogenizer)(30 스트로크)를 이용하여 균질화하였다. 더욱 프로테아제-민감성인 막을 발현하는  $\beta_3$  수용체의 제조를 위해, 세포 펠렛을 50 mL 버퍼 (Roche Catalog No.1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 당 1 정제(tablet)의 "2 mM EDTA를 갖는 완전한 프로테아제 억제제 각테일 태블릿"로 보충된 용해 버퍼(10mM Tris/HCl, pH 7.4)에 균질화하였다. 상기 균질물을 20,000 x g에서 원심분리하고 생성된 펠렛을 상기와 같이 재현탁 및 원심분리에 의해 용해 버퍼로 1회 세척하였다. 다음으로 최종 펠렛을 얼음-냉각 결합 어세이 버퍼 (75 mM Tris/HCl pH 7.4, 12.5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA)에 재현탁시켰다. 막 현탁액의 단백질 농도를 Lowry et al., 1951, Journal of Biological Chemistry, 193, 265; 및 Bradford, Analytical Biochemistry, 1976, 72, 248-54에 개시된 방법에 의해 결정하였다. 모든 막을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 수적(aliquot)에 냉동 보관하거나 즉시 사용하였다.

[1152] 제조예 B

[1153] 세포 배양 및 인간  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  및  $M_4$  무스카린 수용체를 발현하는 세포로부터 막의 제조

[1154] 클로닝된 인간  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  및  $M_4$  무스카린 수용체 서브타입을 안정적으로 발현하는 CHO 세포주를 10% FBS 및 250  $\mu\text{g/mL}$  제네티신이 보충된 HAM's F-12 배지에서 거의 콘플루언시까지 배양하였다. 세포를 5%  $\text{CO}_2$ ,  $37^\circ\text{C}$  배양기에서 성장시키고 dPBS 중의 2 mM EDTA로 채취하였다. 세포를 650 x g에서의 5분 원심분리에 의해 회수하고 세포 펠렛을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 냉동 보관하거나 즉시 사용을 위해 막을 제조하였다. 막 제조를 위해, 세포 펠렛을 용해 버퍼에 현탁시키고 폴리트론 PT-2100 조직 분해기(Kinematica AG; 20 초 x 2 버스트)로 균질화 하였다. 조막을 15 분 동안  $4^\circ\text{C}$ 에서 원심분리하였다. 다음으로 막 펠렛을 현탁액 버퍼에 재현탁시키고 폴리트론 조직 분해기로 다시 현탁시켰다. 막 현탁액의 단백질 농도를 Lowry et al., 1951, Journal of Biochemistry, 193, 265에 개시되어 있는 방법에 의해 결정하였다. 모든 막을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 수적에 냉동 보관하거나 즉시 사용하였다. 제조된  $\text{hM}_5$  수용체 막의 수적은 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 직접 구입했고 사용시까지  $-80^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.

[1155] 어세이 시험 과정 A

[1156] 인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  및  $\beta_3$  아드레날린 수용체에 대한 방사리간드 결합 어세이

[1157] 어세이 버퍼 (75 mM Tris/HCl  $25^\circ\text{C}$  pH 7.4, 12.5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA, 0.2% BSA) 중의 인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체를 포함하는 10-15  $\mu\text{g}$ 의 막 단백질을 갖는 100  $\mu\text{l}$ 의 총 어세이 부피에서 96-웰 마이크로티터 플레이트에서 결합 어세이를 수행하였다. 방사리간드의  $K_d$  수치를 결정하기 위한 포화 결합 연구는  $\beta_1$  및  $\beta_2$  수용체에 대해 [ $^3\text{H}$ ]-디하이드로알프레놀올 (NET-720, 100 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) 및 [ $^{125}\text{I}$ ]-(-)-요오드시아노핀돌올 (NEX-189, 220 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)

를 이용하여 0.01 nM 내지 20 nM 범위에서 10 또는 11의 상이한 농도로 수행되었다. 시험 화합물의  $K_i$  수치 결정의 치환 어세이를 10 pM 내지 10  $\mu$ M 범위의 10 또는 11의 상이한 농도의 시험 화합물에 대해 1 nM의 [ $^3$ H]-디하이드로알프레놀올 및 0.5 nM의 [ $^{125}$ I]-(-)-요오드시아노핀돌을 이용하여 수행되었다. 비특이적 결합은 10  $\mu$ M 프로프라놀올의 존재 하에서 결정되었다. 어세이를 1 시간 동안 37  $^{\circ}$ C에서 배양한 다음,  $\beta_1$  및  $\beta_2$  수용체에 대해 GF/B 상에서 또는  $\beta_3$  수용체에 대해 GF/C 유리 섬유 필터 플레이트(Packard BioScience Co., Meriden, CT)(0.3% 폴리에틸렌이민에 예비 침지 됨) 상에서의 급속 여과에 의해 결합 반응을 종결시켰다. 상기 필터 플레이트를 여과 버퍼 (75 mM Tris/HCl 4 $^{\circ}$ C에서 pH 7.4, 12.5 mM MgCl $_2$ , 1 mM EDTA)로 3회 세척하여 미결합 방사능을 제거하였다. 다음으로 상기 플레이트를 건조하고 50  $\mu$ l의 마이크로싯트-20 (마이크로싯트-20) 액체 신틸레이션 유체 (Packard BioScience Co., Meriden, CT)를 첨가하고 플레이트를 팩커드 탑카운트(Packard Topcount) 액체 신틸레이션 계수기 (Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 계수하였다. 결합 데이터를 일-위치 경쟁에 대한 3-파라미터 모델을 이용하여 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Deiego, CA)로 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 곡선 최소는 10  $\mu$ M 프로프라놀올의 존재 하에서 결정되는 비특이적 결합에 대한 수치로 고정되었다. 시험 화합물에 대한  $K_i$  수치는 쉹-프루소프 식 (Cheng-Prusoff equation) (Cheng Y, and Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973,22, 23,3099-108)을 이용한 방사리간드의 관측된 IC $_{50}$  수치 및  $K_d$  수치로부터 계산되었다.

[1158] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은  $K_i$  수치는 시험 화합물이 시험 수용체에 대한 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 대해 약 300 nM 미만의  $K_i$  수치를 갖는 것으로 판명되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의  $K_i$  수치를 갖는 것으로 판명되었다.

[1159] 원하는 경우, 시험 화합물에 대한 수용체 서브타입 선택도는  $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$  또는  $K_i(\beta_3)/K_i(\beta_2)$ 의 비율로 계산될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물들은  $\beta_1$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체에 비해  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 보다 강하게 결합했고, 즉  $K_i(\beta_1)$  또는  $K_i(\beta_3)$ 이 일반적으로  $K_i(\beta_2)$  보다 컸다. 일반적으로,  $\beta_1$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체 보다  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 선택성을 갖는 화합물; 특히 약 5 이상의 선택성을 갖는 화합물; 특히, 약 8 이상의 선택성을 갖는 화합물이 바람직하다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 8 이상의  $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$ 의 비를 가졌다.

[1160] **어세이 시험 과정 B**

[1161] **무스카린 수용체에 대한 방사리간드 결합 어세이**

[1162] 클로닝된 인간 무스카린 수용체에 대해 96-웰 마이크로티터 플레이트에서 100  $\mu$ l의 총 어세이 부피로 방사리간드 결합 어세이를 수행하였다. hM $_1$ , hM $_2$ , hM $_3$ , hM $_4$  또는 hM $_5$  무스카린 서브타입을 안정적으로 발현하는 CHO 세포막을 다음의 특이적인 타겟 단백질 농도( $\mu$ g/웰)의 어세이 버퍼로 희석하였다: 유사한 신호를 얻기 위하여(cpm) hM $_1$ 에 대해 10  $\mu$ g, hM $_2$ 에 대해 10-15  $\mu$ g, hM $_3$ 에 대해 10-20  $\mu$ g, hM $_4$ 에 대해 10-20  $\mu$ g, hM $_5$ 에 대해 및 10-12  $\mu$ g. 어세이 플레이트 첨가 전에 폴리트론 조직 분해기 (10 초)를 이용하여 간단하게 균질화 하였다. 방사리간드의  $K_D$  수치를 결정하기 위한 포화 결합 연구는 0.001 nM 내지 20 nM 범위 농도의 L-[N-메틸- $^3$ H]스코폴아민 메틸 클로라이드([ $^3$ H]-NMS) (TRK666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England)를 이용하여 수행되었다. 시험 화합물의  $K_i$  수치를 결정하기 위한 치환 어세이를 1 nM의 [ $^3$ H]-NMS 및 11의 상이한 시험 화합물 농도로 수행하였다. 시험 화합물을 초기에 희석 버퍼 중의 400  $\mu$ M 농도에 용해한 다음 연속적으로 희석 버퍼로 5 x 희석하여 10 pM 내지 100  $\mu$ M의 최종 농도를 얻었다. 상기 어세이 플레이트에 대한 첨가 순서 및 부피는 다음과 같다: 25  $\mu$ l 방사리간드, 25  $\mu$ l 희석된 시험 화합물, 및 50  $\mu$ l 막. 어세이 플레이트를 60 분 동안 37 $^{\circ}$ C에서 배양하였다. 결합 반응을 1% BSA 중에 예비처리된 GF/B 유리 섬유 필터 플레이트(PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) 상에서 급속 여과함으로써 종결하였다. 필터 플레이트를 세척 버퍼 (10 mM HEPES)로 3회 린스하여 미결합 방사능을 제거하였다. 다음으로 상기 플레이트를 공기 건조하고 50  $\mu$ l 마이크로싯트-20 액체 신틸레이션 유체 (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA)를 각 웰에 첨가하였다. 다음으로 상기 플레이트를 퍼

킨엘머 탐카운트 액체 신틸레이션 계수기 (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA)에서 계수하였다. 결합 데이터를 일-부위 경쟁 모델을 이용하여 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 시험 화합물에 대한  $K_i$  수치를 첵-프루스오프 식 (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) Biochemical Pharmacology, 22 (23): 3099-108)을 이용하여 방사선리간드의 관측된  $IC_{50}$  수치 및  $K_D$  수치로부터 계산하였다.  $K_i$  수치를  $pK_i$  수치로 변환하여 기하학적 평균 및 95% 신뢰 구간을 결정하였다. 다음으로 상기 요약 통계를 데이터 보고를 위해  $K_i$  수치로 다시 변환하였다.

[1163] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은  $K_i$  수치는 시험 화합물이 시험된 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로  $M_3$  무스카린 수용체에 대해 약 300 nM 미만의  $K_i$  수치를 가지는 것으로 확인되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의  $K_i$  수치를 가지는 것으로 확인되었다.

[1164] **어세이 시험 과정 C**

[1165] **인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체를 이종적으로 발현하는 CHO 세포주에 있어서 전체-세포 cAMP 플래쉬 플레이트 어세이**

[1166] 제조업체의 지시에 따라, [ $^{125}$ I]-cAMP를 갖는 플래쉬플레이트 아데닐일 사이클라제 활성 어세이 시스템 (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)을 이용하여 방사면역어세이 포맷에서 cAMP 어세이를 수행하였다.  $\beta$  수용체 작용제 효능( $EC_{50}$ )의 결정을 위하여, 클로닝된 인간  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포주를 10% FBS 및 제네티신 (250  $\mu$ g/mL)이 보충된 HAM's F-12 배지에서 거의 콘플루언스까지 성장시켰다. 세포를 PBS로 린스하고 2 mM EDTA 또는 트립신-EDTA 용액 (0.05% 트립신/0.53 mM EDTA)을 함유하는 dPBS (둘베코 포스페이트 완충 염수, CaCl<sub>2</sub> 및 MgCl<sub>2</sub> 없음) 중에서 분리하였다. 코울터 세포 계수기에서 세포를 계수한 후에, 세포를 1,000 rpm에서의 원심분리에 의해 펠렛화하고  $1.6 \times 10^6$  내지  $2.8 \times 10^6$  세포/mL의 농도까지 실온으로 예비 가온된 IBMX (PerkinElmer Kit)을 포함하는 자극 버퍼에 재현탁시켰다. 본 어세이에 있어서, 웰 당 약 60,000 내지 80,000 세포를 사용하였다. 시험 화합물 (DMSO 중의 10 mM)을 백크만 바이오맥-2000 (Beckman Biomek-2000) 중의 0.1% BSA를 포함하는 PBS로 희석시키고 100  $\mu$ M 내지 1 pM의 범위의 11개의 상이한 농도에서 시험하였다. 반응을 10 분 동안 37 °C에서 배양시키고 [ $^{125}$ I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)을 함유하는 냉각 검출 버퍼 100 $\mu$ l를 첨가함으로써 중지시켰다. 생성된 cAMP의 양 (pmol/웰)을 샘플에 대해 관측된 수 및 제조업체의 사용자 매뉴얼에 설명된 cAMP 표준을 기초로 계산하였다. S자형 곡선을 갖는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)를 이용한 비선형 회귀 분석에 의해 데이터를 분석하였다. 첵-프루스오프 식 (Cheng Y, and Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108)을 이용하여  $EC_{50}$  수치를 계산하였다.

[1167] 본 어세이에 있어서,  $EC_{50}$  수치가 낮을수록 시험 화합물은 시험된 수용체에서 보다 높은 기능적 활성을 가짐을 나타낸다. 본 어세이에 있어서 시험된 본 발명의 예시된 화합물은 일반적으로  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 대해 약 300 nM 미만의  $EC_{50}$  수치를 갖는 것으로 확인되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의  $EC_{50}$  수치를 갖는 것으로 확인되었다.

[1168] 원한다면, 시험 화합물에 대한 수용체 서브타입 선택도는  $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$  또는  $EC_{50}(\beta_3)/EC_{50}(\beta_2)$ 의 비율로 계산되었다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은  $\beta_1$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체에 비해  $\beta_2$  아드레날린 수용체에서 보다 큰 기능적 활성을 나타내었고, 즉  $EC_{50}(\beta_1)$  또는  $EC_{50}(\beta_3)$ 가 일반적으로  $EC_{50}(\beta_2)$  보다 크다. 일반적으로,  $\beta_1$  또는  $\beta_3$  아드레날린 수용체 보다  $\beta_2$  아드레날린 수용체에 선택성을 갖는 화합물; 특히 약 5 이상의 선택성을 갖는 화합물; 특히, 약 10 이상의 선택성을 갖는 화합물이 바람직하다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 이상의  $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ 의 비를 가졌다.

[1169] **어세이 시험 과정 D**

[1170] **무스카린 수용체 서브타입에 대한 길항작용의 기능적 어세이**



[1171] **A. cAMP 축적의 작용제-매개 억제제의 차단**

[1172] 본 어세이에 있어서, 시험 화합물의 기능적 효능을 hM<sub>2</sub> 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포에 있어서 포르스콜린-매개 cAMP 축적의 옥스트레모린-억제를 차단하는 시험 화합물의 능력을 측정함으로써 결정하였다. 제조업체의 지시에 따라, <sup>125</sup>I-cAMP를 갖는 플래쉬플레이트 아데닐일 사이클라제 활성 어세이 시스템을 이용하는 방사면역어세이 포맷 (NEN SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)에서 cAMP 어세이를 수행하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고 상기에서 설명한 바와 같이 세포 배양 및 막 제조 섹션에서 트립신-EDTA 용액 (0.05% 트립신/0.53 mM EDTA)로 채취하였다. 분리된 세포를 50 mL dPBS 중에서 5분 동안의 650 x g 원심분리에 의해 2회 세척하였다. 다음으로 세포 펠렛을 10 mL dPBS에 재현탁시키고, 세포를 코올터 Z1 듀얼 프랙티클 계수기 (Beckman Coulter, Fullerton, CA)로 계수하였다. 다시 세포를 650 x g로 5분 동안 원심분리하고 자극 버퍼에 재현탁시켜 1.6 x 10<sup>6</sup> - 2.8 x 10<sup>6</sup> 세포/mL의 어세이 농도를 얻었다.

[1173] 시험 화합물을 초기에 희석 버퍼(1 mg/mL BSA가 보충된 dPBS (0.1%)) 중에 400 uM의 농도로 용해시킨 다음, 연속적으로 희석 버퍼로 100 μM 내지 0.1 nM 범위의 최종 몰 농도로 희석하였다. 옥스트레모린을 유사한 방법으로 희석하였다.

[1174] 아데닐일 사이클라제 (AC) 활성의 옥스트레모린 억제를 측정하기 위하여, 25 μl 포르스콜린 (dPBS 중에 희석된 25 μM 최종 농도), 25 μl 희석된 옥스트레모린, 및 50 μl 세포를 작용제 어세이 웰에 첨가하였다. 옥스트레모린-억제된 AC 활성을 차단하는 시험 화합물의 능력을 측정하기 위하여, 25 μl의 포르스콜린 및 옥스트레모린 (각각 dPBS 중에 희석된 25 uM 및 5 uM 최종 농도), 25 μl 희석된 시험 화합물, 및 50 μl 세포를 나머지 어세이 웰에 첨가하였다.

[1175] 반응을 10분 동안 37°C에서 배양하고 100 μl 얼음-냉각 검출 버퍼를 첨가하여 중지시켰다. 플레이트를 봉합하고, 밤새도록 실온에서 배양하고 다음날 아침에 퍼킨엘머 탐카운트 액체 신틸레이션 계수기 (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) 상에서 계수하였다. 생성된 cAMP 양 (pmol/웰)을 샘플에서 관측된 수 및 상기에서 설명한 제조업체의 사용자 매뉴얼에서와 같은 cAMP 표준을 기초로 계산하였다. 데이터를 비선형 회귀, 일-부위 경쟁 식을 이용한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 각각 K<sub>D</sub> 및 [L]로서 옥스트레모린 농도-반응 곡선 및 옥스트레모린 어세이 농도를 이용하는 쉥-프루스오프 식을 사용하여 K<sub>i</sub>를 계산하였다.

[1176] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은 K<sub>i</sub> 수치는 시험 화합물이 시험된 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로 hM<sub>2</sub> 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포에서 포르스콜린-매개 cAMP 축적의 옥스트레모린-억제의 차단에 대해 약 300 nM 미만의 K<sub>i</sub> 수치를 가지는 것으로 확인되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의 K<sub>i</sub> 수치를 가지는 것으로 확인되었다.

[1177] **B. 작용제-매개 [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합의 차단**

[1178] 이차 기능적 어세이에 있어서, 시험 화합물의 기능적 효능은 hM<sub>2</sub> 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포에 있어서 옥스트레모린-자극된 [<sup>35</sup>S] GTPγS 결합을 차단하는 본 발명 화합물의 능력을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[1179] 사용 시에, 냉동 막을 해동시킨 다음 웰 당 5-10 μg의 최종 타겟 조직 농도를 갖는 어세이 버퍼에 희석시킨다. 상기 막을 폴리트론 PT-2100 조직 분해기로 간단히 균질화시키고 어세이 플레이트에 첨가하였다.

[1180] 작용제 옥스트레모린에 의한 [<sup>35</sup>S] GTPγS 결합의 자극을 위한 EC<sub>90</sub> 수치 (90% 최대 반응에 대한 유효 농도)을 각 실험에서 결정하였다.

[1181] 옥스트레모린-자극 [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합을 억제하는 시험 화합물의 능력을 결정하기 위하여, 다음 물질들을 96 웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다: 25μl의 [<sup>35</sup>S]GTPγS를 갖는 어세이 버퍼 (0.4nM), 25μl의 옥스트레모린 (EC<sub>90</sub>) 및 GDP (3uM), 25 μl의 희석된 시험 화합물 및 25μl의 hM<sub>2</sub> 수용체를 발현하는 CHO 세포 막. 다음으로 상기 어세이 플레이트를 37 °C에서 60 분 동안 배양하였다. 상기 어세이 플레이트를 퍼킨엘머 96-웰 수집기를 이용하여 1% BSA-예비처리 GF/B 필터 상에서 여과하였다. 상기 플레이트를 얼음-냉각 세척 버퍼로 3 x 3초 동안 린스

한 다음 공기 또는 진공 건조하였다. 각 웰에 마이크로싯트-20 싯틸레이션 액체 (50  $\mu\text{l}$ )를 첨가하고, 각 플레이트를 봉합하고 탐카운터 (PerkinElmer) 상에서 방사능을 계수하였다. 데이터를 비선형 회귀, 일-부위 경쟁 식의  $\text{IC}_{50}$  수치를 이용하는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 각각  $K_D$  및  $[L]$ , 리간드 농도로서 시험 화합물 및 옥스트레모린 농도의 반응 곡선의  $\text{IC}_{50}$  수치를 이용하는 쉹-프루스오프 식을 사용하여  $K_i$ 를 계산하였다.

[1182] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은  $K_i$  수치는 시험 화합물이 시험된 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로  $\text{hM}_2$  수용체를 발현하는 CHO-K1 세포에서 옥스트레모린-자극 [ $^{35}\text{S}$ ]GTP  $\gamma$ S 결합의 차단에 대해 약 300 nM 미만의  $K_i$  수치를 가지는 것으로 확인되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의  $K_i$  수치를 가지는 것으로 확인되었다.

[1183] **C. FLIPR 어세이를 통한 작용제-매개 칼슘 방출의 차단**

[1184]  $G_q$  단백질에 결합하는 무스카린 수용체 서브타입( $M_1$ ,  $M_3$  및  $M_5$  수용체)은 수용체에 대한 작용제 결합 상의 포스포리파제 C (PLC) 경로를 활성화 시킨다. 그 결과, 활성화된 PLC는 포스파틸 이노시톨 디포스페이트 ( $\text{PIP}_2$ )를 디아실글리세롤 (DAG) 및 포스파티딜-1,4,5-트리포스페이트 ( $\text{IP}_3$ )로 가수분해 시키고, 이어서 이것은 세포내 저장소, 즉, 소포체 또는 근소포체로부터 칼슘 방출을 생성한다. FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 어세이는 유리 칼슘이 결합하는 경우 형광을 방출하는 칼슘 민감성 염색 (Fluo-4AM, Molecular Probes, Eugene, OR)을 이용함으로써 세포내 칼슘의 증가를 포착한다. 상기 형광방출 이벤트는 FLIPR에 의해 실시간으로 측정되고, 이는 인간  $M_1$  및  $M_3$ , 및 침팬지  $M_5$  수용체로 클로닝된 세포 단일층으로부터 형광 변화를 검출한다. 길항제 효능은 세포내 칼슘의 작용제-매개 증가를 억제하는 길항제의 능력에 의해 결정될 수 있다.

[1185] FLIPR 칼슘 자극 어세이를 위해, 어세이를 수행하기 전날 밤에  $\text{hM}_1$ ,  $\text{hM}_3$  및  $\text{cM}_5$  수용체를 안정적으로 발현하는 CHO 세포를 96-웰 FLIPR 플레이트에 접종하였다. 접종된 세포를 FLIPR 버퍼 (칼슘 및 마그네슘 없는 헵크 버퍼 염 용액 (HBSS) 중의 10 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM 칼슘 클로라이드, 2.5 mM 프로베네시드)를 이용한 세포워시 (MTX LabSystems, Inc.)로 2회 세척하여 성장 배지를 제거하고 50  $\mu\text{l}$ /웰의 FLIPR 버퍼를 남겼다. 다음으로 세포를 50  $\mu\text{l}$ /웰의 4  $\mu\text{M}$  FLUO-4AM (2X 용액을 제조)으로 40분 동안 37°C, 5% 탄소 디옥사이드에서 배양하였다. 염색 배양 기간 후에, 세포를 FLIPR 버퍼로 2회 세척하고, 50  $\mu\text{l}$ /웰의 최종 부피를 남겼다.

[1186] 길항제 효능을 결정하기 위하여, 옥스트레모린에 대한 세포내  $\text{Ca}^{2+}$  방출의 복용량-의존적 자극을 먼저 결정하고 이후에  $\text{EC}_{90}$  농도에서 옥스트레모린 자극에 대해 길항제 효능을 측정할 수 있도록 하였다. 먼저 세포를 화합물 희석 버퍼로 20 분 동안 배양한 다음, 작용제를 첨가하였고, 이는 FLIPR에 의해 수행되었다. 옥스트레모린에 대한  $\text{EC}_{90}$  수치는 상기 FLIPR 측정에서 설명한 방법 및 식  $\text{EC}_F = ((F/100-F)^{1/H}) * \text{EC}_{50}$ 과 관련한 데이터 환산에 따라 생성되었다. 3 x  $\text{EC}_F$ 의 옥스트레모린 농도는 자극 플레이트에서 제조되었고, 옥스트레모린의  $\text{EC}_{90}$  농도를 길항제 억제 어세이 플레이트 내의 각 웰에 첨가하였다.

[1187] FLIPR에 사용된 파라미터는 다음과 같다: 노출 길이 0.4 초, 레이저 강도 0.5 와트, 여기 파장 488 nm, 및 방출 파장 550 nm. 기저선은 작용제 첨가 이전 10초 동안의 형광 변화를 측정함으로써 결정된다. 작용제 자극 후에, 최대 형광 변화를 포착하기 위하여 1.5분 동안 매 0.5 내지 1초의 형광 변화를 연속적으로 측정하였다.

[1188] 형광의 변화는 각 웰에 대해서 최대 형광 마이너스 기저선 형광으로 표현되었다. 각 초초 데이터를 S형 복용량-반응에 대한 고유 모델을 이용한 그래프패드 프리즘(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)을 이용한 비선형 회귀에 약물 농도의 로그에 대해 분석하였다. 길항제  $K_i$  수치는 쉹-프루스오프 식 (Cheng & Prusoff, 1973)에 따라 리간드 농도에 대해  $K_D$ 로서 옥스트레모린  $\text{EC}_{50}$  및 옥스트레모린  $\text{EC}_{90}$ 을 이용한 프리즘에 의해 결정하였다.

[1189] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은  $K_i$  수치는 시험 화합물이 시험된 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로  $\text{hM}_1$  수용체를 안정적으로 발현하는 CHO 세포에서 작용제-매개 칼슘 방출의 차단에 대해 약 300 nM 미만의  $K_i$  수치를 가지는 것으로 확인되었다.

예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 hM<sub>1</sub>, hM<sub>3</sub> 및 cM<sub>5</sub> 수용체에 대해 10 nM 미만의 K<sub>i</sub> 수치를 가지는 것으로 확인되었다.

[1190] **어세이 시험 과정 E**

[1191] **인간 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체를 내생적으로 발현하는 폐 상피 세포주를 이용한 전체-세포 cAMP 플래쉬플레이트 어세이**

[1192] 내생적 수준의 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체를 발현하는 세포주에 있어서 작용제 효능(potencies 및 efficacies)(고유 활성)을 결정하기 위하여, 인간 폐 상피 세포주(BEAS-2B)를 사용하였다 (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B, et al., British Journal of Pharmacology, 1998, 123, 4,701-11). 세포를 완전히 혈장이 없는 배지 (에피네프린 및 레티노산을 포함하는 LHC-9 MEDIUM, cat # 181-500, Biosource International, Camarillo, CA)에서 75-90% 콘플루언시로 성장시켰다. 어세이 전날에, 배지를 LHC-8 (에피네프린 및 레티노산 없음, cat # 141-500, Biosource International, Camarillo, CA)로 교환하였다. cAMP 어세이를 제조업체의 지시에 따라, [<sup>125</sup>I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)를 갖는 플래쉬플레이트 아데닐릴 사이클라제 활성 어세이 시스템을 이용한 방사면역어세이 포맷에서 수행하였다.

[1193] 어세이 수행일에, 세포를 PBS로 린스하고, PBS 중의 5mM EDTA로 스크랩하여 채취하고, 계수하였다. 세포를 1,000 rpm에서 원심분리하여 펠렛화하고 600,000 세포/mL의 최종 농도에서 37로 예비 가온된 자극 버퍼에 재현탁시켰다. 본 어세이에 있어서, 100,000 내지 120,000 세포/웰의 최종 농도의 세포를 사용하였다. 시험 화합물을 벡크만 바이오맥-2000 (Beckman Biomek-2000)에서 어세이 버퍼 (75 mM Tris/HCl pH 7.4 at 25 °C, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 0.2% BSA)로 연속적으로 희석시켰다. 시험 화합물을 10 μM 내지 10 pM 범위의 11개의 상이한 농도의 어세이에서 시험하였다. 반응을 10 분 동안 37°C에서 배양하고 100 μl의 얼음-냉각 검출 버퍼를 첨가함으로써 정지시켰다. 플레이트를 봉합하고, 밤새도록 4°C에서 배양하고 다음날 아침에 탐카운트 신틸레이션 계수기 (Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 계수하였다. 반응 mL 당 생성된 cAMP의 양을 샘플에서 관측된 수 및 상기에서 설명한 제조업체의 사용자 매뉴얼에서와 같은 cAMP 표준을 기초로 계산하였다. 데이터를 S형 복용량-반응에 대한 4-파라미터 모델을 이용하는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다.

[1194] 본 어세이에 있어서, 보다 낮은 EC<sub>50</sub> 수치는 시험 화합물이 시험된 수용체에 대해 보다 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다. 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물은 일반적으로 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체에 대해 약 300 nM 미만의 EC<sub>50</sub> 수치를 가지는 것으로 확인되었다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 10 nM 미만의 EC<sub>50</sub> 수치를 가지는 것으로 확인되었다.

[1195] 원한다면, 시험 화합물 효능 (% Eff)은 관측된 E<sub>max</sub> (적합 곡선의 정점) 및 이소프로테레놀 복용량 반응 곡선에 대해 얻어진 최대 반응의 비율로부터 계산되고 이소프로테레놀에 상대적인 % Eff로 표현되었다. 본 어세이에 있어서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물들은 일반적으로 약 40 이상의 %Eff를 나타내었다.

[1196] **어세이 시험 과정 F**

[1197] **아세틸콜린-유도된 또는 히스타민-유도된 기관지수축의 쿠니아 피그 모델에 있어서 기관지보호의 지속 기간**

[1198] 무스카린 수용체 길항제 및 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 활성 모두를 나타내는 시험 화합물의 기관지보호 효과를 평가하기 위해 상기 인 비보(in vivo) 어세이를 사용하였다. 아세틸콜린-유도된 기관지수축 모델에 있어서 무스카린 길항제 활성을 분리하기 위하여, 상기 동물에게 아세틸콜린을 투여하기 이전에 β 수용체 활성을 차단하는 화합물인 프로파놀올을 투여하였다. 히스타민-유도된 기관지수축 모델에 있어서 기관지보호의 지속시간은 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 활성을 반영한다.

[1199] 250 내지 350 g 체중의 6 수컷 쿠니아 피그들의 그룹들 (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI)을 각각 케이지 카드에 의해 확인하였다. 연구를 통틀어, 동물들은 자유롭게 음식 및 물에 접근하도록 하였다.

[1200] 시험 화합물을 전체-신체 노출 투약 챔버 (R&S Molds, San Carlos, CA)에서 10분에 걸쳐 흡입을 통해 투여하였다. 투약 챔버를 배열하여 중앙의 매니폴드로부터 6개의 개별 챔버로 에어로졸이 동시에 전달되도록 하였다.

귀니아 피그를 시험 화합물의 에어로졸 또는 베히클 (WFI)에 노출시켰다. 상기 에어로졸은 22 psi의 압력의 혼합 가스 ( $CO_2 = 5\%$ ,  $O_2 = 21\%$  및  $N_2 = 74\%$ )에 의해 구동되는 LC 스타 분무기 세트 (모델 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)를 이용하여 수용액으로부터 생성되었다. 상기 작동 압력에서 분무기를 통한 가스 유동은 약 3 L/분이었다. 생성된 에어로졸은 양 압력에 의해 챔버로 구동되었다. 에어로졸화 용액의 전달 동안에 희석 공기는 전혀 사용되지 않았다. 10 분의 분무 동안에, 약 1.8 mL의 용액이 분무되었다. 상기 수치는 충전된 분무기의 분무 전 및 후의 무게를 비교함으로써 중량에 의해 측정되었다.

[1201] 흡입을 통해 투여된 시험 화합물의 기관지보호 효과는 투약 후 1.5, 24, 48 및 72 시간에서 전체 신체 혈량측정법을 이용하여 평가되었다. 폐 평가의 시작 이전 45분에, 각 귀니아 피그를 케타민 (43.75 mg/kg), 자일라진 (3.50 mg/kg) 및 아세프로마진 (1.05 mg/kg)의 근육내 주사로 마취시켰다. 외과적 부위를 면도하고, 70% 알코올로 세정하고, 목의 측면에 2-3 cm 중앙선 절개를 생성하였다. 다음으로, 목 정맥을 분리하고 염수-충진된 폴리에틸렌 카테터 (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD)로 캐놀러를 형성하여 염수 중의 아세틸콜린 (ACh) 또는 히스타민을 정맥내 용합시켰다. 다음으로 기관을 절개하고 14G 테플론 튜브 (# NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL)로 캐놀러를 형성하였다. 필요하다면, 상기의 마취 혼합물을 추가로 세포내 주사함으로써 마취를 유지하였다. 마취의 깊이를 모니터링 하고, 동물이 그의 발의 꼬집음에 반응한다면 또는 호흡 속도가 100 호흡/분 이상이라면 그를 조정하였다.

[1202] 캐놀러 형성이 완료된 후에, 상기 동물을 맥파계 (#PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT) 내로 옮기고 식도 압력 캐놀러 (PE-160, Becton Dickinson, Sparks, MD)를 삽입하여 폐 구동 압력 (압력)을 측정하였다. 테플론 기관 튜브를 맥파계의 개구부에 결합시켜 귀니아 피그가 챔버 바깥으로부터 실내 공기로 호흡하도록 하였다. 다음으로 상기 챔버를 봉합하였다. 가열 램프를 사용하여 체온을 유지하였고 하부 기도의 산소부족에 의한 허탈 및 과산소공급을 방지하기 위하여 귀니아 피그의 폐를 10 mL 눈금 시린지 (#5520 Series, Hans Rudolph, Kansas City, MO)를 사용하여 4 mL의 공기를 3회 불어 넣었다.

[1203] 기저선 수치가 순응(compliance)에 대해 0.3-0.9 mL/cm H<sub>2</sub>O의 범위이고 저항(resistance)에 대해 초 당 0.1-0.199 cm H<sub>2</sub>O/mL의 범위인 것으로 결정되면, 폐 평가를 시작하였다. 벅스코(Buxco) 폐 측정 컴퓨터 프로그램은 폐 수치의 수집 및 전개를 가능하게 하였다.

[1204] 상기 프로그램의 시작은 실험 프로토콜 및 데이터 수집을 개시시켰다. 각 호흡으로 맥파계 내에서 발생하는 시간에 걸친 부피 변화는 벅스코 압력 변환기를 통해 측정되었다. 시간에 걸친 신호를 통합함으로써, 유동 측정은 각 호흡에 대해 계산되었다. 센심(Sensym) 압력 변환기 (#TRD4100)를 사용하여 수집된 폐 구동 압력 변화와 함께 상기 신호를 벅스코 (MAX 2270) 예비증폭기를 통해 데이터 수집 인터페이스 (# SFT3400 및 SFT3813)에 연결하였다. 모든 폐 파라미터는 2개의 입력으로부터 전개되었다.

[1205] 5분 동안 기저선 수치를 수집하고, 그 후에 귀니아 피그는 ACh 또는 히스타민으로 챌린지 되었다. 무스카린 길항제 효과를 평가하는 경우, ACh를 테스트하기 이전 15분에 프로파놀올 (5 mg/Kg, iv)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 투여하였다. ACh (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)(0.1 mg/mL)를 다음의 복용량 및 실험 시작으로부터 미리 설정된 시간에 시린지 펌프 (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)로부터 1분 동안 정맥내 투여하였다: 5분에 1.9  $\mu$ g/분, 10분에 3.8  $\mu$ g/분, 15분에 7.5  $\mu$ g/분, 20분에 15.0  $\mu$ g/분, 25분에 30  $\mu$ g/분 및 30분에 60  $\mu$ g/분. 다른 방법으로, 베타 차단 화합물의 전처리 없이 아세틸콜린 챌린지 모델에 있어서 시험 화합물의 기관지보호를 평가하였다.

[1206] 시험 화합물의  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 효과를 평가하는 경우, 히스타민 (25  $\mu$ g/mL)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 다음의 복용량 및 실험 시작으로부터 미리 설정된 시간에 시린지 펌프로부터 1분 동안 정맥내 투여하였다: 5분에 0.5  $\mu$ g/분, 10분에 0.9  $\mu$ g/분, 15분에 1.9  $\mu$ g/분, 20분에 3.8  $\mu$ g/분, 25분에 7.5  $\mu$ g/분 및 30분에 15  $\mu$ g/분. 각 ACh 또는 히스타민 투약 후 3분에 저항 또는 순응이 기저선 수치로 돌아가지 않는다면, 귀니아 피그의 폐에 10 mL 눈금 시린지로부터 4 mL의 공기를 3회 불어 넣었다. 기록된 폐 파라미터는 호흡 빈도 (호흡/분), 순응(compliance) (mL/cm H<sub>2</sub>O) 및 폐 저항(resistance) (초 당 cm H<sub>2</sub>O/mL)을 포함한다. 상기 프로토콜의 35분에 폐 기능 측정이 종료되면, 귀니아 피그를 맥파계로부터 제거하고 이산화탄소 질식에 의해 안락사시켰다.

[1207] 데이터는 다음의 두 방법 중 하나로 평가되었다:

[1208] (a) "압력 변화" 대 "유동 변화"의 비로부터 폐 저항 ( $R_L$ , 초 당 cm H<sub>2</sub>O/mL)을 계산하였다. ACh에 대한  $R_L$  반응

(60 µg/분, IH)을 베히클 및 시험 화합물 그룹에 대해 계산하였다. 각 예비 처리 시간에 있어서, 베히클 처리 동물의 평균 Ach 반응을 계산하였고 각 시험 화합물 투여에 있어서 대응하는 예비 처리 시간에 Ach 반응의 % 억제를 계산하였다. 'R<sub>L</sub>'에 대한 억제 복용량-반응 곡선을 그래프패드 프리즘, 윈도우용 버전 3.00 (GraphPad Software, San Diego, California)을 이용한 4개 파라미터 로그 식으로 맞춰져 기관지보호 ID<sub>50</sub> (ACh (60 µg/분) 기관지수축 반응을 50% 억제하는데 필요한 복용량)을 평가하였다. 사용된 상기 식은 다음과 같다:

[1209] 
$$Y = \text{최소} + (\text{최대}-\text{최소}) / (1 + 10^{((\log \text{ID}_{50}-X) * \text{힐슬로프})})$$

[1210] 상기에서 X는 복용량의 로그이고, Y는 반응 (R<sub>L</sub>에서 Ach 유도 증가의 % 억제)이다. Y는 최소에서 시작하여 S형으로 비대칭적으로 최대에 접근한다.

[1211] (b) 기저선 폐 저항의 두 배를 야기하는데 필요한 Ach 또는 히스타민의 양으로 정의되는 양(quantity) PD<sub>2</sub>는 임상에서 PC<sub>20</sub> 수치를 계산하는데 사용된 식(see Am. Thoracic Soc, 2000)으로부터 유도된 하기의 식을 이용하여 Ach 또는 히스타민 챌린지 범위에 걸친 유동 및 압력으로부터 유도된 폐 저항 수치를 이용하여 계산되었다:

$$PD_2 = \text{antilog} \left[ \log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

[1212]

[1213] 상기에서:

[1214] C<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>에 선행하는 Ach 또는 히스타민의 농도

[1215] C<sub>2</sub> = 폐 저항(R<sub>L</sub>)의 최소 2배 증가를 야기하는 Ach 또는 히스타민의 농도

[1216] R<sub>0</sub> = 기저선 R<sub>L</sub> 수치

[1217] R<sub>1</sub> = C<sub>1</sub> 후의 R<sub>L</sub> 수치

[1218] R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub> 후의 R<sub>L</sub> 수치.

[1219] 데이터의 통계적 분석은 두 테일드-스튜던트 t-테스트 (two tailed-Students t-test)를 사용하여 수행되었다. P-수치 < 0.05는 유의하다고 평가되었다.

[1220] 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시적인 화합물들은 일반적으로 MCh-유도 기관지수축 및 His-유도 기관지 수축에 대해 복용량 의존적인 기관지 보호 효과를 생성하였다. 일반적으로, ACh-유도 기관지 수축에 대해 300 µg/mL 미만 및 His-유도 기관지수축에 대해 300 µg/mL 미만의 효능 (투약 1.5시간 후의 ID<sub>50</sub>)을 갖는 시험 화합물이 일반적으로 바람직하다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 투약 1.5시간 후에 ACh-유도 기관지 수축에 대해 약 100 µg/mL 미만 및 His-유도 기관지수축에 대해 약 100 µg/mL 미만의 ID<sub>50</sub>를 갖는 것으로 확인되었다.

[1221] 또한, 본 어세이에 있어서 적어도 약 24시간의 기관지보호 활성의 지속시간(PD T<sub>1/2</sub>)을 갖는 시험 화합물이 일반적으로 바람직하다. 예컨대, 실시예 3 및 6의 화합물은 복용 후 적어도 약 24시간의 PD T<sub>1/2</sub>을 갖는 것으로 확인되었다.

[1222] **어세이 시험 과정 G**

[1223] **귀니아 피그에서 벤틸레이션(Ventilation) 변화를 측정하기 위한 아인트호벤 (Einthoven) 모델**

[1224] 시험 화합물의 기관지 확장제 활성을 마취된 귀니아 피그 모델 (아인트호벤 모델)에서 평가하였고, 상기 모델은 기도 저항의 대응 수단으로서 벤틸레이션 압력을 이용한다. 이에 대한 내용은 예컨대, Einthoven (1892) Pflugers Arch. 51:367-445; 및 Mohammed et al. (2000) Pulm Pharmacol Ther. 13(6):287-92를 참조할 수 있다. 상기 모델에 있어서, 무스카린 길항제 및 β<sub>2</sub> 작용제 활성을 메타콜린 (MCh) 및 히스타민 (His)-유도된 기관지수축에 대한 보호 효과를 결정함으로써 평가하였다.

[1225] 본 어세이는 300 내지 400 g 체중의 던칸-하틀리 (Duncan-Hartley) 귀니아 피그 (Harlan, Indianapolis, IN)를

이용하여 수행되었다.

- [1226] 5 mL의 투약 용액을 이용하여 전체 신체 노출 투약 챔버 (R+S Molds, San Carlos, CA)에서 10분에 걸쳐 흡입에 의해 시험 화합물 또는 베히클 (즉, 멸균수)를 투약하였다. 동물들을 22 psi의 압력에서 가스 혼합물 (5% CO<sub>2</sub>; 21% O<sub>2</sub>; 및 74% N<sub>2</sub>)을 바이오블렌딩함으로써 구동되는 LC 스타 분무기 세트 (모델22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)로부터 생성된 에어로졸에 노출시켰다.
- [1227] 폐 기능 평가의 개시 전 45분에, 케타민 (13.7 mg/kg)/자일라진 (3.5 mg/kg)/아세프로마진 (1.05 mg/kg)의 혼합물을 근육내(IM) 주사로 마취시켰다. 필요에 따라 상기 혼합물의 보충 복용량(초기 복용량의 50%)을 투여하였다. 목 정맥 및 경동맥을 분리하고 염수-충진된 폴리에틸렌 카테터 (각각 마이크로-레나탄 및 PE-50, Beckton Dickinson, Sparks, MD)로 캐놀러를 형성하였다. 경동맥을 압력 변환기에 연결하여 혈압을 측정하였고 목 정맥 캐놀러를 사용하여 MCh 또는 His를 IV 주사하였다. 다음으로 기관을 적출하고 14G 바늘 (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL)로 캐놀러를 형성하였다. 캐놀러 형성이 완료되면, 분 당 100 스트로크의 속도로 1 mL/100 g 체중이지만 2.5 mL 부피를 초과하지 않는 스트로크 부피로 호흡기 (모델 683, Harvard Apparatus, Inc., MA) 세트를 이용하여 귀니아 피그를 벤틸레이션 시켰다. 벤틸레이션 압력 (VP)을 바이오팩 (Biopac) (TSD 137C) 예비증폭기에 연결된 바이오팩 변환기를 이용하여 기관 캐놀러에서 측정되었다. 가열 패드를 이용하여 체온을 37°C로 유지시켰다. 데이터 수집을 개시하기 이전에, 펜토바비탈 (25mg/kg)을 복막내 투여(IP)하여 임의적인 호흡을 억제하고 안정한 기저선을 얻었다. VP 변화는 바이오팩 윈도우 데이터 수집 인터페이스 상에 기록되었다. 기저선 수치를 적어도 5분 동안 수집하고, 그 후에 귀니아 피그는 2배 증가 투여량의 기관지수축제 (MCh 또는 His)로 비누적적으로 IV 켈린지되었다. 기관지수축제로 MCh가 사용되는 경우, 동물을 프로프라놀롤 (5 mg/kg, IV)로 예비 처리하여 시험 화합물의 항무스카린 효과를 분리하였다. VP 변화는 액크날리지(Acknowledge) 데이터 수집 소프트웨어 (Santa Barbara, CA)를 이용하여 기록되었다. 연구가 종료한 후에, 동물들을 안락사 시켰다.
- [1228] VP 변화는 물의 cm으로 측정되었다. VP 변화 (cm H<sub>2</sub>O) = 피크 압력 (기관지수축제 켈린지 후) - 피크 기저선 압력. MCh 또는 His에 대한 복용량-반응 곡선은 그래프패드 프리즘, 윈도우용 버전 3.00 (GraphPad Software, San Diego, California)을 이용하여 4개의 파라미터 로그 식으로 그려졌다. 사용된 상기 식은 다음과 같다:
- [1229] 
$$Y = \text{최소} + (\text{최대} - \text{최소}) / (1 + 10^{((\log \text{ID}_{50} - X) * \text{힐슬로프})})$$
- [1230] 상기에서 X는 복용량 로그이고, Y는 반응이다. Y는 최소에서 시작하여 S 형으로 최대로 비대칭적으로 근접한다.
- [1231] MCh 또는 His의 최대 이하 복용량에 대한 기관지수축제 반응의 퍼센트 억제를 하기 식을 이용하여 시험 화합물의 각 복용량에서 계산하였다: 반응의 % 억제 = 100 - ((피크 압력 (기관지수축제 켈린지 후, 처리) - 피크 기저선 압력 (처리)) \* 100% / ((피크 압력 (기관지수축제 켈린지 후, 물) - 피크 기저선 압력 (물))). 억제 곡선은 그래프패드 소프트웨어로부터 4개의 파라미터 로그 식을 이용하여 그려졌다. ID<sub>50</sub> (기관지수축제 반응의 50% 억제를 생성하는데 필요한 복용량) 및 Emax (최대 억제)도 또한 적절한 경우마다 평가되었다.
- [1232] 시험 화합물의 흡입 후 상이한 시간에서 기관지 보호의 크기를 사용하여 약물동역학적 반감기 (PD T<sub>1/2</sub>)를 평가하였다. PD T<sub>1/2</sub>는 원-페이즈 지수 감소 식을 이용하는 비선형 회귀 핏 (GraphPad Prism, Version 4.00)을 이용하여 결정되었다:  $Y = \text{Span} * \exp(-K * X) + \text{플레이트오(Plateau)}$ ; 스패ن(Span)+플레이트오에서 시작하여 상수 K의 속도로 플레이트오로 감소함. PD T<sub>1/2</sub> = 0.69/K. 플레이트오 0에 속박된다.
- [1233] 본 어세이에서 시험된 본 발명의 예시된 화합물은 일반적으로 MCh-유도된 기관지수축 및 His-유도된 기관지수축에 대해 복용량 의존적인 기관지보호 효과를 나타낸다. 일반적으로, 투약 1.5시간 후에 MCh-유도 기관지 수축에 대해 300 µg/mL 미만 및 His-유도 기관지수축에 대해 300 µg/mL 미만의 ID<sub>50</sub>을 갖는 시험 화합물이 일반적으로 바람직하다. 또한, 본 어세이에 있어서 적어도 약 24시간의 기관지보호 활성의 지속시간(PD T<sub>1/2</sub>)을 갖는 시험 화합물이 일반적으로 바람직하다.
- [1234] **어세이 시험 과정 H**
- [1235] **흡입 귀니아 피그 타액 분비 어세이**

- [1236] 200-350 g 체중의 쿠니아 피그 (Charles River, Wilmington, MA)를 도착 후 적어도 3일 동안 인하우스 쿠니아 피그 집단에 적응하도록 하였다. 시험 화합물 또는 베히클을 파이 형태의 투약 챔버 (R+S Molds, San Carlos, CA)에서 10분에 걸쳐 흡입 (IH)을 통해 투약하였다. 시험 용액을 멸균수에 용해시키고 5.0 mL의 투약 용액이 충전된 분무기를 이용하여 전달하였다. 쿠니아 피그를 30분 동안 흡입 챔버에 감금하였다. 그 동안에, 쿠니아 피그를 약 110 cm<sup>2</sup>의 면적에 감금하였다. 상기 공간은 동물이 자유롭게 회전하고, 자세를 바꾸고 털을 다듬는데 적절하다. 적응 20 분 후, 쿠니아 피그를 22 psi 압력에서 집 공기에 의해 구동된 LS 스타 분무기 세트 (모델 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)로부터 생성된 에어로졸에 노출시켰다. 분무의 종료 후에, 쿠니아 피그를 처리 후 1.5, 6, 12, 24, 48, 또는 72 시간에 평가하였다.
- [1237] 케타민 43.75 mg/kg, 자일라진 3.5 mg/kg, 및 아세프로마진 1.05 mg/kg의 혼합물을 0.88 mL/kg 부피로 근육내 (IM) 주사하여 시험 1시간 전에 쿠니아 피그를 마취시켰다. 동물들을 20도의 경사를 갖는 가열된(37°C) 담요 상에 배가 위쪽으로 가게 하고 머리를 아랫 경사 방향으로 가게 하였다. 4-ply 2 x 2 인치 gaze 패드 (Nu-Gauze General-use sponges, Johnson and Johnson, Arlington, TX)를 쿠니아 피그의 입에 삽입하였다. 5분 후에, 무스카린 작용제 필로카핀 (3.0 mg/kg, s.c.)을 투여하고 그 시점에 상기 gaze 패드의 무게를 재고 무게 차이를 기록하여 축적된 타액의 양(mg)을 결정하였다. 베히클 및 각 복용량의 시험 화합물을 투여받은 동물들로부터 회수된 평균 양을 계산하였다. 베히클 그룹 평균을 100% 타액 분비로 간주하였다. 결과 평균 (n = 3 이상)을 이용하여 결과를 계산하였다. 신뢰 구간 (95%)은 이원 ANOVA를 이용하여 각 시점에서의 각 복용량에 대해 계산되었다. 상기 모델은 Rechter, "Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation" *Ata Pharmacol Toxicol*, 1996, 24:243-254 에 설명되어 있는 과정의 변형된 버전이다.
- [1238] 각 예비처리 시간에 있어서, 베히클-처리된 동물에 있어서 타액의 평균 무게가 계산되었고, 각 복용량에서, 대응하는 예비처리 시간에서, 타액 분비의 % 억제율을 계산하는데 사용되었다. 억제 투여량-반응 데이터는 그래프 패드 프리즘, 윈도우용 버전 3.00 (GraphPad Software, San Diego, California)를 이용하는 4개의 파라미터 로그 식으로 구해졌고 항-시알라로그(anti-sialagogue) ID<sub>50</sub> (필로카핀-유발 타액 분비의 50%를 억제하는데 필요한 복용량)을 평가하였다. 상기에서 사용된 식은 다음과 같다:
- [1239] 
$$Y = \text{최소} + (\text{최대} - \text{최소}) / (1 + 10^{((\log ID_{50} - X) * \text{힐슬로프})})$$
- [1240] 상기에서, X는 복용량의 로그이고, Y는 반응 (타액 분비의 % 억제)이다. Y는 최소에서 시작하여 S 형태로 최대에 비대칭적으로 근접한다.
- [1241] 항-시알라로그(anti-sialagogue) ID<sub>50</sub> 대 기관지보호 ID<sub>50</sub>의 비율은 시험 화합물의 명백한 폐-선택성 지수를 계산하는데 사용되었다. 일반적으로, 약 5 이상의 명백한 폐-선택성 지수를 갖는 화합물이 바람직하다. 본 어세이에 있어서, 실시예 3의 화합물은 5 이상의 명백한 폐-선택성 지수를 가졌다.
- [1242] 본 발명을 그의 특이적인 측면들 또는 구체예들을 참조하여 설명하였지만, 다양한 변화들이 만들어질 수 있거나 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 균등물로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 또한, 적용할 수 있는 특허법 및 시행령에 의해 허용되는 범위까지, 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 문서가 개별적으로 본 명세서에 참조로서 통합된 것과 같은 범위로 그 전체가 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.