



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0018423  
(43) 공개일자 2011년02월23일

(51) Int. Cl.

C07D 249/08 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7000612

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월09일

심사청구일자 2011년01월10일

(85) 번역문제출일자 2011년01월10일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/052986

(87) 국제공개번호 WO 2010/004517

국제공개일자 2010년01월14일

(30) 우선권주장

61/079,837 2008년07월11일 미국(US)

(71) 출원인

화이자 리미티드

영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드

(72) 발명자

존스 린 호워드

영국 샌드위치 켄트 시티13 9엔제이 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

로버츠 대니엘 프란시스

영국 샌드위치 켄트 시티13 9엔제이 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

스트랭 로스 신클레어

영국 샌드위치 켄트 시티13 9엔제이 램스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인

제일광장특허법인

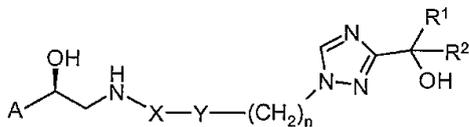
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 질환의 치료에 유용한 트리아아졸 유도체

(57) 요약

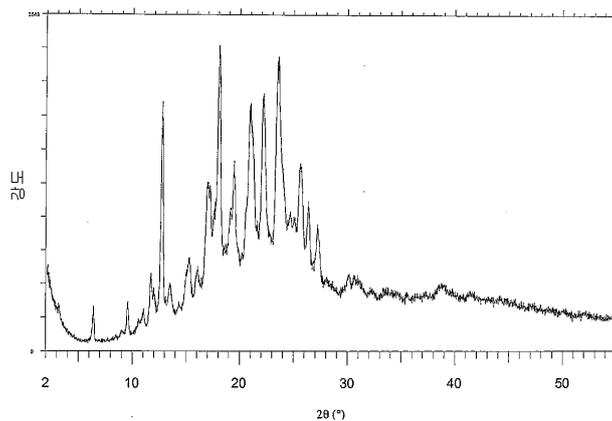
본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이 화합물의 제조 방법, 이 화합물의 제조에 사용되는 중간체, 이 화합물을 함유하는 조성물 및 이 화합물의 용도에 관한 것이다:

화학식 1



본 발명에 따른 화합물은 다수의 질환, 장애 및 증상, 구체적으로 염증, 알레르기 및 호흡기 질환, 장애 및 증상의 치료에 유용하다

대표도 - 도1

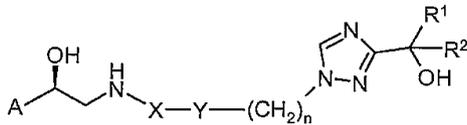


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

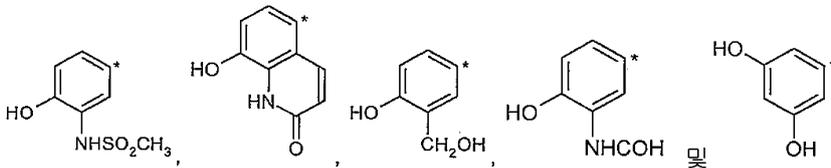
하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물:

화학식 1



상기 식에서,

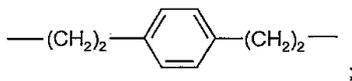
A는 하기 화학식의 기들로 구성된 군으로부터 선택되고:



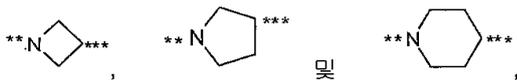
[상기 식에서,

\*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타냄];

X는  $-(CH_2)_m-$ 이거나 하기 화학식으로 표시되고, 이때 m은 7 내지 12의 정수이고:



Y는 하기 화학식의 기들로 구성된 군으로부터 선택되고:



[상기 식에서,

\*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결됨];

n은 0 또는 1이고;

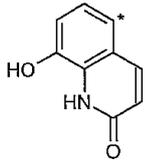
R<sup>1</sup>은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 푸라닐 및 티오펜일로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 페닐, 푸라닐 및 티오펜일로 구성된 군으로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

A가 하기 화학식으로 표시되는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물:



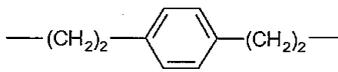
상기 식에서,

\*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타낸다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,

X가  $-(CH_2)_9-$ 이거나 하기 화학식으로 표시되는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물:



**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 하기 화학식으로 표시되는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물:



상기 식에서,

\*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결된다.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 페닐 또는 사이클로헥실인, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 페닐인, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물.

**청구항 7**

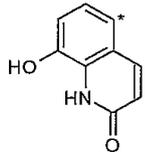
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1인, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

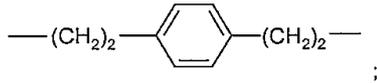
A가 하기 화학식으로 표시되고:



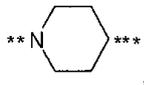
[상기 식에서,

\*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타냄];

X가  $-(CH_2)_9-$ 이거나 하기 화학식으로 표시되고:



Y가 하기 화학식으로 표시되고:



[상기 식에서,

\*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결됨];

n이 1이고;

R<sup>1</sup>이 사이클로헥실 또는 페닐이고;

R<sup>2</sup>가 페닐인,

화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물.

### 청구항 9

제1항에 있어서,

하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염,

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염,

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 석시네이트 염,

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 푸마레이트 염,

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노

닐}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,

8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-({9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}노닐)아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온, 및

8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸)페닐)에틸}아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염인 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 적어도 유효량 포함하는 약학 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용되는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 질환, 장애 및 증상으로 구성된 군으로부터 선택된 질환, 장애 및 증상의 치료에 사용되는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물:

- 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 천식, 특히 아토피성 천식, 비-아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병태생리학적 장애를 원인으로 하는 내인성 천식, 환경 인자를 원인으로 하는 외인성 천식, 미공지된 또는 불분명한 원인의 본태성 천식, 기관지염 천식, 기종성 천식, 운동에 의해 유발된 천식, 알레르겐(allergen)에 의해 유발된 천식, 찬공기에 의해 유발된 천식, 직업성 천식, 세균, 진균, 원생동물 또는 바이러스 감염을 원인으로 하는 감염성 천식, 비-알레르기성 천식, 초기 천식, 유아 천명 증후군(wheezy infant syndrome) 및 세기관지염으로 구성된 군으로부터 선택된 천식;
- 만성 또는 급성 기관지수축, 만성 기관지염, 소기도 폐쇄 및 폐기종;
- 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 특히 만성 호산구성 폐렴; 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD); 만성 기관지염, 폐기종, 및 COPD와 관련되거나 관련되지 않은 호흡곤란증을 포함하는 COPD; 비가역 진행성 기도 폐쇄를 특징으로 하는 COPD; 성인 호흡곤란 증후군(ARDS); 다른 약물 치료에 따른 결과로서 기도 과다반응의 악화; 및 폐동맥 고혈압 관련 기도 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환;
- 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 기관지염, 특히 급성 기관지염, 급성 후두기관 기관지염, 아라키드성(arachidic) 기관지염, 카타르성(catarrhal) 기관지염, 크루푸스(croupus) 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식 기관지염, 습성 기관지염, 포도상구균 또는 연쇄구균 기관지염 및 폐포 기관지염으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지염;
- 급성 폐 손상; 및
- 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 기관지확장증, 특히 원통형 기관지확장증, 낭상(sacculated) 기관지확장증, 방추형(fusiform) 기관지확장증, 모세혈관 기관지확장증, 낭종(cystic) 기관지확장증, 건성 기관지확장증 및 난포(follicular) 기관지확장증으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지확장증.

**청구항 14**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물과 하기 (a) 내지 (m)의 물질들로 구성된 군으로부터 선택된 다른 치료제의 조합물:

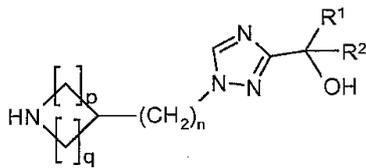
- (a) 5-리폭시게네이스(5-L0) 억제제 또는 5-리폭시게네이스 활성화 단백질(FLAP) 길항제;
- (b) LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> 및 LTE<sub>4</sub>의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제(LTRA);
- (c) H1 길항제 및 H3 길항제를 포함하는 히스타민 수용체 길항제;
- (d) 충혈제거제로서 사용되는 α<sub>1</sub>-아드레날린 수용체 작용제 및 α<sub>2</sub>-아드레날린 수용체 작용제인 혈관수축 교감 신경작용제;
- (e) PDE 억제제, 예를 들어, PDE3 억제제, PDE4 억제제 및 PDE5 억제제;
- (f) β<sub>2</sub> 수용체 작용제;
- (g) 무스카린 M3 수용체 길항제 또는 항콜린성 물질;
- (h) β<sub>2</sub> 수용체 작용제 및 무스카린 M3 수용체 길항제로서 활성을 나타내는 중복활성 화합물;
- (i) 테오필린(theophylline);
- (j) 나트륨 크로모글리케이트(sodium cromoglycate);
- (k) COX 억제제인 비-선택적 및 선택적 COX-1 또는 COX-2 억제제(NSAID);
- (l) 프로스타글란딘 수용체 길항제 및 프로스타글란딘 합성효소 억제제;
- (m) 경구용 및 흡입용 글루코코르티코스테로이드;
- (n) 코르티코이드 수용체의 해리된 작용제(DAGR);
- (o) 내재 염증 물질에 대한 활성을 나타내는 단일클론 항체;
- (p) 항-종양 괴사 인자(항-TNF-α) 물질;
- (q) VLA-4 길항제를 포함하는 접착 분자 억제제;
- (r) 킨닌(kinin)-B<sub>1</sub>-수용체 길항제 및 킨닌-B<sub>2</sub>-수용체 길항제;
- (s) IgE 경로 억제제 및 사이클로스포린을 포함하는 면역억제제;
- (t) 매트릭스 메탈로프로테아제(metalloprotease)(MMP) 억제제;
- (u) 태치킨닌(tachykinin) NK<sub>1</sub> 수용체 길항제, NK<sub>2</sub> 수용체 길항제 및 NK<sub>3</sub> 수용체 길항제;
- (v) 프로테아제 억제제, 예컨대, 엘라스테아제(elastase) 억제제;
- (w) 아데노신 A2a 수용체 작용제 및 A2b 길항제;
- (x) 유로키네이스(urokinase) 억제제;
- (y) 도파민 수용체에 작용하는 화합물, 예컨대, D2 작용제;
- (z) NFκβ 경로 조절제, 예컨대, IKK 억제제;
- (aa) 사이토카인 신호전달 경로 조절제, 예컨대, p38 MAP 카이네이스(kinase), PI3 카이네이스, JAK 카이네이스, syk 카이네이스, EGFR 또는 MK-2;
- (bb) 점액용해제 또는 항-해소제로서 분류될 수 있는 물질;
- (cc) 흡입용 코르티코스테로이드에 대한 반응을 상승시키는 물질;

- (dd) 호흡관에서 콜로니를 형성할 수 있는 미생물에 대해 효과적인 항생제 및 항바이러스제;
- (ee) HDAC 억제제;
- (ff) CXCR2 길항제;
- (gg) 인테그린(integrin) 길항제;
- (hh) 케모카인;
- (ii) 상피 나트륨 채널(ENaC) 차단제 또는 ENaC 억제제;
- (jj) P2Y2 작용제 및 다른 뉴클레오티드 수용체 작용제;
- (kk) 트롬복산 억제제;
- (ll) PGD<sub>2</sub> 합성 및 PGD<sub>2</sub> 수용체(DP1 및 DP2/CRTH2) 억제제;
- (mm) 니아신(niacin); 및
- (nn) VLAM, ICAM 및 ELAM을 포함하는 접착 인자.

**청구항 15**

하기 화학식 5의 화합물:

화학식 5



상기 식에서,

p 및 q는 1 및 2로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

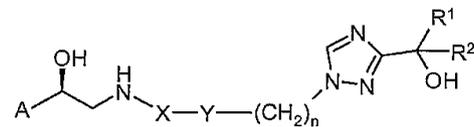
n, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항에 정의된 바와 같다.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이 화합물의 제조 방법, 이 화합물의 제조를 위한 중간체, 이 화합물을 함유하는 조성물 및 이 화합물의 용도에 관한 것이다:

**화학식 1**



[0002]

상기 식에서,

[0003]

A, X, Y, n, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 하기 정의된 의미를 가진다.

[0004]

**배경기술**

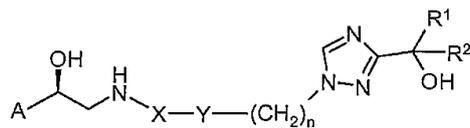
[0005]  $\beta_2$  아드레날린 작용제 및 콜린 무스카린 길항제는 폐쇄성 호흡기 질환, 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 천식의 치료용으로 잘 확립된 치료제이다. 현재 사용되고 있는 흡입용  $\beta_2$  수용체 작용제는 단기 작용제, 예컨대, 살부타몰(salbutamol)(1일 4회) 및 테부탈린(terbutaline)(1일 3회), 및 장기 작용제, 예컨대, 살메테롤(salmeterol) 및 포모테롤(formoterol)(1일 2회)을 포함하고 기도 평활근 상의 아드레날린 수용체의 자극을 통해 기관지팽창을 야기한다. 임상적으로 사용되는 흡입용 무스카린 길항제는 단기 작용 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide)(1일 4회) 및 옥시트로피움 브로마이드(oxitropium bromide)(1일 4회), 및 장기 작용 티오토트로피움(tiotropium)(1일 4회)을 포함한다. 무스카린 길항제는 기도 평활근 상에 존재하는 무스카린 수용체 상의 아세틸콜린의 작용을 주로 길항하여 기도의 콜린성 긴장을 억제함으로써 기관지팽창을 야기한다. 다수의 공개된 연구는 (단기 작용제이든 장기 작용제이든 관계없이) 흡입용  $\beta_2$  수용체 작용제와 흡입용 무스카린 길항제를 폐쇄성 폐 질환을 앓는 환자에게 병용 투여한 경우 흡입용  $\beta_2$  수용체 작용제 또는 흡입용 무스카린 길항제만을 투여받은 환자에 비해 폐 기능, 증상 및 삶의 질이 현저히 개선됨을 입증한다. 현재까지 연구는 단일 약리기전을 가진 약제들을 사용한 병용 연구에만 한정되어 있었지만, 단일 분자 내에 2종의 약리기전을 겸비시키는 것은 상기 단일 약리기전의 약제와 유사한 치료 지수와 함께 증가된 기관지팽창제 효능을 발생시키거나 더 우수한 치료 지수와 함께 유사한 효능을 발생시킬 수 있기 때문에 바람직할 것이다. 또한, 단일 분자 내에 2종의 약리기전을 겸비시키는 것은 소염제와의 병용 가능성을 허용함으로써 단일 흡입기로부터의 삼중 요법을 제공할 것이다.

[0006] 따라서, 바람직하게는 흡입 경로에 의한 호흡기 질환의 치료에 적합한 화합물로서,  $\beta_2$  수용체 작용제 및 무스카린 길항제로서 작용하는 대안적 화합물이 필요하다. 이러한 화합물은 예를 들어, 효능, 약동학 또는 작용 기간의 관점에서 적합한 약리학적 프로파일을 나타낼 것이다. 뿐만 아니라, 상기 화합물은 만성 질환, 예컨대, 천식 또는 COPD의 치료에 사용될 수 있으므로 바람직하게는 함께 투여되는 화합물과 상호작용할 가능성이 낮을 것이다.

**발명의 내용**

[0007] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물에 관한 것이다:

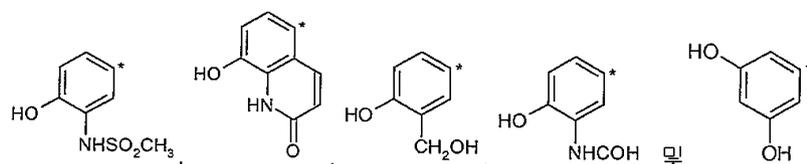
[0008] 화학식 1



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] A는 하기 화학식의 기들로 구성된 군으로부터 선택되고:

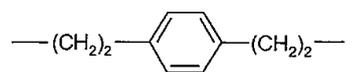


[0012]

[0013] [상기 식에서,

[0014] \*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타냄];

[0015] X는  $-(CH_2)_m-$ 이거나 하기 화학식으로 표시되고, 이때 m은 7 내지 12의 정수이고:



[0016]

[0017] Y는 하기 화학식의 기들로 구성된 군으로부터 선택되고:



[0019] [상기 식에서,

[0020] \*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결됨];

[0021] n은 0 또는 1이고;

[0022] R<sup>1</sup>은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 푸라닐 및 티오펜일로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0023] R<sup>2</sup>는 페닐, 푸라닐 및 티오펜일로 구성된 군으로부터 선택된다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] 도 1은 실시예 2a의 분말 X-선 회절(PXRD) 패턴이다.

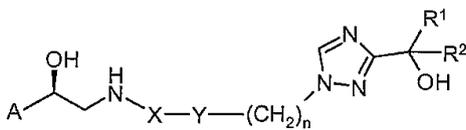
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] 화학식 1의 화합물은 특히, 흡입 경로를 통해 투여된 경우 현저한 효능을 보임으로써 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 및 무스카린 수용체와 관련된 질환 및/또는 증상의 치료에 특히 유용한 β<sub>2</sub> 아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린 수용체 길항제이다.

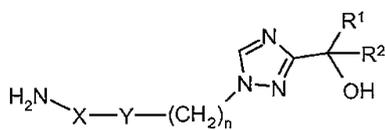
[0026] 화학식 1의 화합물은 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 하기 방법들은 상기 화합물의 제조 방법들 중 한 제조 방법을 예시한 것이고, 이때 A, X, Y, n, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 달리 명시하지 않은 한 화학식 1의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다. 당업자는 다른 방법들도 균등하게 실시될 수 있음을 인식할 것이다.

[0027] 하기 화학식 1의 아민 유도체는 하기 화학식 2의 아민을 하기 화학식 3의 브로마이드와 반응시켜 제조할 수 있다:

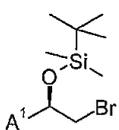
[0028] 화학식 1



**화학식 2**



**화학식 3**

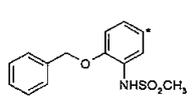
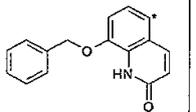
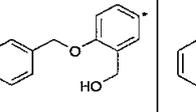
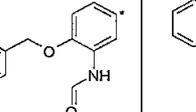
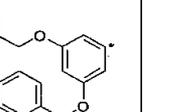


[0032] 상기 식에서,

[0033] A<sup>1</sup>은 적절한 페놀 보호기, 예컨대, 벤질로 보호된 A를 나타낸다.

[0034] 전형적인 절차에서, 80°C 내지 120°C의 온도에서 경우에 따라 용매 또는 용매의 혼합물(예를 들어, 다이메틸 설펡사이드, 톨루엔, N,N-다이메틸포름아마이드, 프로피오니트릴, 아세트니트릴, 부티로니트릴, 다이클로로메탄) 및 적절한 염기(예를 들어, 트리에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨)의 존재 하에 화학식 2의 아민을 화학식 3의 브로마이드와 12시간 내지 72시간 동안 반응시킨다. 이어서, 산소 보호기를 절단하는 표준 방법, 예컨대, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981)]에 기재된 방법을 이용하여 보호기, 예컨대, 3급-부틸다이메틸실릴 및 벤질을 제거할 수 있다.

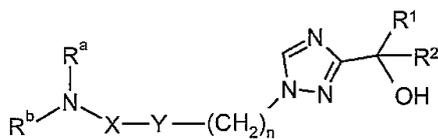
[0035] A<sup>1</sup>이 하기에 나타낸 바와 같은 화학식 3의 화합물은 하기 참고문헌에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다:

				
미국특허출원 공개 제2005171147호	미국특허출원 공개 제2004224982호	유럽특허출원 공개 제1460064호	국제특허출원 공개 제2005/092840호	미국특허출원 공개 제2005222128호

[0036]

[0037] 화학식 2의 아민은 하기 화학식 4의 상응하는 보호된 아민으로부터 제조될 수 있다:

#### 화학식 4



[0038]

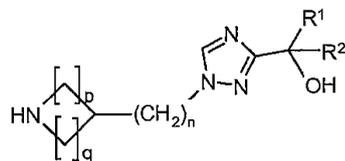
[0039] 상기 식에서,

[0040] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 적절한 보호기, 예컨대, 3급-부톡시카보닐을 나타내거나 함께 프탈이미드를 나타낸다.

[0041] 전형적인 절차에서, 질소 보호기를 절단하는 표준 방법, 예컨대, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981)]에 기재된 방법을 이용하여 화학식 4의 아민을 탈보호한다.

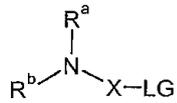
[0042] 화학식 4의 아민은 하기 화학식 5의 상응하는 아민을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

#### 화학식 5



[0043]

**화학식 6**



[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

[0050]

[0051]

상기 식에서,

p 및 q는 1 및 2로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 상기 정의된 바와 같고;

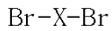
LG는 적절한 이탈기, 예컨대, 브로마이드 또는 메실레이트이다.

전형적인 절차에서, 50°C 내지 90°C의 온도에서 적절한 염기(예를 들어, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민)의 존재 하에 및 경우에 따라 친핵 첨가제(예를 들어, 요오드화나트륨)의 존재 하에 적절한 용매(예를 들어, 다이메틸 설펍사이드, 톨루엔, N,N-다이메틸포름아마이드, 프로피오니트릴, 아세토니트릴, 메틸 에틸 케톤) 중에서 화학식 5의 아민을 화학식 6의 화합물과 18시간 내지 48시간 동안 반응시킨다.

화학식 5의 화합물은 화학식 1의 화합물의 제조에 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 무스카린 길항제로서도 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 5의 화합물은 무스카린 수용체의 활성의 조절에 의해 완화될 수 있는 질환의 치료에 유용할 수 있다.

LG가 브로마이드인 화학식 6의 화합물은 화학식  $R^aR^bNH$ 의 상응하는 아민 친핵체를 하기 화학식 7의 상응하는 다이브로마이드와 반응시켜 제조할 수 있다:

**화학식 7**



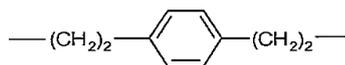
[0052]

전형적인 절차에서, 0°C 내지 실온의 온도에서 적절한 용매, 예컨대, N,N-다이메틸포름아마이드 또는 테트라하이드로푸란 중에서 프탈이미드 또는 다이-3급-부틸 이미노다이카복실레이트( $R^aR^bNH$ )를 적절한 염기, 예컨대, 수산화나트륨(오일 중의 60% 분산액)과 최대 1시간 동안 반응시킨 후, 0°C 내지 150°C의 온도에서 화학식 7의 다이브로마이드를 6시간 내지 48시간 동안 첨가한다.

화학식  $R^aR^bNH$ 의 아민은 상업적으로 입수될 수 있다.

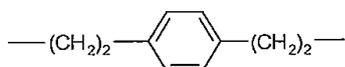
X가  $-(CH_2)_m-$ 인 화학식 7의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있다.

X가 하기 화학식으로 표시되는 화학식 7의 화합물은 문헌[Journal of Organic Chemistry, 46(22), 4608-10; 1981]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다:



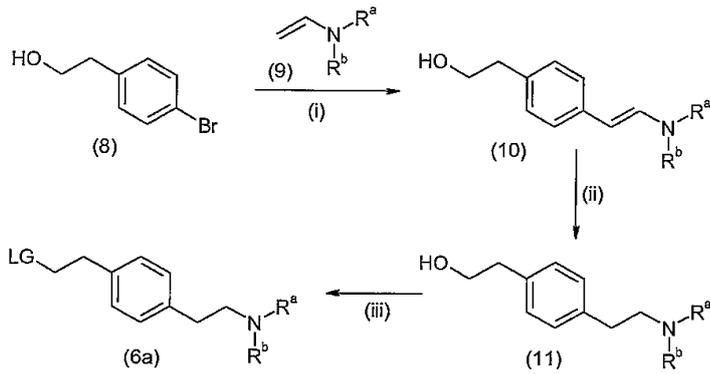
[0057]

별법으로,  $R^a$  및  $R^b$ 가 함께 프탈이미드를 나타내고 X가 하기 화학식으로 표시되는 화학식 6의 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다:



[0059]

[0060] [반응식 1]



[0061]

[0062] 상기 식에서,

[0063] R<sup>a</sup>와 R<sup>b</sup>는 함께 프탈이미드를 나타낸다.

[0064] 화학식 8의 화합물 및 화학식 9의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있다.

[0065] 화학식 10의 화합물은 Heck(Heck) 반응에 의해 화학식 8의 화합물 및 화학식 9의 화합물로부터 제조될 수 있다(단계 (i)). 전형적인 조건은 90°C에서 적절한 용매, 예컨대, 아세토니트릴 중에서 화학식 8의 화합물, 화학식 9의 화합물, 트라이-*o*-톨릴포스핀, 아세트산팔라듐(III) 및 적절한 염기, 예컨대, 다이아이소프로필에틸아민과 21시간 동안 반응시킴을 포함한다.

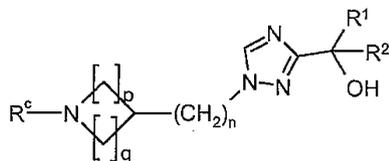
[0066] 화학식 11의 화합물은 수소첨가에 의해 화학식 10의 화합물로부터 제조될 수 있다(단계 (ii)). 전형적인 조건은 80°C에서 적절한 용매, 예컨대, 에틸 아세테이트 및 에탄올 중에서 화학식 10의 화합물을 포름산암모늄 및 탄소 상 30% 수산화팔라듐과 18시간 동안 반응시킴을 포함한다. 대안적 조건은 20psi 및 실온에서 적절한 용매, 예컨대, 에틸 아세테이트 및 에탄올 중에서 화학식 10의 화합물을 수소 기체 및 로듐 트라이스(트라이페닐포스핀)클로라이드와 24시간 동안 반응시킴을 포함한다.

[0067] LG가 브로마이드인 화학식 6a의 화합물은 브롬첨가에 의해 화학식 11의 화합물로부터 제조될 수 있다(단계 (iii)). 전형적인 조건은 환류 온도에서 적절한 용매, 예컨대, 톨루엔 중에서 화학식 11의 화합물을 삼브롬화인과 4시간 동안 반응시킴을 포함한다.

[0068] LG가 메실레이트인 화학식 6a의 화합물은 메실화에 의해 화학식 11의 화합물로부터 제조될 수 있다(단계 (iii)). 전형적인 조건은 0°C 내지 실온의 온도에서 적절한 염기, 예컨대, 트라이에틸아민의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대, 메틸 에틸 케톤 중에서 화학식 11의 화합물을 메탄설포닐 클로라이드와 1시간 내지 4시간 동안 반응시킴을 포함한다.

[0069] 화학식 5의 아민은 하기 화학식 12의 상응하는 보호된 아민으로부터 제조될 수 있다:

**화학식 12**



[0070]

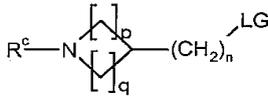
[0071] 상기 식에서,

[0072] R<sup>c</sup>는 적절한 보호기, 예컨대, 3급-부톡시카보닐 또는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.

[0073] 전형적인 절차에서, 질소 보호기를 절단하는 표준 방법, 예컨대, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981)]에 기재된 방법을 이용하여 화학식 12의 아민을 탈보호한다.

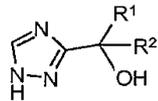
[0074] 화학식 12의 아민은 하기 화학식 13의 상응하는 화합물을 하기 화학식 14의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

**화학식 13**



[0075]

**화학식 14**



[0076]

[0077] 상기 식에서,

[0078] LG는 적절한 이탈기, 예컨대, 브로마이드 또는 메실레이트이다.

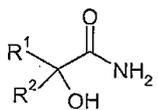
[0079] 전형적인 절차에서, 70°C 내지 150°C의 온도에서 적절한 염기(예를 들어, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민)의 존재 하에 적절한 용매(예를 들어, N,N-다이메틸포름아마이드, 프로피오니트릴, 아세토니트릴, 아세톤) 중에서 화학식 13의 화합물을 화학식 14의 화합물과 5시간 내지 48시간 동안 반응시킨다.

[0080] 화학식 13의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있거나 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0081] 구체적으로, R<sup>c</sup>가 3급-부톡시카보닐이고, p 및 q가 1 또는 2이고, n이 0이고, LG가 메실레이트인 화학식 13의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있다. R<sup>c</sup>가 3급-부톡시카보닐이고, p 및 q가 1이고, n이 1이고, LG가 메실레이트인 화학식 13의 화합물은 미국 특허출원 공개 제2005101586호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. R<sup>c</sup>가 3급-부톡시카보닐이고, p가 1이고, q가 2이고, n이 1이고, LG가 브로마이드 또는 메실레이트인 화학식 13의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있다. 마지막으로, R<sup>c</sup>가 3급-부톡시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이고, p 및 q가 2이고, n이 1이고, LG가 브로마이드인 화학식 13의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있다.

[0082] 화학식 14의 화합물은 하기 화학식 15의 상응하는 아민으로부터 제조될 수 있다:

**화학식 15**

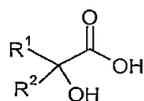


[0083]

[0084] 전형적인 절차에서, 90°C에서 화학식 15의 화합물을 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈과 2시간 동안 반응시킨다. 잔량의 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈을 진공 중에서 제거하고, 잔사를 적절한 용매, 예컨대, 톨루엔으로 공비시킨다. 하이드라진 수화물을 첨가한 후, 빙초산을 첨가하고, 90°C에서 2시간 동안 가열한다.

[0085] 화학식 15의 화합물은 하기 화학식 16의 상응하는 산으로부터 제조될 수 있다:

**화학식 16**



[0086]

[0087]

전형적인 절차에서, 실온에서 적절한 용매, 예컨대, 다이클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란 중에서 화학식 16의 화합물을 카보닐다이이미다졸과 1시간 동안 반응시킨 후, 실온에서 0.880 암모니아 수용액을 18시간 동안 첨가한다.

[0088]

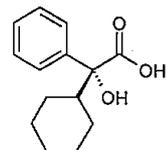
화학식 16의 화합물 및 적절한 경우 상기 화합물의 상응하는 단일 거울상이성질체는 상업적으로 입수될 수 있거나, 문헌에 공지되어 있거나, 문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있거나, 또는 문헌에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 정보가 기재된 관련 문헌 또는 이러한 정보에 대한 참고문헌의 예로는 국제특허출원 공개 제W02002/053564호, 제W02006/048225호, 제W02001/04118호, 제W02003/057694호, 제W02004/052857호 및 제W096/33973호; 문헌[Journal of Organic Chemistry, 46(14), 2885-9, 1981]; 문헌[Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1573-7]; 문헌[Chimica Therapeutica (1966), (4), 238-45] 및 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 44(20), 3244-3253, 2001]이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0089]

예를 들어, 하기 화학식 16a의 화합물은 (2R)-2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세트산으로서 상업적으로 입수될 수 있다:

[0090]

[화학식 16a]

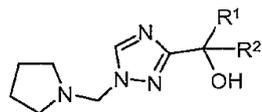


[0091]

[0092]

별법으로, 화학식 14의 화합물은 하기 화학식 17의 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다:

**화학식 17**



[0093]

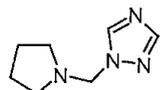
[0094]

전형적인 절차에서, 환류 온도에서 적절한 용매, 예컨대, 에탄올 중에서 화학식 17의 화합물을 나트륨 보로하이드라이드와 3시간 동안 반응시킨다.

[0095]

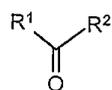
화학식 17의 화합물은 하기 화학식 18의 화합물을 하기 화학식 19의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

**화학식 18**



[0096]

화학식 19



[0097]

[0098]

전형적인 절차에서, -78℃ 내지 실온의 온도에서 적절한 용매, 예컨대, 테트라하이드로푸란 중에서 화학식 18의 화합물을 적절한 염기, 예컨대, n-부틸 리튬과 1시간 동안 반응시킨 후, -78℃ 내지 실온의 온도에서 테트라하이드로푸란 중의 화학식 19의 화합물을 18시간 동안 첨가한다.

[0099]

화학식 18의 화합물은 문헌[Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500, 1997]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0100]

화학식 19의 화합물은 상업적으로 입수될 수 있거나, 문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있거나, 또는 문헌에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 정보가 기재된 관련 문헌의 예로는 문헌 [Tetrahedron Letters, 49(11), 1884-1888, 2008]; 문헌 [Tetrahedron Letters, 46(44), 7627-7630, 2005]; 문헌 [Synthesis, (13), 1970-1978, 2007]; 문헌 [Journal of Organic Chemistry, 55(4), 1286-91, 1990]; 미국 특허 제5969159호; 문헌 [Tetrahedron Letters, 47(10), 1649-1651, 2006]; 문헌 [Journal of Chemical Research, Synopses, (9), 280-1, 1984]; 문헌 [Synthesis, (3), 242-3, 1991]; 문헌 [Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999), (11), 1741-51, 1989]; 및 문헌 [Synthetic Communications, 34(23), 4249-4256, 2004]이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0101]

화학식 1의 화합물의 제조는 이미 공지되어 있는 방법들 이외에 잠재적인 반응성 작용기의 보호를 필요로 할 수 있다. 이 경우, 적합한 보호기, 및 이들의 구체적인 보호 및 탈보호 방법의 예는 문헌 ["Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz (Wiley-Interscience Publication, 1981)] 또는 문헌 ["Protecting groups" by P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994)]에 기재되어 있다.

[0102]

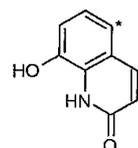
화학식 1의 화합물 및 이의 제조를 위한 중간체는 다양한 잘 공지되어 있는 방법, 예를 들어, 결정화 또는 크로마토그래피에 따라 정제되고 단리될 수 있다.

[0103]

하기 치환기들 또는 하기 치환기들의 조합물을 함유하는 화학식 1의 화합물의 하위군이 바람직하다.

[0104]

바람직하게는, A는 하기 화학식으로 표시된다:



[0105]

[0106]

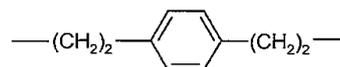
상기 식에서,

[0107]

\*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타낸다.

[0108]

바람직하게는, X는 (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>이거나 하기 화학식으로 표시된다:



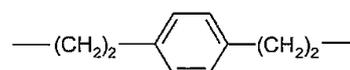
[0109]

[0110]

바람직한 실시양태에서, X는 (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>이다.

[0111]

또 다른 바람직한 실시양태에서, X는 하기 화학식으로 표시된다:



[0112]

[0113] 바람직하게는, Y는 하기 화학식으로 표시된다:



[0114]

[0115] 상기 식에서,

[0116] \*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결된다.

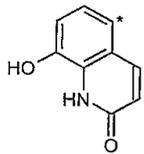
[0117] 바람직하게는, R<sup>1</sup>은 페닐 또는 사이클로헥실이다.

[0118] 바람직하게는, R<sup>2</sup>는 페닐이다.

[0119] 바람직하게는, n은 1이다.

[0120] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 상이한 경우, 이 두 치환기를 보유하는 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 구조로 존재할 수 있다. 바람직하게는, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 상이한 경우, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>를 보유하는 탄소 원자는 (R) 구조로 존재한다.

[0121] A가 하기 화학식으로 표시되고:

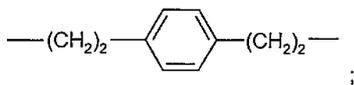


[0122]

[0123] [상기 식에서,

[0124] \*는 A가 하이드록실을 보유하는 탄소에 부착하는 부착점을 나타냄];

[0125] X가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-이거나 하기 화학식으로 표시되고:



[0126]

[0127] Y가 하기 화학식으로 표시되고:



[0128]

[0129] [상기 식에서, \*\* 및 \*\*\*는 부착점을 나타내고, \*\*는 X에 연결됨];

[0130] n이 1이고;

[0131] R<sup>1</sup>이 사이클로헥실 또는 페닐이고;

[0132] R<sup>2</sup>가 페닐인,

[0133] 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물이 더 바람직하다.

[0134] 하기 화합물들이 더 바람직하다:

[0135] 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,

[0136] 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염,

[0137] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리

딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,

- [0138] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염,
- [0139] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 석시네이트 염,
- [0140] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 푸마레이트 염,
- [0141] 5-[(1R)-2-{{9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온,
- [0142] 8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-{{9-[4-({3-[(R)-하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}아미노}에틸]퀴놀린-2(1H)-온, 및
- [0143] 8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}에틸]퀴놀린-2(1H)-온.
- [0144] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온이 훨씬 더 바람직하다.
- [0145] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일}에틸}페닐}에틸]아미노}-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염이 가장 바람직하다.
- [0146] 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 1의 화합물의 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 적절한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 이의 예로는 아세트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 중탄산염/탄산염, 바이설포이트/설포이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설포이트, 나프틸레이트, 1,5-나프탈렌다이설포네이트, 2-넵실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/다이하이드로젠 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트라이플루오로아세트레이트 염이 있다. 적절한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 이의 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염이 있다. 산 및 염기의 헤미염(hemisalt), 예를 들어, 헤미설포이트 및 헤미칼슘 염도 형성될 수 있다. 적절한 염에 대한 검토는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참조한다.
- [0147] 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 3종의 방법들 중 1종 이상의 방법에 의해 제조될 수 있다:
- [0148] (i) 화학식 1의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시키는 방법;
- [0149] (ii) 화학식 1의 화합물의 적절한 전구체로부터 산-불안정 또는 염기-불안정 보호기를 제거하거나, 또는 원하는 산 또는 염기를 사용하여 적절한 환형 전구체, 예를 들어, 락톤 또는 락탐을 고리-개환시키는 방법; 및
- [0150] (iii) 적절한 산 또는 염기와 반응시키거나 적절한 이온 교환 컬럼을 이용하여 화학식 1의 화합물의 한 염을 또 다른 염으로 전환시키는 방법.
- [0151] 상기 3종의 반응 모두 전형적으로 용액 중에서 수행한다. 생성된 염은 침전시킬 수 있고 여과하여 모으거나 용매를 증발시켜 회수할 수 있다. 생성된 염에서 이온화 정도는 완전히 이온화된 염부터 거의 이온화되지 않은 염까지 다양할 수 있다.
- [0152] 본 발명의 화합물은 비-용매화물 형태 및 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "용매화물"

은 본 발명의 화합물 또는 이의 염 및 화학양론적 양의 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 분자 착물을 지칭한다. 용어 "수화물"은 상기 용매가 물인 경우에 사용된다.

- [0153] 상기 용매화물과 대조적으로 약제 및 호스트(host)가 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양으로 존재하는 착물, 예컨대, 포접화합물(clathrate) 및 약제-호스트 포함 착물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양으로 존재할 수 있는 2종 이상의 유기 성분 및/또는 무기 성분을 함유하는 약제의 착물도 포함된다. 생성된 착물은 이온화될 수 있거나, 부분적으로 이온화될 수 있거나, 또는 이온화되지 않을 수 있다. 이러한 착물의 검토를 위해서는 문헌[J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975)]을 참조한다.
- [0154] 이하, 화학식 1의 화합물에 대한 모든 언급은 화학식 1의 화합물의 염, 용매화물 및 착물, 및 상기 염의 용매화물 및 착물을 포함한다.
- [0155] 본 발명의 화합물은 모든 다형체 및 결정상을 포함하는 상기 정의된 화학식 1의 화합물, 이하에 정의된 상기 화합물의 전구약물 및 이성질체(광학 이성질체, 기하 이성질체 및 호변이성질체를 포함함), 및 화학식 1의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.
- [0156] 명시된 바와 같이, 화학식 1의 화합물의 소위 "전구약물"도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 따라서, 그 자체로는 약리 활성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않을 수 있는 화학식 1의 화합물의 일부 유도체는 체내로 투여된 경우 예를 들어, 가수분해에 의한 절단에 의해 원하는 활성을 나타내는 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가 정보는 문헌["Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 문헌["Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾을 수 있다.
- [0157] 본 발명에 따른 전구약물은 예를 들어, 화학식 1의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재된 바와 같이 "전구-잔기(pro-moiety)"로서 당업자에게 공지된 특정 잔기로 치환시켜 제조할 수 있다.
- [0158] 본 발명에 따른 전구약물의 일부 예는 하기 (i) 및 (ii)를 포함한다:
- [0159] (i) 화학식 1의 화합물이 알코올 작용기(OH)를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 에테르, 예를 들어, 화학식 1의 화합물의 알코올 작용기의 수소가 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알카노일옥시메틸로 치환되어 있는 화합물; 및
- [0160] (ii) 화학식 1의 화합물이 일차 또는 이차 아미노 작용기(-NH<sub>2</sub> 또는 -NHR(이때, R은 H가 아님))를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 아마이드, 예를 들어, 화학식 1의 화합물의 아미노 작용기의 1개 또는 2개 수소가 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알카노일로 치환되어 있는 화합물.
- [0161] 상기 예 및 다른 종류의 전구약물의 예에 따른 치환기의 추가 예는 상기 문헌들에서 찾을 수 있다.
- [0162] 뿐만 아니라, 화학식 1의 일부 화합물들은 그 자체가 화학식 1의 다른 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다.
- [0163] 화학식 1의 화합물의 대사물질, 즉 약제의 투여 시 생체 내에서 형성된 화합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 대사물질의 일부 예로는 (i) 화학식 1의 화합물이 메틸기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 하이드록시메틸 유도체(-CH<sub>3</sub> → -CH<sub>2</sub>OH); (ii) 화학식 1의 화합물이 알콕시기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 하이드록시 유도체(-OR → -OH); (iii) 화학식 1의 화합물이 삼차 아미노기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 이차 아미노 유도체(-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> → -NHR<sup>1</sup> 또는 -NHR<sup>2</sup>); (iv) 화학식 1의 화합물이 이차 아미노기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 일차 유도체(-NHR<sup>1</sup> → -NH<sub>2</sub>); (v) 화학식 1의 화합물이 페닐기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 페놀 유도체(-Ph → -PhOH); 및 (vi) 화학식 1의 화합물이 아마이드기를 함유하는 경우, 화학식 1의 화합물의 카복실산 유도체(-CONH<sub>2</sub> → COOH)가 있다.
- [0164] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 상이한 화학식 1의 화합물은 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 구조 이성질체가 저에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 경우, 호변이성질체 이성질체화("호변이성질체화")가 일어날 수 있다. 이것은 예를 들어, 이미노, 케토 또는 옥심기를 함유하는 화학식 1의 화합물에서 양성자 호변이성질체화의 형태를 취할 수 있거나, 또는 방향족기를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변이성질체화의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 단

일 화합물은 1종 초과이 이성질체화를 나타낼 수 있다. 구체적으로, 본 발명은 트리아졸 기가 상이한 위치이성질체로서 존재할 수 있는 화학식 1의 화합물을 포함한다.

- [0165] 1종 초과이 이성질체화를 나타내는 화합물을 포함하는 화학식 1의 화합물의 모든 입체이성질체 및 호변이성질체 형태, 및 이들의 1종 이상의 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 반대이온이 예를 들어, 광학 활성 *d*-락테이트 또는 *l*-라이신이거나, 또는 라세미체, 예를 들어, *d**l*-타르트레이트 또는 *d**l*-아르기닌인 산 부가 염 또는 염기 부가 염도 포함된다.
- [0166] 개개의 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적절한 광학 순수 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리를 포함한다.
- [0167] 별법으로, 라세미체(또는 라세미체 전구체)는 적절한 광학 활성 화합물, 예를 들어, 알코올과 반응할 수 있거나, 또는 화학식 1의 화합물이 산성 또는 염기성 기를 함유하는 경우 산 또는 염기, 예컨대, 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분획 결정화에 의해 분리될 수 있고, 부분입체이성질체 중 하나 또는 둘다가 당업자에게 잘 공지되어 있는 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환될 수 있다.
- [0168] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0부피% 내지 50부피%의 이소프로판올, 전형적으로 2부피% 내지 20부피%의 이소프로판올, 및 0부피% 내지 5부피%의 알콜아민, 전형적으로 0.1부피%의 다이에틸아민을 함유하는 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 구성된 이동상을 가진 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 이용하여 거울상이성질체가 풍부한 형태로 수득할 수 있다. 용출물의 농축은 농축된 혼합물을 제공한다.
- [0169] 입체이성질체 응집물은 당업자에게 공지되어 있는 보편적인 기법에 의해 분리될 수 있다(예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994)] 참조).
- [0170] 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖되 천연 상태에서 우세한 원자 질량 또는 질량 번호와 상이한 원자 질량 또는 질량 번호를 가진 원자로 치환되어 있는 화학식 1의 모든 약학적으로 허용가능한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.
- [0171] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예로는 수소의 동위원소, 예컨대, <sup>2</sup>H 및 <sup>3</sup>H, 탄소, 예컨대, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C, 질소, 예컨대, <sup>13</sup>N 및 <sup>15</sup>N, 산소, 예컨대, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O 및 <sup>18</sup>O, 및 황, 예컨대, <sup>35</sup>S가 있다.
- [0172] 화학식 1의 일부 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 화학식 1의 일부 화합물은 약제 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉 <sup>3</sup>H, 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C는 이들의 도입 용이함 및 용이한 검출 수단의 관점에서 상기 목적에 특히 유용하다.
- [0173] 보다 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소, 즉 <sup>2</sup>H를 사용한 치환은 보다 높은 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구로부터 기인하는 일부 치료적 이점을 제공할 수 있으므로 일부 환경 하에 바람직할 수 있다.
- [0174] 동위원소, 예컨대, <sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O 및 <sup>13</sup>N을 방출하는 양전자를 사용한 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET)에서 유용할 수 있다.
- [0175] 화학식 1의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 보편적인 기법으로 제조할 수 있거나, 또는 기존에 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 실시예 및 제조예에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0176] 본 발명에 따른 약학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소로 치환된 용매, 예를 들어, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-아세톤 및 d<sub>6</sub>-DMSO인 용매화물을 포함한다.
- [0177] 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물은 β<sub>2</sub> 수용체 및/또는 무스카린 수용체와 관련된 다수의 질환의 치료 및 예방에 적합한 귀중한 약리 활성 화합물이다. 구체적으로, 상기 화합물들은 β<sub>2</sub> 수용체의 작용화 및 무스카린 수용체의 길항작용이 효과를

유도할 수 있는 다수의 질환, 특히 알레르기 기도 질환 및 비-알레르기 기도 질환의 치료 및 예방에 유용하다.

- [0178] 약학적 용도로 사용되는 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비결정질 생성물로서 투여될 수 있다. 상기 화합물은 예를 들어, 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해 고체 플러그(plug), 분말 또는 막으로서 수득될 수 있다. 마이크로파 또는 라디오 주파수 건조도 이 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0179] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 본 발명의 1종 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 또는 1종 이상의 다른 약제와 함께(또는 이들의 임의의 조합물로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제제로서 투여될 것이다. 본원에서 사용된 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물 이외의 임의의 다른 성분을 의미한다. 부형제의 선택은 주로 구체적인 투여 방식, 가용성 및 안정성에 대한 부형제의 효과 및 제형의 성질과 같은 인자에 의해 좌우될 것이다.
- [0180] 본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 용이하게 자명할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은 예를 들어, 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾을 수 있다.
- [0181] 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 본 발명의 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물이 입으로부터 혈류 내로 직접 들어가는 흡착 또는 설하 투여가 이용될 수 있다.
- [0182] 경구 투여에 적합한 제제는 고체 제제, 예컨대, 정제, 미립자를 함유하는 캡슐, 액체 또는 산제, 로젠지(액체-충전된 것을 포함함), 저작정, 다중-미립자, 나노-미립자, 겔, 고체 용액, 리포솜, 막, 소란, 스프레이 및 액체 제제를 포함한다.
- [0183] 액체 제제는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제제는 연질 또는 경질 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있고 전형적으로 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적절한 오일, 및 1종 이상의 에멀전화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제제는 예를 들어, 카세제로부터 고체를 재구성함으로써 제조할 수도 있다.
- [0184] 본 발명의 화합물은 급속-용해 제형 및 급속-붕해 제형, 예를 들어, 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001)]에 기재된 제형에도 사용될 수 있다.
- [0185] 정제 제형의 경우, 약제는 투여량에 따라 상기 제형의 1중량% 내지 80중량%, 보다 전형적으로 5중량% 내지 60중량%를 차지할 수 있다. 정제는 약제 이외에 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예로는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 알긴산나트륨이 있다. 일반적으로, 붕해제는 상기 제형의 1중량% 내지 25중량%, 바람직하게는 5중량% 내지 20중량%를 차지할 것이다.
- [0186] 결합제는 일반적으로 정제에 점착성을 부여하기 위해 사용된다. 적절한 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 검, 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함한다. 정제는 희석제, 예컨대, 락토스(일수화물, 분무-건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 이수화물도 함유할 수 있다.
- [0187] 정제는 경우에 따라 표면 활성제, 예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활택제, 예컨대, 이산화규소 및 탈크를 포함할 수도 있다. 표면 활성제가 존재하는 경우, 표면 활성제는 정제의 0.2중량% 내지 5중량%를 차지할 수 있고, 활택제는 정제의 0.2중량% 내지 1중량%를 차지할 수 있다.
- [0188] 또한, 정제는 일반적으로 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 스테아르산마그네슘과 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물도 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25중량% 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5중량% 내지 3중량%를 차지한다.
- [0189] 다른 가능한 성분들은 향산화제, 착색제, 풍미제, 보존제 및 맛-차폐제를 포함한다.
- [0190] 예시적인 정제는 약 80중량% 이하의 약제, 약 10중량% 내지 약 90중량%의 결합제, 약 0중량% 내지 약 85중량%의 희석제, 약 2중량% 내지 약 10중량%의 붕해제 및 약 0.25중량% 내지 약 10중량%의 윤활제를 함유한다.
- [0191] 정제 블렌드는 직접적으로 또는 물러에 의해 압착되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블레드의 일

부는 타정 전에 택일적으로 습식-, 건식- 또는 용융-과립화될 수 있거나, 용융 응고될 수 있거나, 또는 압출될 수 있다. 최종 제제는 1개 이상의 층을 포함할 수 있고 코팅될 수 있거나 코팅되지 않을 수 있고, 심지어 캡슐화될 수 있다.

- [0192] 정제의 제제화는 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)]에 기재되어 있다.
- [0193] 인간 또는 수의학 용도로 소비될 수 있는 경구 막은 전형적으로 급속히 용해될 수 있거나 점막접착성을 나타낼 수 있는 유연한 수용성 박막 제형 또는 물과 함께 삼킬 수 있는 박막 제형이고, 전형적으로 화학식 1의 화합물, 막-형성 중합체, 결합제, 용매, 습윤제, 가스제, 안정화제 또는 에멀전화제, 점성-개질제, 및 용매를 포함한다. 이러한 제제의 일부 성분들은 1종 초과 기능을 수행할 수 있다.
- [0194] 화학식 1의 화합물은 수용성 또는 수불용성을 나타낼 수 있다. 수용성 화합물은 전형적으로 용질의 1중량% 내지 80중량%, 더 전형적으로 20중량% 내지 50중량%를 차지한다. 가용성이 보다 낮은 화합물은 조성물의 보다 높은 비율, 전형적으로 용질의 88중량% 이하를 차지할 수 있다. 대안적으로, 화학식 1의 화합물은 다중미립자 비드의 형태일 수 있다.
- [0195] 막-형성 중합체는 천연 폴리사카라이드, 단백질 및 합성 하이드로콜로이드로부터 선택될 수 있고, 전형적으로 0.01중량% 내지 99중량%, 더 전형적으로 30중량% 내지 80중량%로 존재한다.
- [0196] 다른 가능한 성분들은 향산화제, 착색제, 풍미제, 풍미 향상제, 보존제, 침샘 자극제, 냉각제, 보조-용매(오일을 포함함), 연화제, 증량제, 소포제, 계면활성제 및 맛-차폐제를 포함한다.
- [0197] 본 발명에 따른 막은 전형적으로 박리가능한 백킹 지지체 또는 종이 상에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 제조된다. 이것은 건조 오븐 또는 터널, 전형적으로 코팅기 겸용 건조기에서 수행될 수 있거나, 또는 동결 건조 또는 진공화에 의해 수행될 수 있다.
- [0198] 경구 투여용 고체 제제는 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화될 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다.
- [0199] 본 발명의 목적에 적합한 변경된 방출 제제는 미국 특허 제6,106,864호에 기재되어 있다. 다른 적절한 방출 기술, 예컨대, 고에너지 분산액, 삼투 입자 및 코팅된 입자에 대한 상세한 내용은 문헌[Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al. (2001)]에서 찾을 수 있다. 제어된 방출을 달성하기 위한 저작용 고무질 물질의 사용은 국제특허출원 공개 제WO 2000/35298호에 기재되어 있다.
- [0200] 본 발명의 화합물은 혈류, 근육 또는 내부 기관 내로 직접 투여될 수도 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 수막공간내, 심실내, 요도내, 복장내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(미세바늘을 포함함) 주사기, 바늘-무함유 주사기 및 관주 기법을 포함한다.
- [0201] 비경구 제제는 전형적으로 부형제, 예컨대, 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 pH를 3 내지 9로 조정하는 완충제)를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 경우 보다 적절하게는 멸균 비-수성 용액으로서 제제화될 수 있거나, 또는 적절한 비히클, 예컨대, 멸균 발열원-무함유 물과 함께 사용되는 건조된 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0202] 멸균 조건 하에, 예를 들어, 동결건조에 의한 비경구 제제의 제조는 당업자에게 잘 공지되어 있는 표준 약학적 기법을 이용하여 용이하게 달성할 수 있다.
- [0203] 비경구 용액의 제제에서 사용되는 화학식 1의 화합물의 가용성은 적절한 제제화 기법의 이용, 예컨대, 가용성 향상제의 도입에 의해 증가될 수 있다.
- [0204] 비경구 투여용 제제는 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화될 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 개선된 방출을 제공하는 이식된 데포(depot)로서 경구 투여되는 고체, 반고체 또는 요변성(thixotropic) 액체로서 제제화될 수 있다. 이러한 제제의 예로는 약제-코팅된 스텐트 및 폴리(*dl*-락트-글리콜)산(PGLA) 미소구를 포함한다.
- [0205] 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막으로 국소 투여될, 즉 피내 또는 경피 투여될 수도 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제제는 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 분진 산제, 드레싱, 포말, 막, 피부 패치, 웨이퍼, 이식제, 스폰지, 섬유, 붕대 및 미세에멀전을 포함한다. 리포솜도 사용될 수 있다. 전형적인 담체는 알코

을, 물, 광물유, 액체 광유, 백색 광유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 향상제도 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌[J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)] 참조).

- [0206] 다른 국소 투여 수단은 전기천공, 이온영동, 음파영동, 초음파영동 및 미세바늘 또는 바늘-무함유(예를 들어, 파우더젝트(Powderject)(상표명), 바이오젝트(Bioject)(상표명) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.
- [0207] 국소 투여용 제제는 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화될 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다.
- [0208] 본 발명의 화합물은 전형적으로 (단독으로, 혼합물, 예를 들어, 락토스와외 건조 블렌드 형태의 혼합물로서, 또는 혼합된 성분 입자, 예를 들어, 인지질, 예컨대, 포스파티딜콜린과 혼합된 성분 입자로서) 건조 산제 흡입기로부터 건조 산제의 형태로 비강내 또는 흡입 투여될 수 있거나, 또는 적절한 추진제, 예컨대, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않고 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분사기(바람직하게는, 미세한 운무를 생성하기 위해 전기수력학을 이용하는 분사기), 또는 분무기로부터 에어로졸 분무로서 비강내 또는 흡입 투여될 수도 있다. 비강내 사용을 위해, 산제는 생접착제, 예를 들어, 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0209] 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분사기 또는 분무기는 예를 들어, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 성분의 분산, 가용화 또는 방출 지연에 적합한 대안적 물질, 용매로서의 추진제, 및 임의적 성분인 계면활성제, 예컨대, 소르비탄 트라이올레에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.
- [0210] 약제 생성물은 건조 산제 또는 현탁액 제제에 사용되기 전에 흡입에 의한 전달에 적합한 크기(전형적으로 5 $\mu$ m 미만)로 미분된다. 이것은 적절한 분쇄 방법, 나선형 제트 제분, 유체 층 제트 제분, 나노입자를 형성하는 초임계 유체 가공, 고압 균질화 또는 스프레이 건조에 의해 달성될 수 있다.
- [0211] (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로부터 만들어진) 캡슐, 블리스터, 및 흡입기 또는 취입기에서 사용되는 카트리지는 본 발명의 화합물, 적절한 산제 기재, 예컨대, 락토스 또는 전분 및 성능 개질제, 예컨대, *l*-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수 락토스 또는 일수화물 형태의 락토스일 수 있고, 바람직하게는 일수화물 형태의 락토스일 수 있다. 다른 적절한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.
- [0212] 미세한 운무를 생성하기 위해 전기수력학을 이용하는 분사기에서 사용되기에 적합한 용액 제제는 1회 작동 당 1  $\mu$ g 내지 20mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있고, 작동 부피는 1 $\mu$ l 내지 100 $\mu$ l일 수 있다. 전형적인 제제는 화학식 1의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 대안적 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0213] 적절한 풍미제, 예컨대, 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대, 사카린 또는 사카린 나트륨이 흡입/비강내 투여에 사용되는 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다.
- [0214] 흡입/비강내 투여용 제제는 예를 들어, PGLA를 사용하여 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화할 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다.
- [0215] 건조 산제 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 예비충진된 캡슐, 블리스터 또는 포켓에 의해, 또는 중력 측정적 공급 투여 챔버를 사용하는 시스템에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 장치는 전형적으로 1 $\mu$ g 내지 5000  $\mu$ g의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 계량된 투여량 또는 "펌프"를 투여하도록 정렬된다. 총 1일 투여량은 전형적으로 단회 투여량으로 투여될 수 있거나, 또는 보다 통상적으로 1일 동안 분할된 투여량으로서 투여될 수 있는 1 $\mu$ g 내지 20mg일 것이다.
- [0216] 화학식 1의 화합물은 흡입, 구체적으로 건조 산제 흡입기를 사용한 흡입에 의한 투여에 특히 적합하다.
- [0217] 본 발명의 화합물은 예를 들어, 좌약제, 페서리 또는 관장제의 형태로 직장내 또는 질내 투여될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 기재이지만, 적절한 경우 다양한 대안적 물질이 사용될 수 있다.

- [0218] 직장내/질내 투여용 제제는 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화될 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다.
- [0219] 본 발명의 화합물은 전형적으로 등장성 pH-조절된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액 또는 용액의 방출 형태로서 눈 또는 귀에 직접 투여될 수도 있다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 다른 제제는 연고, 생분해성(예를 들어, 흡수 가능한 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들어, 실리콘) 이식재, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템, 예컨대, 니오솜(niosome) 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대, 가교-결합된 폴리알킬산, 폴리비닐알코올, 히알루론산, 셀룰로스성 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 이중폴리사카라이드 중합체, 예를 들어, 젤란 고무질 물질이 보존제, 예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 도입될 수 있다. 이러한 제제는 이온영동에 의해 전달될 수도 있다.
- [0220] 눈/귀 투여용 제제는 즉시 방출 및/또는 변경된 방출 제제가 되도록 제제화될 수 있다. 변경된 방출 제제는 지연된 방출 제제, 지속된 방출 제제, 펄스-방출 제제, 제어된 방출 제제, 표적화된 방출 제제 및 프로그래밍된 방출 제제를 포함한다.
- [0221] 본 발명의 화합물을 가용성 거대분자 물질, 예컨대, 사이클로덱스트린 및 이의 적절한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합하여, 본 발명의 화합물의 가용성, 용해 속도, 맛-차폐, 생체이용률 및/또는 안정성을 개선함으로써 본 발명의 화합물을 전술된 투여 방식들 중 임의의 투여 방식에서 사용할 수 있다.
- [0222] 예를 들어, 약제-사이클로덱스트린 착물은 대부분의 제형 및 투여 경로에 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 봉입 착물 및 비-봉입 착물 둘다 사용될 수 있다. 약제와의 직접적인 착물 형성에 대한 대안으로서, 사이클로덱스트린을 보조 첨가제, 즉, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수 있다. 이 목적을 위해 가장 통상적으로 사용되는 사이클로덱스트린은 알파-사이클로덱스트린, 베타-사이클로덱스트린 및 감마-사이클로덱스트린이고, 이들의 예는 국제특허출원 공개 제W0 91/11172호, 제W0 94/02518호 및 제W0 98/55148호에서 찾을 수 있다.
- [0223] 활성 화합물들의 조합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있는 한, 예를 들어, 특정 질환 또는 증상의 치료를 위해, 둘 이상의 약학 조성물(이들 중 하나 이상의 약학 조성물이 본 발명에 따른 화합물을 함유함)을 편리하게는 이 조성물들의 공동-투여에 적합한 키트의 형태로 조합할 수 있다는 것도 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0224] 따라서, 본 발명의 키트는 둘 이상의 분리된 약학 조성물 및 이 조성물들을 따로 보유하기 위한 수단, 예컨대, 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함하고, 상기 약학 조성물들 중 하나 이상의 약학 조성물이 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 함유한다. 이러한 키트의 일례는 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 친숙한 블리스터 팩이다.
- [0225] 본 발명의 키트는 다양한 제형을 투여하는 데, 예를 들어, 비경구 투여에 적합하거나, 다양한 투여 간격에서 분리된 조성물들을 투여하는 데 적합하거나, 또는 분리된 조성물들을 서로에 대해 적정하는 데 특히 적합하다. 순응성을 높이기 위해, 키트는 전형적으로 투여에 대한 설명서를 포함하고 소위 기억 보조 수단을 구비할 수 있다.
- [0226] 인간 환자에게 투여되는, 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 전형적으로 투여 방식에 따라 0.001mg 내지 5000mg이다. 예를 들어, 정맥내 1일 투여량은 0.001mg 내지 40mg만을 필요로 할 수 있다. 총 1일 투여량은 단회 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있고 의사의 판단에 따라 본원에 기재된 전형적인 투여량 범위를 벗어날 수 있다.
- [0227] 상기 투여량은 체중이 약 65 내지 70 kg인 평균 인간 대상체를 기준으로 한 값이다. 의사는 체중이 상기 범위를 벗어나는 대상체, 예컨대, 유아 및 노인에 대한 투여량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0228] 의심을 피하기 위해, 본원에서 "치료"에 대한 언급은 치유적 치료, 완화적 치료 및 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.
- [0229] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물은 구체적으로 원하는 일부 치료 결과를 얻기 위해, 예컨대, 하기 (i) 내지 (v)를 포함하나 이들로 한정되지 않는 병리생리학적으로 관련된 질환 과정의 치료를 위해 환자에게 공동-투여될 1종 이상의 추가적 치료제와의 조합물로서 사용될 수도 있다: (i) 기관지수축, (ii) 염증, (iii) 알레르기, (iv) 조직 파괴, (v) 징후 및 증상, 예컨대, 무호흡, 기침. 제2 이상의 추가 치료제는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용

가능한 용매화물, 또는 당업계에 공지되어 있는 1종 이상의  $\beta_2$  수용체 작용제일 수도 있다. 보다 전형적으로, 제2 이상의 치료제는 상이한 부류의 치료제들로부터 선택될 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 화학식 1의 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제를 언급할 때 사용되는 용어 "공동-투여", "공동-투여된" 및 "병용되는"은 하기 투여를 의미하기 위한 것이고 하기 투여를 의미하고 하기 투여를 포함한다:

- [0230] ● 화학식 1의 화합물 및 치료제가 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 성분들을 실질적으로 동시에 방출하는 단일 제형 내로 함께 제제화된 경우, 화학식 1의 화합물과 치료제를 상기 환자에게 동시에 병용 투여하는 것;
- [0231] ● 화학식 1의 화합물 및 치료제가 치료를 필요로 하는 환자에 의해 실질적으로 동시에 섭취되는 분리된 제형 내로 서로 개별적으로 제제화되어 상기 성분들이 상기 환자에게 실질적으로 동시에 방출되는 경우, 화학식 1의 화합물 및 치료제를 상기 환자에게 실질적으로 동시에 병용 투여하는 것;
- [0232] ● 화학식 1의 화합물 및 치료제가 각각의 투여 사이에 상당한 시간 간격을 두고 치료를 필요로 하는 환자에 의해 연속적으로 섭취되는 분리된 제형 내로 서로 개별적으로 제제화되어 상기 성분들이 상기 환자에게 실질적으로 상이한 시점에서 방출되는 경우, 화학식 1의 화합물 및 치료제를 상기 환자에게 순차적으로 병용 투여하는 것; 및
- [0233] ● 화학식 1의 화합물 및 치료제가 이 성분들을 제어된 방식으로 방출하는 단일 제형 내로 함께 제제화되어, 상기 성분들이 상기 환자에 의해 동일한 시점 및/또는 상이한 시점에서 동시 발생적으로, 연속적으로 및/또는 중첩적으로 투여되는 경우(이때, 화학식 1의 화합물 및 치료제는 동일한 또는 상이한 경로에 의해 각각 투여될 수 있음), 화학식 1의 화합물 및 치료제를 상기 환자에게 순차적으로 병용 투여하는 것.
- [0234] 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물과 병용될 수 있는 다른 치료제의 적절한 예는 하기 (a) 내지 (mm)의 물질들을 포함하나 결코 이들로 한정되지 않는다:
  - [0235] (a) 5-리폭시게네이스(5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게네이스 활성화 단백질(FAP) 길항제;
  - [0236] (b)  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  및  $LTE_4$ 의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제(LTRA);
  - [0237] (c) H1 길항제 및 H3 길항제를 포함하는 히스타민 수용체 길항제;
  - [0238] (d) 충혈제거제로서 사용되는  $\alpha_1$ -아드레날린 수용체 작용제 및  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체 작용제인 혈관수축 교감 신경작용제;
  - [0239] (e) PDE 억제제, 예를 들어, PDE3 억제제, PDE4 억제제 및 PDE5 억제제;
  - [0240] (f)  $\beta_2$  수용체 작용제;
  - [0241] (g) 무스카린 M3 수용체 길항제 또는 항콜린성 물질;
  - [0242] (h)  $\beta_2$  수용체 작용제 및 무스카린 M3 수용체 길항제로서 활성을 나타내는 중복활성 화합물;
  - [0243] (i) 테오필린(theophylline);
  - [0244] (j) 나트륨 크로모글리케이이트(sodium cromoglycate);
  - [0245] (k) COX 억제제인 비-선택적 및 선택적 COX-1 또는 COX-2 억제제(NSAID);
  - [0246] (l) 프로스타글란딘 수용체 길항제 및 프로스타글란딘 합성효소 억제제;
  - [0247] (m) 경구용 및 흡입용 글루코코르티코스테로이드;
  - [0248] (n) 코르티코이드 수용체의 해리된 작용제(DAGR);
  - [0249] (o) 내재 염증 물질에 대한 활성을 나타내는 단일클론 항체;
  - [0250] (p) 항-중양 괴사 인자(항-TNF- $\alpha$ ) 물질;
  - [0251] (q) VLA-4 길항제를 포함하는 접착 분자 억제제;
  - [0252] (r) 킨닌(kinin)- $B_1$ -수용체 길항제 및 킨닌- $B_2$ -수용체 길항제;

- [0253] (s) IgE 경로 억제제 및 사이클로스포린을 포함하는 면역억제제;
- [0254] (t) 매트릭스 메탈로프로테아제(metalloprotease)(MMP) 억제제;
- [0255] (u) 태치킨닌(tachykinin) NK<sub>1</sub> 수용체 길항제, NK<sub>2</sub> 수용체 길항제 및 NK<sub>3</sub> 수용체 길항제;
- [0256] (v) 프로테아제 억제제, 예컨대, 엘라스테아제(elastase) 억제제;
- [0257] (w) 아데노신 A2a 수용체 작용제 및 A2b 길항제;
- [0258] (x) 유로키네아제(urokinase) 억제제;
- [0259] (y) 도파민 수용체에 작용하는 화합물, 예컨대, D2 작용제;
- [0260] (z) NF $\kappa$   $\beta$  경로 조절제, 예컨대, IKK 억제제;
- [0261] (aa) 사이토카인 신호전달 경로 조절제, 예컨대, p38 MAP 카이네아제(kinase), PI3 카이네아제, JAK 카이네아제, syk 카이네아제, EGFR 또는 MK-2;
- [0262] (bb) 점액용해제 또는 항-해소제로서 분류될 수 있는 물질;
- [0263] (cc) 흡입용 코르티코스테로이드에 대한 반응을 상승시키는 물질;
- [0264] (dd) 호흡관에서 콜로니를 형성할 수 있는 미생물에 대해 효과적인 항생제 및 항바이러스제;
- [0265] (ee) HDAC 억제제;
- [0266] (ff) CXCR2 길항제;
- [0267] (gg) 인테그린(integrin) 길항제;
- [0268] (hh) 케모카인;
- [0269] (ii) 상피 나트륨 채널(ENaC) 차단제 또는 ENaC 억제제;
- [0270] (jj) P2Y2 작용제 및 다른 뉴클레오티드 수용체 작용제;
- [0271] (kk) 트롬복산 억제제;
- [0272] (ll) PGD<sub>2</sub> 합성 및 PGD<sub>2</sub> 수용체(DP1 및 DP2/CRTH2) 억제제;
- [0273] (mm) 니아신(niacin); 및
- [0274] (nn) VLAM, ICAM 및 ELAM을 포함하는 접착 인자.
- [0275] 본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물과, H3 길항제; 무스카린 M3 수용체 길항제; PDE4 억제제; 글루코코르티코스테로이드; 아데노신 A2a 수용체 길항제; 사이토카인 신호전달 경로 조절제, 예컨대, p38 MAP 카이네아제 또는 syk 카이네아제; 또는 LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> 및 LTE<sub>4</sub>의 길항제를 포함하는 LTRA의 병용이 더 바람직하다.
- [0276] 본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물과, 글루코코르티코스테로이드, 특히 감소된 전신 부작용을 나타내는 흡입용 글루코코르티코스테로이드(프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔라이드, 트라이암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손, 다이프로피오네이트, 부데소나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소나이드 및 모메타손 푸로에이트를 포함함); 또는 무스카린 M3 수용체 길항제 또는 항콜린성 물질(특히, 이프라트로피움 염, 즉 브로마이드, 티오프로피움 염, 즉 브로마이드, 옥시트로피움 염, 즉 브로마이드, 페렌제파인(perenzepine) 및 텔렌제파인(telenzepine)을 포함함)의 병용이 추가로 바람직하다.
- [0277] 본원에서 치료에 대한 모든 언급은 치유적 치료, 완화적 치료 및 예방적 치료를 포함하는 것임을 인식해야 한다.
- [0278] 화학식 1의 화합물은  $\beta_2$  수용체 및 콜린 무스카린 수용체와 상호작용하는 능력을 가지므로,  $\beta_2$  수용체 및 무스카린 수용체가 모든 포유동물의 생리학 과정에 수행하는 필수적인 역할로 인해 하기 상세히 기재된 바와 같이 넓은 범위의 치료 용도를 갖는다.
- [0279] 따라서, 본 발명의 추가 양태는  $\beta_2$  수용체 및/또는 무스카린 수용체가 관여하는 질환, 장애 및 증상의 치료에

사용되는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 질환, 장애 및 증상으로 구성된 군으로부터 선택된 질환, 장애 및 증상의 치료에 사용되는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물에 관한 것이다:

- [0280] ● 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 천식, 특히 아토피성 천식, 비-아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병태생리학적 장애를 원인으로 하는 내인성 천식, 환경 인자를 원인으로 하는 외인성 천식, 미공지된 또는 불분명한 원인의 본태성 천식, 기관지염 천식, 기종성 천식, 운동에 의해 유발된 천식, 알레르겐(allergen)에 의해 유발된 천식, 찬공기에 의해 유발된 천식, 직업성 천식, 세균, 진균, 원생동물 또는 바이러스 감염을 원인으로 하는 감염성 천식, 비-알레르기성 천식, 초기 천식, 유아 천명 증후군(wheezy infant syndrome) 및 세기관지염으로 구성된 군으로부터 선택된 천식;
- [0281] ● 만성 또는 급성 기관지수축, 만성 기관지염, 소기도 폐쇄 및 폐기종;
- [0282] ● 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 특히 만성 호산구성 폐렴; 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD); 만성 기관지염, 폐기종, 및 COPD와 관련되거나 관련되지 않은 호흡곤란증을 포함하는 COPD; 비가역 진행성 기도 폐쇄를 특징으로 하는 COPD; 성인 호흡곤란 증후군(ARDS); 다른 약물 치료에 따른 결과로서 기도 과다반응의 악화; 및 폐동맥 고혈압 관련 기도 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환;
- [0283] ● 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 기관지염, 특히 급성 기관지염, 급성 후두기관 기관지염, 아라키드성(arachidic) 기관지염, 카타르성(catarrhal) 기관지염, 크루푸스(croupus) 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식 기관지염, 습성 기관지염, 포도상구균 또는 연쇄구균 기관지염 및 폐포 기관지염으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지염;
- [0284] ● 급성 폐 손상; 및
- [0285] ● 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 기관지확장증, 특히 원통형 기관지확장증, 낭상(sacculated) 기관지확장증, 방추형(fusiform) 기관지확장증, 모세혈관 기관지확장증, 낭종(cystic) 기관지확장증, 건성 기관지확장증 및 난포(follicular) 기관지확장증으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지확장증.
- [0286] 또한, 본 발명의 추가 양태는  $\beta_2$  수용체 작용제 활성 및 M3 길항제 활성을 나타내는 약제의 제조를 위한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은  $\beta_2$  수용체 및 무스카린 수용체와 관련된 질환 및/또는 증상, 특히 상기 나열된 질환 및/또는 증상의 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0287] 따라서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물을 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물로 치료하는 매우 흥미로운 방법을 제공한다. 보다 정확하게는, 본 발명은 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 상기 화합물 또는 상기 염의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서  $\beta_2$  수용체 및 무스카린 수용체와 관련된  $\beta_2$ -매개 질환 및/또는 증상, 특히 상기 나열된 질환 및/또는 증상을 치료하는 매우 흥미로운 방법을 제공한다.
- [0288] 하기 실시예는 화학식 1의 화합물의 제조를 예시한다.
- [0289] 프로토콜
- [0290] 하기 모든 실시예에서, 하기 실험 조건이 사용되었다.
- [0291] 분말 X-선 회절(PXRD) 방법
- [0292] 자동 샘플 변동기,  $\Theta$ - $\Theta$  측각기, 자동 광선 발산 슬릿 및 PSD 반택(Vantec)-1 검출기가 장착된 D4 분말 X-선 회절 측정기(브루커-에이엑스에스 리미티드(Bruker-AXS Ltd.))를 이용하여 PXRD를 확인하였다. 샘플을 낮은 배경 캐비티(cavity) 규소 웨이퍼 표본 마운트 상에 고정시킴으로써 분석용 샘플을 준비하였다. 수득된 피크는 규소 기준 표준물에 대해 정렬되었다. 40 kV/35 mA에서 작동되는 X-선 튜브로 구리 K- $\alpha_1$  X-선(파장 = 1.5406

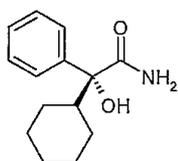
Å)로 조사하면서 표본을 회전시켰다. 2° 내지 55° 의 2θ 범위에 걸쳐 0.018° 눈금 당 0.2초 동안 카운팅하도록 설정된 연속 모드로 작동하는 측각기를 이용하여 분석을 수행하였다.

[0293] [실시예]

[0294] 제조예

[0295] 제조예 1

[0296] (2R)-2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세트아마이드



[0297]

[0298] (2R)-2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세트산(제조예 36, 4.87g, 20.8mmol)을 다이클로로메탄(150ml)에 용해시키고, 카보닐다이이미다졸(3.37g, 20.8mmol)을 한번에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 0.880 암모니아(21ml)를 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 계속 교반하였다. 유기층을 분리하고, 염수(50ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 백색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(92% 수율, 4.56 g).

[0299] LRMS: APCI ESI m/z 232 [M-H]<sup>-</sup>

[0300] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 0.92 (m, 1 H), 1.15 (m, 5 H), 1.76 (m, 4 H), 2.40 (m, 1 H), 5.38 (br.s, 1 H), 6.52 (br.s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H) ppm.

[0301] 제조예 2

[0302] (R)-사이클로헥실(페닐)1H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄올



[0303]

[0304] (2R)-2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세트아마이드(제조예 1, 4.497g, 19.27mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈(60ml)에 용해시켰다. 90°C에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 톨루엔(100ml)으로 공비시켜 황색 오일을 수득하였다. 하이드라진 수화물(1.11ml, 22.9mmol)을 첨가한 후 빙초산(90ml)을 첨가하였다. 90°C에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 에틸아세테이트(250ml)와 포화된 중탄산나트륨 수용액(250ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(100% 수율, 4.9g).

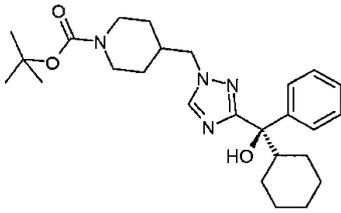
[0305] LRMS: ESI m/z 256 [M-H]<sup>-</sup>

[0306] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 1.08 (m, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.70 (m, 5 H), 2.46 (m, 1 H), 3.08 (br.s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 8.00(s, 1 H) ppm.

[0307] 거울상이성질체 과량: 1ml/분의 유속으로 79% 헵탄, 31% 이소프로필 알코올로 용출하는 키랄팩 AS-H 컬럼(250 x 4.6mm)을 사용하여 계산한 경우 99.3%. 원하는 (R)-거울상이성질체의 보유 시간은 13.61분이고, 원하지 않는 (S)-거울상이성질체의 보유 시간은 11.31분이다(라세미체로부터 확인됨).

[0308] 제조예 3

[0309] 3급-부틸 4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-카복실레이트



[0310]

[0311] 3급-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카복실레이트(6.75g, 24.2mmol)를 DMF(62ml)에 용해시키고, (R)-사이클로헥실(페닐)1H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄올(제조예 2, 5.2g, 20mmol)을 첨가한 후 탄산칼륨(5.58g, 40.4mmol)을 첨가하였다. 70℃에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(150ml)와 물(150ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트:헵탄(1:4 내지 1:1, 부피 비)으로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(51% 수율, 4.7g)(10%의 다른 트리아졸 위치 이성질체를 함유함).

[0312] LRMS: APCI ESI m/z 487 [M+H+MeOH]<sup>+</sup>

[0313] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.05-1.36 (m, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.47-1.75 (m, 5 H), 2.09 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 4.08 (m, 4 H), 7.17 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.30 (s, 1 H) ppm.

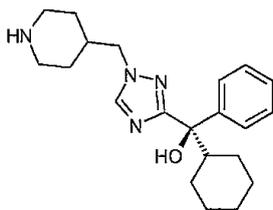
[0314] 별법으로, 표제 화합물을 하기 절차에 따라 제조하였다: (R)-사이클로헥실(페닐)1H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄올(제조예 2, 3.0g, 11.7mmol)을 아세톤(60ml)에 용해시키고, 3급-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카복실레이트(3.24g, 11.7mmol)를 첨가한 후 탄산세슘(7.60g, 23.3mmol)을 첨가하였다. 70℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응액을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 더 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(50ml)와 물(50ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 이 잔사 중 100mg을 아세토니트릴(0.5ml)에 용해시키고 오일 생성물이 결정화되기 시작하는 시점인 거의 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사의 나머지를 아세토니트릴(55ml)에 용해시키고 상기 수득된 결정질 물질로 시딩하였다. 18시간에 걸쳐 결정화가 일어나게 하고, 생성된 고체를 여과하여 모아 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(64% 수율, 3.4g).

[0315] LRMS: APCI ESI m/z 487 [M+H+MeOH]<sup>+</sup>

[0316] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.05-1.36 (m, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.47-1.75 (m, 5 H), 2.09 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 4.08 (m, 4 H), 7.17 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.30 (s, 1 H) ppm.

[0317] 제조예 4

[0318] (R)-사이클로헥실(페닐)[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올



[0319]

[0320] 3급-부틸 4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-카복실레이트(제조예 3, 5.60g, 12.3mmol)를 DCM(31ml)에 용해시키고, 에테르(31ml, 60mmol) 중의 2M HCl을 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(200ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(200ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하

고, 용매를 진공 중에서 제거하여 백색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(92% 수율, 4.03g)(10%의 다른 트라이아졸 위치이성질체를 함유함).

[0321] LRMS: APCI ESI m/z 377 [M+Na]<sup>+</sup>

[0322] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.04-1.36 (m, 9 H), 1.38-1.57 (m, 2 H), 1.58-1.81 (m, 3 H), 2.00 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.58 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 4.06 (d, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

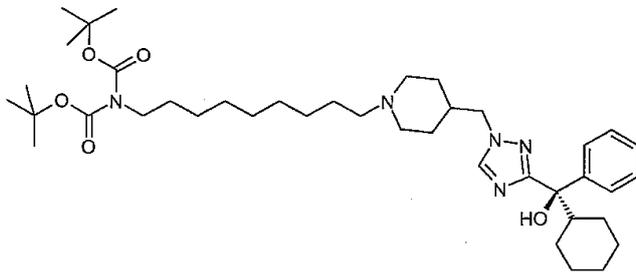
[0323] 별법으로, 표제 화합물을 하기 절차에 따라 제조하였다: 3급-부틸 4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-카복실레이트(제조예 3a, 2.00g, 4.40mmol)를 다이옥산(11ml)에 용해시키고 격렬히 교반하여 가용화를 달성하였다. 이어서, 다이옥산 중의 4M HCl(5.54ml, 22.1mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(50ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(50ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(96% 수율, 1.5g).

[0324] LRMS: APCI ESI m/z 377 [M+Na]<sup>+</sup>

[0325] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.04-1.36 (m, 9 H), 1.38-1.57 (m, 2 H), 1.58-1.81 (m, 3 H), 2.00 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.58 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 4.06 (d, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0326] 제조예 5

[0327] 다이-3급-부틸 {9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트



[0328]

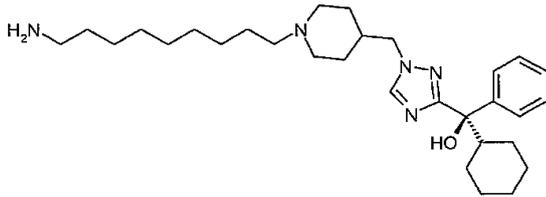
[0329] (R)-사이클로헥실(페닐)[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올(제조예 4, 2.00g, 5.64mmol) 및 다이-3급-부틸 (9-브로모노닐)이미도다이카보네이트(미국 특허 제04167167호, 2.38g, 5.64mmol)를 아세트니트릴(60ml)에 용해시키고, 트라이에틸아민(2.35ml, 16.9mmol)을 첨가하였다. 50℃에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(98:2:0.2, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(60% 수율, 2.6g)(10%의 다른 트리아졸 위치이성질체를 함유함).

[0330] LRMS: APCI ESI m/z 696 [M+H]<sup>+</sup>

[0331] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.14 (m, 4 H), 1.25-1.38 (m, 18 H), 1.41-1.51 (m, 18 H), 1.51-1.75 (m, 6 H), 1.99 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 8.32 (m, 1 H) ppm.

[0332] 제조예 6

[0333] (R)-(1-([1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(사이클로헥실)페닐메탄올



[0334]

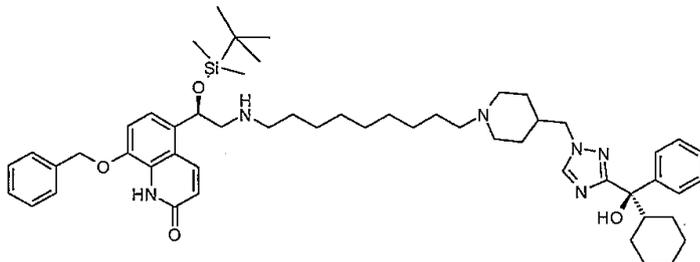
[0335] 다이-3급-부틸 {9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트(제조예 5, 2.6g, 3.7mmol)를 다이클로로메탄(15ml)에 용해시키고, 다이에틸에테르(2M, 15ml, 30mmol) 중의 염화수소를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(200ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(200ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(97.5:2.5:0.25, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(70% 수율, 1.29g)(10%의 다른 트리아졸 위치이성질체를 함유함).

[0336] LRMS: APCI m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>

[0337] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.12 (m, 4 H), 1.23-1.34 (m, 18 H), 1.49 (m, 6 H), 1.64 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 4.07 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0338] 제조예 7

[0339] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온



[0340]

[0341] (R)-(1-([1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(사이클로헥실)페닐메탄올(제조예 6, 350mg, 0.706mmol), 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-2-브로모-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(국제특허출원 공개 제W02005/09286호, 345mg, 0.706mmol) 및 탄산수소나트륨(88.9mg, 1.06mmol)을 아세트니트릴(7ml) 중에서 혼합하였다. 90℃에서 72시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(50ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(50ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(99:1:0.1 내지 95:5:0.5, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 유리로서 표제 화합물을 수득하였다(37% 수율, 240mg)(10%의 다른 트리아졸 위치이성질체를 함유함).

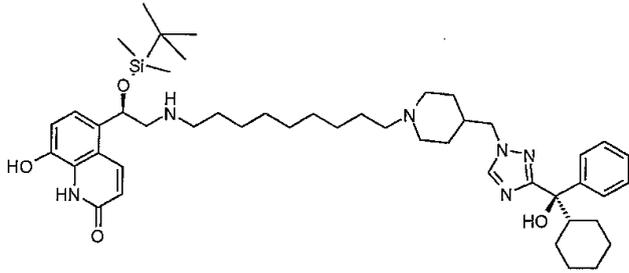
[0342] LRMS: APCI ESI m/z 904 [M+H]<sup>+</sup>

[0343] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 0.07 (s, 3 H), 0.37 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H), 1.37-1.49 (m, 4 H), 1.52-1.63 (m, 18 H), 1.76 (m, 6 H), 1.92 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 3.01 (m, 1 H), 3.18 (m, 3 H), 4.35 (m, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.41-7.70 (m, 8 H), 7.79 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H) ppm.

[0344] 제조예 8

[0345] 5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-

1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노}에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0346]

[0347]

8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노}에틸]퀴놀린-2(1H)-온(제조예 7, 230mg, 0.255mmol)을 에탄올(10ml)에 용해시키고, 수산화팔라듐[탄소(습윤 상태) 상 20중량%(건조 중량을 기준으로 함)](5mg)을 첨가한 후 포름산암모늄(161mg, 2.55mmol)을 첨가하였다. 환류 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아보셀(arboce1)(등록상표)을 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(97.5:2.5:0.25 내지 90:10:1, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 유리로서 표제 화합물을 수득하였다(87% 수율, 180mg).

[0348]

LRMS: APCI ESI m/z 813 [M+H]<sup>+</sup>

[0349]

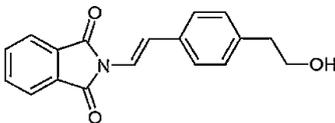
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 0.00 (s, 3 H), 0.30 (s, 3 H), 1.10 (s, 9 H), 1.45-1.94 (m, 28 H), 2.21 (m, 3 H), 2.58 (m, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 3.17 (m, 3 H), 4.29 (m, 2 H), 5.42 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.32-7.48 (m, 4 H), 7.78 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H) ppm.

[0350]

제조예 9

[0351]

2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐]-비닐}-이소인돌-1,3-다이온



[0352]

[0353]

다이이소프로필에틸아민(46.6g), N-비닐프탈이미드(43.7g) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(7.31g)을 아세트니트릴(480 ml) 중의 2-(4-브로모페닐)에탄올(48.3g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 기체로 3회 퍼징하였다. 아세트산팔라듐(2.7g)을 첨가하고, 질소 하에 혼합물을 90℃에서 21시간 동안 교반하였다. 반응액을 냉각시키고, 침전된 생성물을 여과하여 모았다. 생성된 고체를 다이클로로메탄 및 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(24g).

[0354]

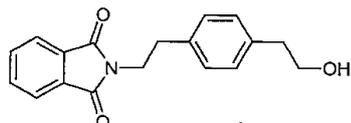
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.81-2.84 (t, 2 H), 3.82-3.90 (t, 2 H), 7.23-7.26 (d, 2 H), 7.32-7.36 (d, 1 H), 7.40-7.43 (d, 2 H), 7.61-7.64 (d, 1 H), 7.66-7.78 (d, 2 H), 7.86-7.88 (d, 2 H) ppm.

[0355]

제조예 10

[0356]

2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온



[0357]

[0358]

탄소 상 30% 수산화팔라듐(1.44g)에 이어서 포름산암모늄(21.5g)을 에탄올(350ml) 및 에틸 아세테이트(350ml) 중의 2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐]-비닐}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 9, 10g)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응액을 4시간 동안 80℃로 가열하였다. 탄소 상 수산화팔라듐(1.44g) 및 포름산암모늄(21.5g)을 추가로 첨가하고, 반응액을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 냉각시키고, 아보셀(상표명) 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 백색 고체를 다이클로로메탄(200ml)과 물

(100ml)에 분배하였다. 수층을 분리하고, 추가 다이클로로메탄(50ml)으로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 건조하고(황산나트륨), 용매를 진공 중에서 제거하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(9.11g).

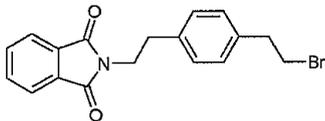
[0359]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.80-2.83 (t, 2 H), 2.92-3.00 (t, 2 H), 3.82-3.86 (t, 2 H), 3.87-3.96 (t, 2 H), 7.14-7.22 (2x d, 4 H), 7.70-7.72 (dd, 2 H), 7.82-7.84 (dd, 2 H) ppm.

[0360] 별법으로, 표제 화합물을 하기 절차에 따라 제조할 수 있다: 2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)페닐]-비닐}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 9, 62.0g, 211.37mmol)을 에틸 아세테이트(1200ml)에 용해시켰다. 이것에 로듐 트라이스(트라이페닐포스핀)클로라이드(12.7g, 13.7mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20psi 및 실온에서 24시간 동안 수소첨가하였다. 반응액을 여과하고 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(1000ml)에 용해시키고, 실리카 겔 패드에 통과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 밝은 갈색 고체를 수득하였고, 상기 고체를 에틸 아세테이트:헵탄(4:1, 부피 비)으로부터 재결정화하여 회백색 결정질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(85% 수율, 53g).

[0361]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.80-2.83 (t, 2 H), 2.92-3.00 (t, 2 H), 3.82-3.86 (t, 2 H), 3.87-3.96 (t, 2 H), 7.14-7.22 (2x d, 4 H), 7.70-7.72 (dd, 2 H), 7.82-7.84 (dd, 2 H) ppm.

[0362] 제조예 11

[0363] 2-{2-[4-(2-브로모-에틸)-페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온

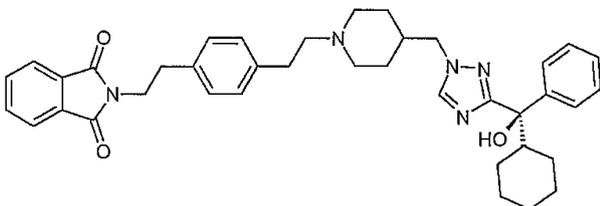


[0364] 톨루엔(500ml) 중의 2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)-페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 10, 22.37g) 및 삼브롬화인(8.20g)의 용액을 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300ml)로 희석하고, 물(100ml) 중의 중아황산나트륨/중탄산나트륨(1:1)으로 조심스럽게 급랭시켰다. 유기층을 분리하고 물(100ml) 중의 중아황산나트륨/중탄산나트륨(1:1)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 중에서 농축하였다. 생성된 고체(24.26g)를 헵탄:3급-부틸 메틸 에테르(100ml; 9:1, 부피 비)로 분쇄하여 옅은 녹색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(17.94g).

[0365]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.93-3.00 (t, 2 H), 3.07-3.18 (t, 2 H), 3.53-3.59 (t, 2 H), 3.88-3.94 (t, 2 H), 7.13-7.23 (2x d, 4 H), 7.70-7.73 (dd, 2 H), 7.83-7.85 (dd, 2 H) ppm.

[0367] 제조예 12

[0368] 2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸)페닐)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-다이온



[0369] 사이클로헥실-페닐-(1-피페리딘-4-일메틸)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-메탄올(제조예 4, 8.2g, 2.98mmol), 2-{2-[4-(2-브로모-에틸)-페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 11, 7.56g, 2.11mmol) 및 트라이에틸아민(13.3ml, 95.9mmol)을 아세트ونی트릴(100ml)에 용해시켰다. 90°C에서 48시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(200ml)과 물(200ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(98:2:0.2, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, 생성된 물질을 3급-부틸 메틸 에테르 중에서 분쇄하여 투명 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(28% 수율, 3.4g).

- [0371] LRMS: APCI ESI m/z 632 [M+H]<sup>+</sup>
- [0372] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.13 (m, 3 H), 1.22-1.37 (m, 5 H), 1.43 (m, 1 H), 1.50-1.74 (m, 5 H), 1.94 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.90-3.02 (m, 4 H), 3.86 (t, 2 H), 4.08 (d, 2 H), 7.06-7.17 (m, 5 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.78 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H) ppm.
- [0373] 별법으로, 표제 화합물을 하기 절차에 따라 제조할 수 있다: 사이클로헥실-페닐-(1-피페리딘-4-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-메탄올(제조예 4, 0.40g, 1.13mmol) 및 2-{2-[4-(2-브로모-에틸)-페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 11, 0.404g, 1.13mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(0.59ml, 3.38mmol)을 메틸 에틸 케톤(8ml)에 용해시켰다. 90℃에서 24시간 동안 교반한 후, 반응액을 실온으로 서서히 냉각시켰다. 결정화가 일어났고, 생성된 고체를 여과하여 모아 진공 중에서 건조하여 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(74% 수율, 0.532g).
- [0374] LRMS: APCI ESI m/z 632 [M+H]<sup>+</sup>
- [0375] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.13 (m, 3 H), 1.22-1.37 (m, 5 H), 1.43 (m, 1 H), 1.50-1.74 (m, 5 H), 1.94 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.90-3.02 (m, 4 H), 3.86 (t, 2 H), 4.08 (d, 2 H), 7.06-7.17 (m, 5 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.78 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H) ppm.
- [0376] 별법으로, 표제 화합물을 하기 절차에 따라 제조하였다: 메탄설포산 2-{4-[2-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐}-에틸 에스터(제조예 35, 20.00g, 53.56mmol)를 아세트니트릴(80ml)에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 요오드화나트륨(16.06g, 107.12mmol)을 나누어 첨가하고, 생성된 슬러리를 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 50℃로 냉각시키고, 아세트니트릴(80ml)을 추가로 첨가하였다. 이 혼합물에 사이클로헥실-페닐-(1-피페리딘-4-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-메탄올(제조예 4, 15.87g, 53.56mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(9.79ml, 56.24mmol)을 첨가하고, 6시간 동안 계속 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 물(160ml)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하여 모아 아세트니트릴(20ml)로 5회 세척한 후, 45℃에서 진공 중에서 8시간 동안 건조하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(68% 수율, 20.9g).
- [0377] LRMS: APCI ESI m/z 632 [M+H]<sup>+</sup>
- [0378] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.13 (m, 3 H), 1.22-1.37 (m, 5 H), 1.43 (m, 1 H), 1.50-1.74 (m, 5 H), 1.94 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.52 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.90-3.02 (m, 4 H), 3.86 (t, 2 H), 4.08 (d, 2 H), 7.06-7.17 (m, 5 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.78 (m, 4 H), 8.32 (s, 1 H) ppm.
- [0379] 제조예 13
- [0380] (R)-{1-[(1-{2-[4-(2-아미노에틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}(사이클로헥실)페닐메탄올
- 
- [0381]
- [0382] 2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-다이온(제조예 12, 3.4g, 5.38mmol)을 에탄올(20ml)에 현탁시키고, 하이드라진 일수화물(2.61ml, 53.8ml)을 첨가하였다. 환류 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 여과하여 모아 에탄올(200ml)로 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축하여 백색 고체로

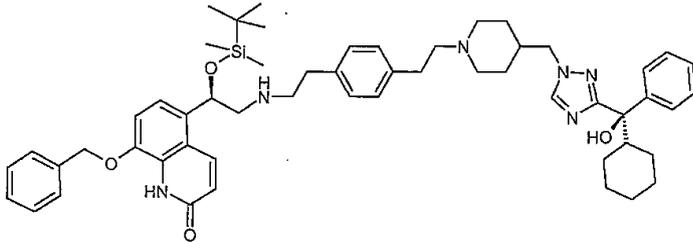
서 표제 화합물을 수득하였다(81% 수율, 2.57g).

[0383] LRMS: ESI m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>

[0384] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.04-1.75 (m, 14 H), 1.90-2.08 (m, 3 H), 2.38 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.68-2.78 (m, 4 H), 2.84 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 7.09-7.17 (m, 4 H), 7.12 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0385] 제조예 14

[0386] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸]페닐)에틸]아미노]에틸]퀴놀린-2(1H)-온



[0387]

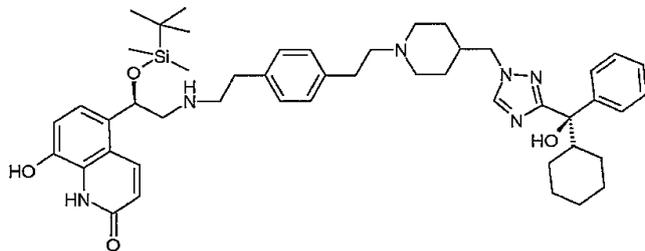
[0388] 제조예 7에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 (R)-{1-[(1-{2-[4-(2-아미노에틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}(사이클로헥실)페닐메탄올(제조예 13, 2.57g, 5.12mmol) 및 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-2-브로모-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]에틸]퀴놀린-2(1H)-온(국제특허출원 공개 제W02005/09286호, 2.50g, 5.12mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물을 제조하였다(40% 수율, 2.3g).

[0389] LRMS: ESI m/z 909 [M+H]<sup>+</sup>

[0390] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = -0.28 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 1.04-1.76 (m, 14 H), 1.93 (m, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.64-2.79 (m, 5 H), 2.79-2.94 (m, 3 H), 2.99 (m, 2 H), 4.07 (d, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.65 (m, 1 H), 7.06 (m, 4 H), 7.15 (m, 3 H), 7.20-7.43 (m, 5 H), 7.49 (d, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H) ppm.

[0391] 제조예 15

[0392] 5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸]페닐)에틸]아미노]에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0393]

[0394] 제조예 8에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸]페닐)에틸]아미노]에틸]퀴놀린-2(1H)-온(제조예 14, 2.30g, 2.81mmol)으로부터 황색 고체로서 표제 화합물을 제조하였다(91% 수율, 2.10g).

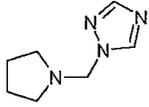
[0395] LRMS: ESI m/z 819 [M+H]<sup>+</sup>

[0396] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = -0.28 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H), 0.77 (s, 9 H), 1.02-1.22 (m, 3 H), 1.22-1.51 (m, 6 H), 1.51-1.76 (m, 5 H), 1.95 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.57 (m, 2 H), 2.69-2.81 (m, 5 H), 2.84-2.94 (m, 3 H), 3.07 (m, 2 H), 4.08 (d, 2 H), 5.13 (m, 1 H), 6.62 (d, 1 H),

6.91 (d, 1 H), 6.99-7.11 (m, 5 H), 7.16 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H) ppm.

[0397] 제조예 16

[0398] 1-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸



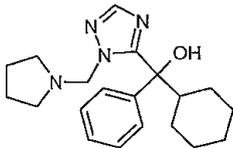
[0399]

[0400] 트리아졸(10g, 144.8mmol) 및 피롤리딘(11.3g, 159.0mmol)을 에탄올(60ml)에 용해시키고, 포름알데하이드(37% 수용액, 12.9ml, 159.0mmol)를 첨가하였다. 환류 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 반응액을 실온에서 18시간 동안 정치시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(150ml)과 물(80ml)에 분배하였다. 수층을 분리하고, 다이클로로메탄(820ml)으로 추출하였다. 모은 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(55% 수율, 12.2g).

[0401] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ = 1.75 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H) ppm.

[0402] 제조예 17

[0403] 사이클로헥실(페닐)[1-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]메탄올



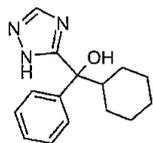
[0404]

[0405] 1-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(제조예 16, 12.0g, 78.84mmol)을 테트라하이드로푸란(120ml)에 용해시키고, 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 이어서, *n*-부틸 리튬(헥산 중의 2.5M, 34.7ml, 86.7mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 사이클로헥실(페닐)메탄올(16.3g, 86.7mmol) 용액을 적가하였다. 18시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후, 물(100ml)을 첨가하고 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(200ml)에 분배하고, 수층을 분리하고, 에틸 아세테이트(200ml)로 2회 재추출하였다. 모은 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(100% 수율, 27.28g).

[0406] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ = 1.00-1.94 (m, 14 H), 2.49 (m 1 H), 2.71 (m, 4 H), 5.08 (s, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.72 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H) ppm.

[0407] 제조예 18

[0408] 사이클로헥실(페닐)1H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄올



[0409]

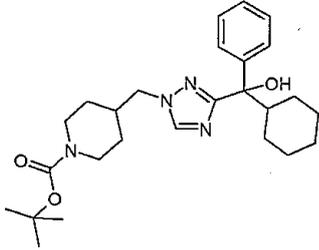
[0410] 사이클로헥실(페닐)[1-(피롤리딘-1일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]메탄올(제조예 17, 27.28g, 80.12mmol)을 에탄올(400ml)에 용해시키고, 나트륨 보로하이드라이드(3.03g, 80.1mmol)를 적가하였다. 환류 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 반응액을 18시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 펜탄:에틸 아세테이트(3:1 내지 0:1, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(79% 수율, 16.4g).

[0411] LRMS: APCI ESI *m/z* 256 [M-H]<sup>-</sup>

[0412]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  = 0.90-1.80 (m, 10 H), 2.46 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H) ppm.

[0413] 제조예 19

[0414] 3급-부틸-4-((3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트



[0415]

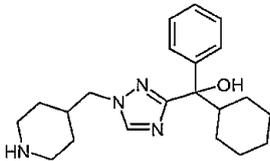
[0416] 제조예 3에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 사이클로헥실(페닐)1H-1,2,4-트리아졸-3-일메탄올(제조예 18, 500mg, 1.94mmol) 및 3급-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카복실레이트(649mg, 2.33mmol)로부터 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(47% 수율, 415mg).

[0417] LRMS: APCI ESI  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0418]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 1.05-1.45 (m, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.52 (m, 2 H), 1.67 (m, 3 H), 2.09 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 4.08 (m, 4 H), 7.17 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.30 (s, 1 H) ppm.

[0419] 제조예 20

[0420] 사이클로헥실(페닐)[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올



[0421]

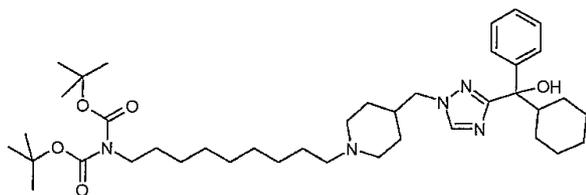
[0422] 제조예 4에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 3급-부틸 4-((3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(제조예 19, 450mg, 0.990mmol)로부터 투명 오일로서 표제 화합물을 제조하였다(91% 수율, 320mg).

[0423] LRMS: APCI ESI  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0424]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 1.04-1.35 (m, 9 H), 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.59-1.75 (m, 3 H), 2.03(m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.5 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 4.05 (d, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0425] 제조예 21

[0426] 다이-3급-부틸 {9-[4-((3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트



[0427]

[0428] 제조예 5에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 사이클로헥실(페닐)[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아

아졸-3-일]메탄올(제조예 20, 300mg, 0.846mmol) 및 다이-3급-부틸 (9-브로모노닐)이미도다이카보네이트(미국 특허 제04167167호, 357mg, 0.846mmol)로부터 백색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(61% 수율, 360mg).

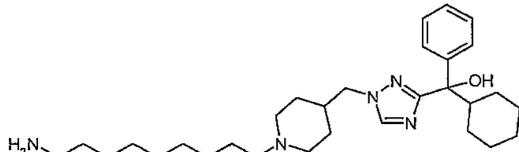
[0429] LRMS: APCI ESI m/z 696 [M+H]<sup>+</sup>

[0430] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.14 (m, 4 H), 1.23-1.37 (m, 18 H) 1.46-1.60 (m, 24 H) 1.68 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.33 (m, 2 H) 2.95(m, 2 H) 3.55 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.58 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0431] 제조예 22

[0432] (1-([1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(사이클로헥실)페닐메탄올

[0433]



[0434] 제조예 6에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 다이-3급-부틸 {9-[4-({3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸)피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트(제조예 21, 360mg, 0.57mmol)로부터 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(90% 수율, 230mg).

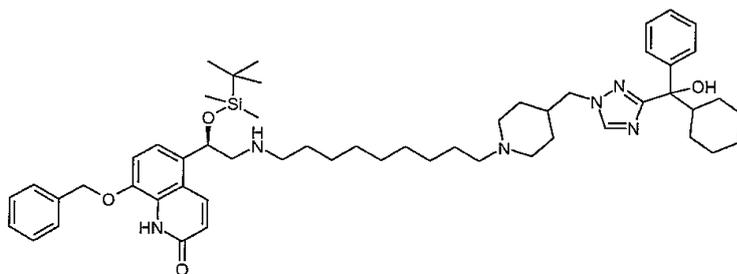
[0435] LRMS: APCI m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>

[0436] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.12 (m, 4 H), 1.22-1.39 (m, 18 H), 1.39-1.58 (m, 6 H), 1.64 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 4.06 (d, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 8.31 (s, 1 H) ppm.

[0437] 제조예 23

[0438] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-2-({9-[4-({3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]메틸)피페리딘-1-일]노닐}-아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온

[0439]



[0440] 제조예 7에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 (1-([1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(사이클로헥실)페닐메탄올(제조예 22, 150mg, 0.303mg) 및 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-2-브로모-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(국제특허출원 공개 제05/09286호, 148mg, 0.303mmol)으로부터 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(24% 수율, 66mg).

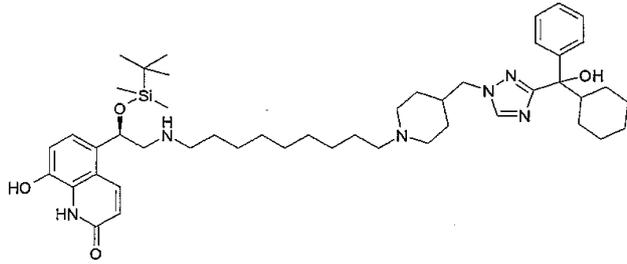
[0441] LRMS: APCI m/z 904 [M+H]<sup>+</sup>

[0442] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 0.07 (s, 3 H), 0.37 (s, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.32-1.65(m, 22 H), 1.76 (m, 6 H), 1.92 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 3.01 (m, 1 H), 3.19 (m, 3 H), 4.35 (m, 2 H), 5.52 (m, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.4-7.69 (m, 8H), 7.79 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H) ppm.

[0443] 제조예 24

[0444] 5-[(1R)-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-2-({9-[4-({3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트라

이아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0445]

[0446]

제조예 8에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-2-({9-[4-({3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(제조예 23, 60mg, 0.066mmol)으로부터 투명 유리로서 표제 화합물을 수득하였다(70% 수율, 38mg).

[0447]

LRMS: ESI m/z 813 [M+H]<sup>+</sup>

[0448]

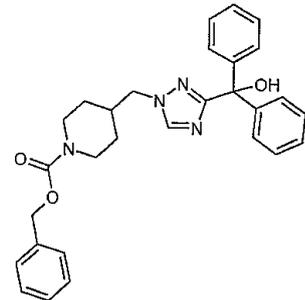
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 0.05 (s, 3 H), 0.35 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.35-1.62 (m, 22 H), 1.68-1.85 (m, 6 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.04 (m, 1 H), 3.23 (m, 3 H), 4.34 (m, 2 H), 5.47 (m, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.85 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H) ppm.

[0449]

제조예 25

[0450]

벤질 4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-카복실레이트



[0451]

[0452]

벤질 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카복실레이트(5g, 16mmol)를 다이메틸포름아마이드(40ml)에 용해시키고, 다이페닐-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-메탄올(Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500; 1997; 3.35g, 13.65mmol)에 이어서 탄산칼륨(3.69g, 26.7mmol)을 첨가하였다. 70°C에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(150ml)와 물(150ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(81% 수율, 5.2g).

[0453]

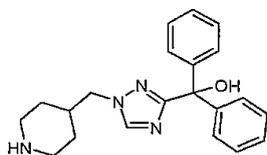
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 1.11-1.40 (m, 5 H), 1.50-1.77 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 4.20 (m, 2 H), 5.09(m, 2 H), 7.23-7.46 (m, 15 H), 8.01 (s, 1 H) ppm.

[0454]

제조예 26

[0455]

다이페닐[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올



[0456]

[0457]

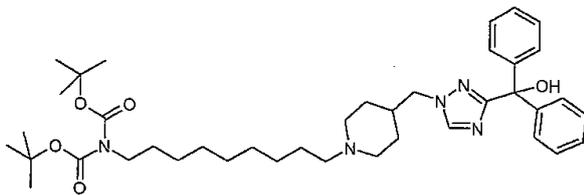
벤질 4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-카복실레이트(제조예 25,

5.2g, 16.78mmol)를 에탄올(300ml)에 용해시키고, 포름산암모늄(6g) 및 수산화팔라듐(탄소(습윤 상태) 상 20중량%(건조 중량을 기준으로 함))(1g)을 첨가하였다. 환류 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아보셀(등록상표)을 통해 여과하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(500ml)과 물(500ml)에 분배하였다. 수층을 분리한 후, 수산화나트륨 수용액(2N, 200ml)으로 염기성화시키고, 다이클로로메탄(500ml)으로 추출하였다. 이어서, 이 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 조질 물질을 아세트니트릴로부터 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(51% 수율, 1.9g).

[0458]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  = 1.56 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 4.38 (m, 2 H), 7.28-7.47 (m, 11 H) ppm.

[0459] 제조예 27

[0460] 다이-3급-부틸 {9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트



[0461]

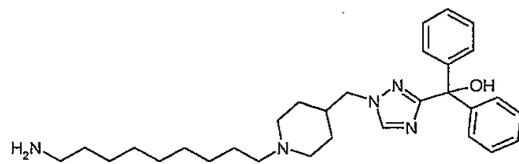
[0462] 제조예 5에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 다이페닐[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올(제조예 26, 2.00g, 5.740mmol) 및 다이-3급-부틸(9-브로모노닐)이미도다이카보네이트(미국 특허 제 04167167호, 2.42g, 5.740mmol)로부터 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(43% 수율, 1.7g).

[0463] LRMS: APCI ESI  $m/z$  691  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0464]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  = 1.18-1.35 (m, 11 H), 1.41 (m, 3 H), 1.49 (s, 18 H), 1.57 (m, 4 H), 1.94 (m, 3 H), 2.38 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.54 (m, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 7.22-7.48 (m, 10 H), 7.99 (s, 1 H) ppm.

[0465] 제조예 28

[0466] (1-([1-(9-아미노노닐)피페리딘-4-일]메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(다이페닐)메탄올



[0467]

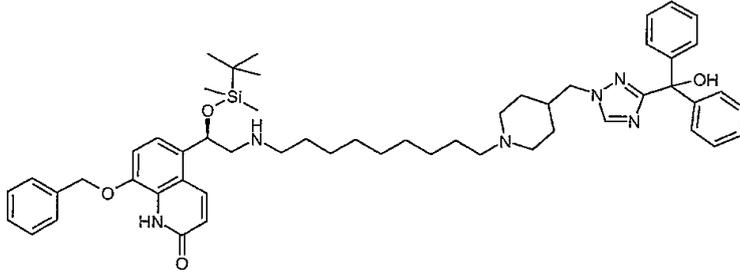
[0468] 다이-3급-부틸 {9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐}이미도다이카보네이트(제조예 27, 1.7g, 2.46mmol)를 에탄올(30ml)에 용해시키고, 에테르(2M, 30ml, 60mmol) 중의 염화수소를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(200ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(200ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(90:10:1 내지 80:20:2, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(60% 수율, 725mg).

[0469]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  = 1.30 (m, 11 H), 1.40-1.62 (m, 7 H), 1.93 (m, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 7.20-7.36 (m, 10 H), 8.36 (s, 1 H) ppm.

[0470] 제조예 29

[0471] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-2-({9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-

1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노)에틸}퀴놀린-2(1H)-온



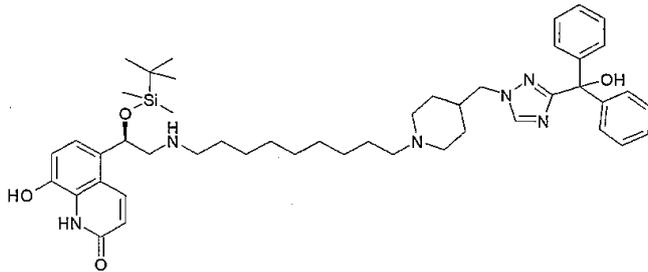
[0472]

[0473] (1-([1-(9-아미노노닐}피페리딘-4-일}메틸}-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}(다이페닐)메탄올(제조예 28, 710mg, 1.45mmol) 및 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-2-브로모-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]에틸]퀴놀린-2(1H)-온(국제특허출원 공개 제200509286호, 708mg, 1.45mmol)을 다이클로로메탄(5ml)에 용해시키고, 다이메틸설폭사이드(100 $\mu$ l) 및 다이이소프로필에틸아민(253 $\mu$ l)을 첨가하였다. 95 $^{\circ}$ C에서 밀봉된 용기 내에서 48 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(90:10:1, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(38% 수율, 500mg).

[0474] LRMS: APCI m/z 898 [M+H]<sup>+</sup>

[0475] 제조예 30

[0476] 5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-({9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0477]

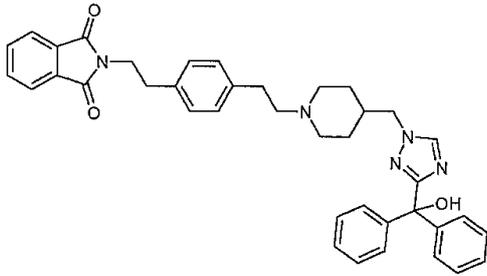
[0478] 제조예 8에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-({9-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일]노닐}아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(제조예 29, 500mg, 0.056mmol)으로부터 황색 유리로서 표제 화합물을 제조하였다(59% 수율, 267mg).

[0479] LRMS: ESI m/z 807 [M+H]<sup>+</sup>

[0480] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 0.00 (s, 3 H), 0.20(s, 3 H), 1.00 (s, 9 H), 1.06-1.82 (m, 18 H), 2.19 (m, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.63 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 7.13-7.48 (m, 7 H), 7.58 (m, 4 H), 8.17 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H) ppm.

[0481] 제조예 31

[0482] 2-[2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸}피페리딘-1-일)에틸}페닐)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-다이온



[0483]

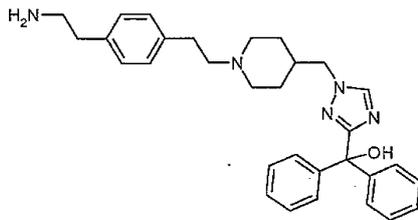
[0484] 제조예 12에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 다이페닐[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]메탄올(제조예 26, 778mg, 2.23mmol) 및 2-[2-[4-(2-브로모에틸)페닐]에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-다이온(제조예 11, 800mg, 2.23mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(71% 수율, 1.00g).

[0485] LRMS: ESI m/z 627 [M+H]<sup>+</sup>

[0486] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.24-2.03 (m, 7 H), 2.54 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.97 (m, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.29 (m, 7 H), 7.44 (m, 3 H), 7.70 (m, 2 H), 7.82 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H) ppm.

[0487] 제조예 32

[0488] {1-[(1-{2-[4-(2-아미노에틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}(다이페닐)메탄올



[0489]

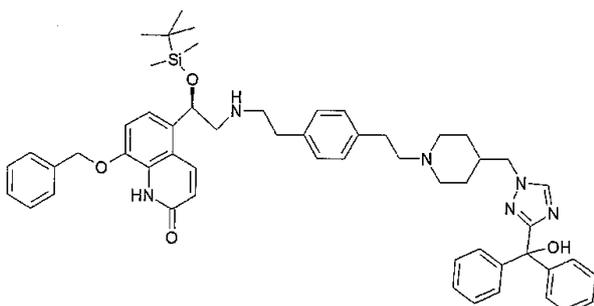
[0490] 제조예 13에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 2-[2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-다이온(제조예 31, 1.0g, 1.59mmol)으로부터 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(75% 수율, 790mg).

[0491] LRMS: ESI m/z 497 [M+H]<sup>+</sup>

[0492] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.37 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.93 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.83 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 4.09 (d, 2 H), 7.13 (m, 4 H), 7.26 (m, 6 H), 7.33 (m, 4 H), 8.38 (s, 1 H) ppm.

[0493] 제조예 33

[0494] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]-아미노}에틸]퀴놀린-2(1H)-온



[0495]

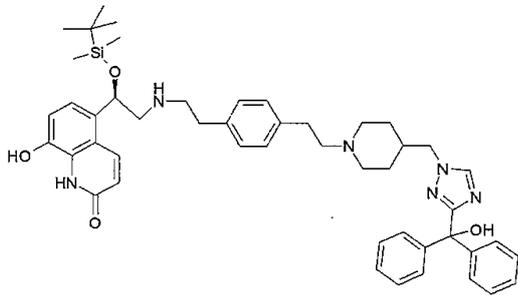
[0496] 제조예 7에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 {1-[(1-{2-[4-(2-아미노에틸)페닐]에틸}피페리딘-4-일)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}(다이페닐)메탄올(제조예 32, 590mg, 1.2mmol) 및 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-2-브로모-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(국제특허출원 공개 제2005/09286호, 581mg, 1.19mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(67% 수율, 740mg).

[0497] LRMS: ESI m/z 903 [M+H]<sup>+</sup>

[0498] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = -0.28 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 1.38 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.69-2.94 (m, 8 H), 3.03 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.65 (d, 1 H), 7.08 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 7.27 (m, 6 H), 7.35 (m, 7 H), 7.50 (m, 2 H), 8.40 (s, 2 H) ppm.

[0499] 제조예 34

[0500] 5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸]피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0501]

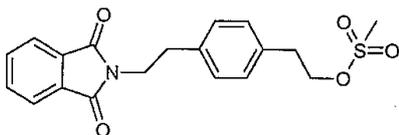
[0502] 8-(벤질옥시)-5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸]피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온(제조예 33, 740mg, 0.82mmol), 수산화팔라듐[탄소(습윤 상태) 상 20중량%(건조 중량을 기준으로 함)](23mg, 0.164mmol) 및 메틸사이클로헥실다이엔(231mg, 2.46mmol)을 MeOH(20ml)에 용해시켰다. 50℃에서 18시간 동안 교반한 후, 메틸사이클로헥실다이엔(115.5mg, 1.23mmol)을 추가로 첨가하고, 50℃에서 18시간 동안 추가로 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 아보셀(등록상표)을 통해 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(87% 수율, 580mg).

[0503] LRMS: ESI m/z 814 [M+H]<sup>+</sup>

[0504] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = -0.28 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H), 0.77 (s, 9 H), 1.38(m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 2.70-2.96 (m, 8 H), 3.05 (m, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 5.14 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.08 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 7.25 (m, 6 H), 7.35 (m, 4 H), 8.33 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H) ppm.

[0505] 제조예 35

[0506] 메탄설포산 2-(4-[2-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐)-에틸 에스터



[0507]

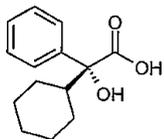
[0508] 메틸 에틸 케톤(315ml) 중의 2-{2-[4-(2-하이드록시-에틸)페닐]-에틸}-이소인돌-1,3-다이온(제조예 10, 21.0g, 71.25mmol) 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트라이에틸아민(14.9ml, 106.87mmol)을 첨가한 후, 메탄 설포닐 클로라이드(6.07ml, 78.37mmol)를 적가하였다. 반응액을 0 내지 4℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 탄산칼륨(1M, 210ml) 수용액을 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 유기층과 수층을 분리하고, 수층을 메틸 에틸 케톤(50ml)으로 재추출하였다. 모은 유기층을 증류를 통해 40ml로 농축하였다. 3급-부틸 메틸

에테르(300ml)를 고온 용액에 서서히 첨가하여 재결정화가 일어나게 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 72시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 3급-부틸 메틸 에테르(25ml)로 3회 세척하였다. 고체를 45℃에서 진공 중에서 4시간 동안 건조하여 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(92% 수율, 24.6g).

[0509]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.82 (s, 3 H), 2.96-3.02 (m, 4 H), 3.89-3.93 (t, 2 H), 4.37-4.40 (t, 2 H), 7.13-7.23 (2xd, 4 H), 7.70-7.72 (dd, 2 H), 7.81-7.83 (dd, 2 H) ppm.

[0510] 제조예 36

[0511] (2R)-사이클로헥실-하이드록시-페닐-아세트산



[0512]

[0513] 라세미체 2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세트산(216.0g, 921mmol)을 아세토니트릴(810ml) 및 물(65ml) 중의 D-티로신 메틸 에스터(90.0g, 460mmol) 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도까지 1시간 동안 가열한 후, 실온으로 밤새 냉각시켰다. 혼합물을 4℃로 4시간 동안 추가로 냉각시킨 후, 여과하고, 냉각된 아세토니트릴(400ml)로 세척하여 백색 고체(169.9g)를 수득하였다. 이 고체를 메틸 3급-부틸 에테르(1.35 l)와 0.5M 수성 염산(765ml, 1당량)에 분배하였다. 유기층을 분리하고 0.5M 수성 염산(380ml, 0.5당량)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (84.5g).

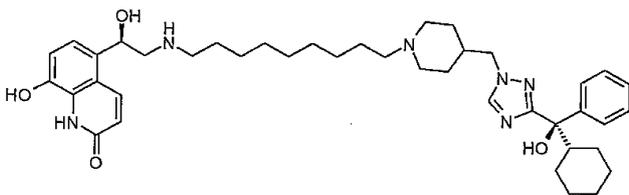
[0514] LRMS: APCI ESI  $m/z$  233  $[\text{M-H}]^-$

[0515]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 0.95-1.14 (m, 4 H), 1.19-1.29 (m, 1 H), 1.32-1.42 (m, 1 H), 1.49-1.63 (m, 3 H), 1.69-1.78 (m, 1 H), 2.11-2.19 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H), 7.57-7.60 (m, 2 H) ppm.

[0516] 실시예

[0517] 실시예 1

[0518] 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0519]

[0520] 5-[(1R)-1-({3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(제조예 8, 13.06g, 16.06mmol)을 메탄올(430ml)에 용해시키고, 불화암모늄(2.97g, 80.3mmol)을 첨가하였다. 40℃에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(950ml/50ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(500ml)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 다이클로로메탄/메탄올(450ml/50ml)로 추가로 추출하였다. 모든 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올:880 암모니아(90:10:1, 부피 비)로 용출하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 포말로서 표제 화합물을 수득하였다(72.3% 수율, 8.12g).

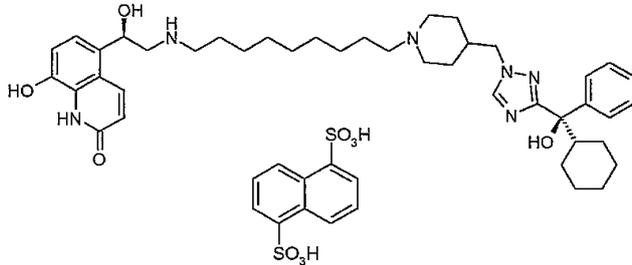
[0521] LRMS: ESI  $m/z$  699  $[\text{M+H}]^+$

[0522]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  =: 1.05-1.77 (m, 28H), 1.98 (m, 3 H), 2.35 (m, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 2.95

(m, 4 H), 4.09 (m, 2 H), 5.24 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.15-7.27 (m, 4 H), 7.60 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H) ppm.

[0523] 실시예 1a

[0524] 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온; 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염



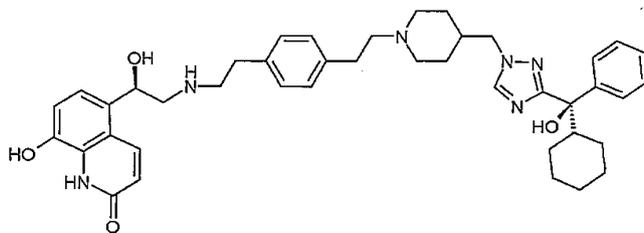
[0525]

[0526] 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 1, 2.0g, 2.86mmol)을 메탄올(15ml)에 용해시키고, 물(3ml) 중의 나프탈렌-1,5-다이설포산(825.0mg, 2.86mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고 진공 중에서 건조하여 백색 고체(2.03g)를 수득하였다. 50mg의 상기 고체를 메탄올:물(70:30, 부피 비, 1ml)로 처리하고, 생성된 현탁액을 70℃로 가열한 후, 24시간에 걸쳐 20℃로 서서히 냉각시켰다. 고체를 여과하여 회수하고, 물로 세척하고 진공 중에서 건조하여 결정질 백색 고체로서 표제 화합물(19mg)을 수득하였다.

[0527]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$  = 0.95-1.70 (m, 28 H), 1.96-2.29 (m, 3 H), 2.71-3.13 (m, 7 H), 3.42 (m, 2 H), 4.07 (m, 2 H), 5.30 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.92 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.89 (d, 2 H) ppm.

[0528] 실시예 2

[0529] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸)페닐}에틸)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0530]

[0531] 실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 5-[(1R)-1-{{3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸)페닐}에틸}아미노}에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(제조예 15, 2.30g, 2.81mmol)으로부터 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(77% 수율, 1.40g).

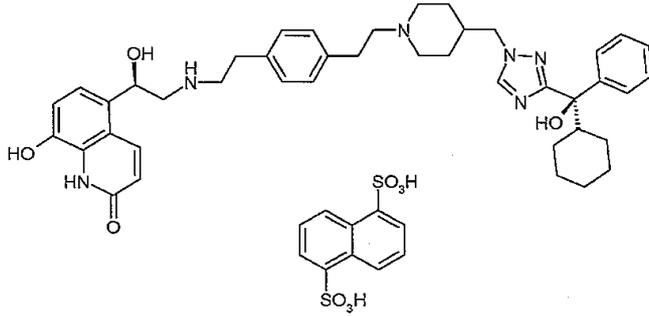
[0532] LRMS: ESI  $m/z$  705  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0533]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 1.08-1.48 (m, 9 H), 1.48-1.81 (m, 5 H), 1.94 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.66-2.97 (m, 8 H), 3.04 (m, 2 H), 4.07 (d, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.07 (m, 4 H), 7.15 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 8.31 (m, 2 H) ppm.

[0534] 실시예 2a

[0535] 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸)페닐}에틸}아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온; 나프탈렌-1,5-다이설포네이트 염

트 염



[0536]

[0537]

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)에틸]페닐)에틸]아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 2, 935mg, 1.33mmol)을 메탄올(10ml)에 용해시켰다. 메탄올(5ml) 중의 1,5-나프탈렌다이설폰산 사수화물(478mg, 1.33mmol) 용액을 첨가하고, 형성된 침전물을 물(5ml)을 첨가하고 가열함으로써 재용해시켰다. 생성된 용액을 진공 중에서 증발시키고, 메탄올(50ml)에 재현탁하고 환류 온도까지 30초 동안 가열하였다. 상청액을 잔사로부터 따라 내고, 잔사를 메탄올(50ml)에 재현탁하고, 4일 동안 교반하면서 환류 온도에서 가열하였다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 진공 하에 건조하여 무색 결정질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(990mg).

[0538]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.94-1.49 (m, 8 H), 1.50-1.74 (m, 6 H), 1.99-2.12 (m, 1 H), 2.19-2.27 (m, 1 H), 2.83-3.01 (m, 6 H), 3.04-3.24 (m, 6 H), 3.49-3.59 (m, 2 H), 4.05-4.11 (d, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 5.30-5.36 (m, 1 H), 6.14-6.19 (d, 1 H), 6.57-6.59 (d, 1 H), 6.97-6.99 (d, 1 H), 7.12-7.19 (m, 6 H), 7.24-7.28 (t, 2 H), 7.39-7.43 (t, 2 H), 7.56-7.58 (d, 2 H), 7.94-7.96 (d, 2 H), 8.15-8.18 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.59-8.74 (bm, 2 H), 8.88-8.90 (d, 2 H), 9.04-9.19 (bm, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H) ppm.

[0539]

상기 방법에 의해 생성된 결정질 형태(형태 1)는 도 1의 상응하는 PXRD 패턴에 나타난 특징을 가진다. 특징적인 주 피크는 12.7, 18.1, 21.0, 22.2 및 23.6° 2-θ ± 0.1° 2-θ에 존재하고 하기 표 1에 더 상세히 기재되어 있다:

표 1

실시예 2a에 대한 특징적인 PXRD 피크

각도 (°2θ)	강도 %	각도 (°2θ)	강도 %	각도 (°2θ)	강도 %
3.166	14.4	15.284	30.5	22.165	84.3
6.362	14.4	16.044	26.5	23.557	96.6
9.533	15.9	16.981	55.5	24.709	45.6
10.568	10.4	17.206	54.3	25.052	43.3
10.991	13.2	17.634	46.5	25.627	61.7
11.698	25.4	18.066	100	26.362	49.2
11.976	18.6	19.147	46.9	27.234	41.6
12.729	81.7	19.459	62.3	30.136	25.1
13.487	21.8	20.563	46.6	30.626	24.3
14.306	15.9	20.962	80.6	31.097	22.7
15.03	26.6	21.204	70.2	35.593	18.5

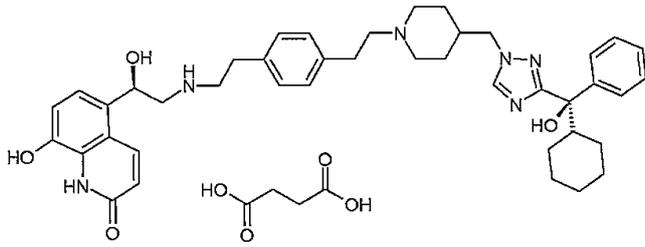
[0540]

[0541]

실시예 2b

[0542]

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)에틸]페닐)에틸]아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온; 석시네이트 염



[0543]

[0544]

5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)에틸}페닐)에틸)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 2, 50mg, 0.07mmol)을 메탄올(4ml)에 용해시켰다. 메탄올(1ml) 중의 석신산(8.4mg, 0.07mmol) 용액을 첨가하고, 생성된 흐린 용액을 밤새 정치하여 증발시켰다. 생성된 고무질 물질을 가열하면서 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml)에 재용해시킨 후, 밤새 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 진공 하에 건조하여 무색 결정질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(28mg).

[0545]

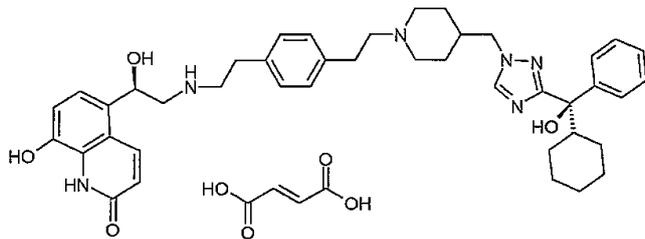
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0.97-1.85 (m, 15 H), 1.88-1.93 (m, 2 H), 2.19-2.25 (m, 1 H), 2.34 (s, 4 H), 2.44-2.47 (m, 2 H), 2.64-2.68 (m, 2 H), 2.71-2.75 (m, 2 H), 2.84-2.93 (m, 6 H), 4.02 (d, 2 H), 5.10-5.13 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 7.07-7.16 (m, 6 H), 7.25 (t, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H) ppm.

[0546]

실시예 2c

[0547]

5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)에틸}페닐)에틸)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온; 푸마레이트 염



[0548]

[0549]

5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)에틸}페닐)에틸)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 2, 50mg, 0.07mmol)을 메탄올(4ml)에 용해시켰다. 메탄올(1ml) 중의 푸마르산(8.4mg, 0.07mmol) 용액을 첨가하고, 생성된 흐린 용액을 밤새 정치하여 증발시켰다. 생성된 고무질 물질을 가열하면서 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml)에 재용해시킨 후, 밤새 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 진공 하에 건조하여 무색 결정질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(38mg).

[0550]

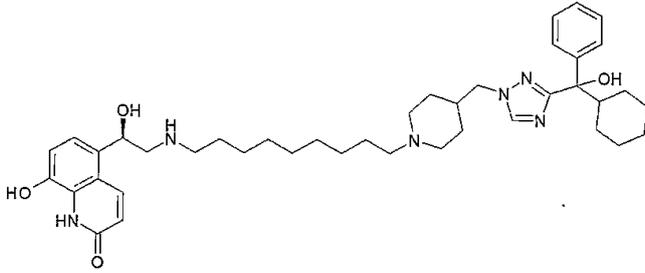
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0.99-1.84 (m, 15 H), 1.91-1.98 (m, 2 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 2.46-2.49 (m, 2 H), 2.65-2.69 (m, 2 H), 2.78-2.82 (m, 2 H), 2.90-3.02 (m, 6 H), 4.03 (d, 2 H), 5.19-5.22 (m, 1 H), 6.51 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 7.09-7.16 (m, 6 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H) ppm.

[0551]

실시예 3

[0552]

5-[(1R)-2-([9-[4-({3-[(R)-사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일)노닐)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0553]

[0554]

실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-((9-[4-((3-[사이클로헥실(하이드록시)페닐메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(제조예 24, 18mg, 0.022mmol)으로부터 투명 유리로서 표제 화합물을 수득하였다(65% 수율, 10mg).

[0555]

LRMS: APCI ESI  $m/z$  699  $[M+H]^+$

[0556]

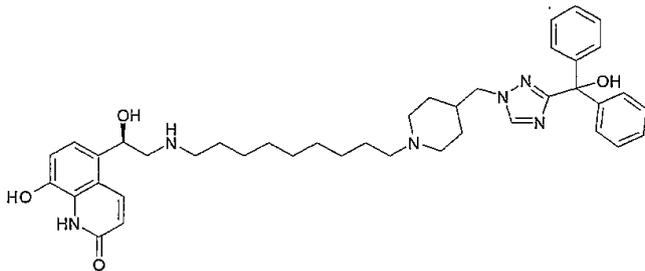
$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  = 1.07-1.76 (m, 30 H), 1.98 (m, 2 H), 2.36 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.95 (m, 4 H), 4.07 (m, 2 H), 5.24 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.12-7.28 (m, 4 H), 7.58 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H) ppm.

[0557]

실시예 4

[0558]

8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-((9-[4-((3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온



[0559]

[0560]

실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 5-[(1R)-1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-((9-[4-((3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일]노닐)아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(제조예 30, 260mg, 0.322mmol)으로부터 황색 유리로서 표제 화합물을 수득하였다(49% 수율, 110mg).

[0561]

LRMS: APCI ESI  $m/z$  693  $[M+H]^+$

[0562]

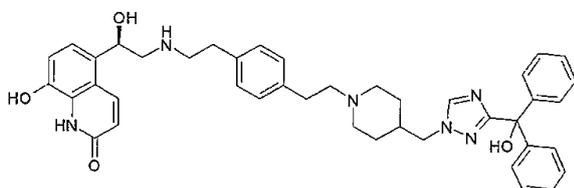
$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  = 1.24-1.39 (m, 12 H), 1.42-1.62 (m, 6 H), 1.87-2.03 (m, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 2.93 (m, 4 H), 4.07 (m, 2 H), 5.24 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.17-7.30 (m, 7 H), 7.30-7.37 (m, 4 H), 8.35 (m, 2 H) ppm.

[0563]

실시예 5

[0564]

8-하이드록시-5-[(1R)-1-하이드록시-2-((2-(4-(2-[4-((3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)페닐)에틸)아미노)에틸]퀴놀린-2(1H)-온



[0565]

[0566] 실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법을 이용하여 5-[(1R)-1-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[하이드록시(다이페닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸-1-일}메틸)피페리딘-1-일]에틸}페닐)에틸]아미노)에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온(제조예 34, 580mg, 0.71mmol)으로부터 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (60% 수율, 300mg).

[0567] LRMS: APCI ESI m/z 699 [M+H]<sup>+</sup>

[0568] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 1.37(m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 3.04 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.05 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 7.25 (m, 6 H), 7.34 (m, 4 H), 8.33 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H) ppm.

[0569] 인간 재조합 M3 무스카린 수용체에 대한 결합 친화성 평가

[0570] 막 준비

[0571] 인간 무스카린 M3 수용체를 재조합적으로 발현하는 CHO(차이니스 햄스터 난소) 세포로부터 수득된 세포 펠렛을 20mM HEPES(pH 7.4) 중에서 균질화시키고 4℃에서 48000x g에서 20분 동안 원심분리하였다. 상기 펠렛을 완충제에 재현탁시키고, 균질화 및 원심분리 단계를 반복 수행하였다. 생성된 펠렛을 1ml의 최초 팩킹된 세포 부피당 1ml의 완충제에 재현탁시키고, 균질화 단계를 반복 수행하였다. 현탁액에 대한 단백질 평가를 수행하고, 약 1mg/ml의 분취액 1ml를 -80℃에서 동결시켰다.

[0572] hM3 경쟁 결합 분석 프로토콜

[0573] 막(5μg/웰)을 실온에서 1ml 폴리스티렌 96-웰 딥 웰 블록(deep well block) 내에서 <sup>3</sup>H-NMS(농도 5 x KD) +/- 시험 화합물과 함께 24시간 동안 항온처리하였다. 최종 분석 부피는 20μl +/- 시험 화합물, 20μl <sup>3</sup>H-NMS(피킨 엘머 NEN 636) 및 160μl 막 용액으로 구성된 200μl이었다. 총 결합은 0.1% DMSO로 정의되었고, 비-특이적 결합은 1 μM 아트로파인(Atropine)으로 정의되었다. 분석 완충제는 20mM HEPES(pH 7.4)이었다.

[0574] 일단 모든 분석 성분들이 첨가되면, 플레이트를 덮고, 진탕하면서 실온에서 24시간 동안 항온처리하였다. 팩커드 필터메이트(filtermate) 수거기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민으로 미리 적신 GF/B 유니필터(Unifilter) 플레이트를 통해 신속히 여과하여 분석을 종결한 후, 필터 플레이트를 3 x 1ml의 4℃ 분석 완충제로 세척하였다. 필터 플레이트를 45℃에서 1시간 동안 건조하였다. 상기 필터 플레이트의 바닥을 밀봉하고, 50μl/웰의 마이크로싯트 "0"를 첨가하고, 상기 플레이트의 상부를 톱실(Topseal)로 밀봉하였다.

[0575] 90분 후, 상기 플레이트를 NXT 탐카운트(Topcount) 상에서 판독하였다(웰 당 1분의 판독 시간).

[0576] 수득된 데이터는 특이적 결합(특이적 결합 = 총 결합 - 비특이적 결합)의 백분율로서 표시되었다. % 특이적 결합 대 시험 화합물 농도를 작도하여, 인-하우스 데이터 분석 프로그램을 이용하여 S형 곡선으로부터 IC<sub>50</sub>을 측정하였다. IC<sub>50</sub> 값은 하기 쉐-프루스소프(Cheng-Prussoff) 방정식을 적용하여 K<sub>i</sub> 값으로 보정하였다:

[0577] 쉐-프루스소프 방정식:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_D}$$

[0578]

[0579] 상기 식에서,

[0580] IC<sub>50</sub>은 특이적 방사성리간드 결합에 의해 억제되는 비표지된 약제의 농도이고,

[0581] [L]은 자유 방사성리간드 농도이고,

[0582] K<sub>D</sub> 및 K<sub>i</sub>는 방사성리간드 및 비표지된 약제 각각의 평형 해리 상수이다.

[0583] hβ<sub>2</sub> 수용체를 발현하는 CHO 세포에서 전체 세포 cAMP 분석을 이용한 작용제 효능 및 효과의 기능성 평가

[0584] 세포 배양

[0585] 인간 아드레날린  $\beta_2$  수용체를 재조합적으로 발현하는 CHO 세포를, 10% 태아소 혈청(FBS: 시그마 F4135), 10 $\mu$ g/ml 푸로마이신(시그마 P8833), 0.1mg/ml 제네티신 G418(시그마 G7034) 및 2mM L-글루타민(시그마 G7513)이 함유된 F12:DMEM(킵코 21331-020)으로 구성된 성장 배지 중에서 유지시켰다. 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>가 함유된 대기 하에 멸균 조건 하에 두었다.

[0586] h $\beta_2$  cAMP 분석 프로토콜

[0587] 세포가 80 내지 90%의 전면생장률까지 성장하였을 때, 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>가 함유된 대기 하에 5분 동안 0.25% 트립신(시그마 T4049)과 항온처리함으로써 분석용 세포를 수거하였다. 탈착된 세포를 가온된 성장 배지(조성은 상기 기재된 바와 같음)에 모으고, 분석 배지(1% FBS(시그마 F4135) 및 2mM L-글루타민(시그마 G7513)이 함유된 F12:DMEM(킵코 21331-020))에 재현탁시켜 0.25 x 10<sup>6</sup> 세포/ml의 생존 세포 농도를 수득하였다. 이 현탁액 100 $\mu$ l를 조직 배양물로 처리된 96웰 가시-플레이트(피킨 엘머 6005181)의 웰 각각에 첨가하고, 상기 플레이트를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>가 함유된 대기 하에 밤새 항온처리하였다. 다음 날, 세포를 인산염 완충 식염수(PBS) 200 $\mu$ l로 4회 세척하였다(스카트론 스칸스택커(Skatron Skanstacker) 300). 이어서, 상기 플레이트를 건조하고, 배지를 50 $\mu$ l PBS + 0.5mM 이소부틸메틸잔틴(IBMX)(시그마 I5879)으로 교체한 후, 상기 플레이트를 항온처리기 내에 30분 동안 다시 두었다. PBS 플레이트 세척 절차를 반복 수행한 후, 50 $\mu$ l PBS + 0.5mM IBMX 및 50 $\mu$ l PBS + 2% DMSO를 첨가하고, 상기 플레이트를 항온처리기 내에 30분 동안 다시 두었다. 농도 범위의 시험 화합물은 2% DMSO가 함유된 PBS 중에서 제조하였다. PBS 플레이트 세척 절차를 반복 수행한 후, 50 $\mu$ l PBS + 0.5mM IBMX를 분석 플레이트에 첨가한 다음, 농도 범위의 시험 화합물 50 $\mu$ l를 적절한 웰에 각각 첨가하였다. 웰 당 50 $\mu$ l의 2% DMSO 또는 200nM 포모테롤을 대조군 웰에 첨가하여 최종 분석 농도의 1% DMSO 또는 100nM 포모테롤을 수득하였다. 플레이트를 항온처리기 내에 30분 동안 다시 두었다. 항온처리 기간의 말기에, PBS 플레이트 세척 절차를 상기 기재된 바와 같이 최종 반복 수행하였다. 플레이트를 가볍게 두드려 건조하고, 웰 당 30 $\mu$ l의 PBS를 첨가한 후, 웰 당 40 $\mu$ l의 cAMP II ED/기질 혼합물 및 웰 당 40 $\mu$ l의 cAMP II EA-Ab/용해 혼합물(디스커버엑스(DiscoverX) 90-0034-03)을 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온의 암실 내에서 최소 4시간 동안 항온처리하였다. 융합 플레이트 판독기(발광 프로토콜, 웰 당 1초 판독)를 이용하여 상기 플레이트를 판독하였다. 농도 효과 곡선을 작도하고, 인-하우스 데이터 분석 프로그램을 이용하여 수득한 4-파라미터 S자형 피트(fit)를 이용하여 EC<sub>50</sub> 및 E<sub>최대</sub> 값을 측정하였다. 포모테롤 및 살메테롤을 모든 분석에서 기준 표준물질로서 사용하였다.

[0588] 상기 분석에서 시험된 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 표에 기재된 바와 같이 h $\beta_2$  수용체 작용제 활성 및 hM3 수용체 길항제 활성을 나타냄을 발견하였다:

실시에 번호	CHO 세포 h $\beta_2$ cAMP EC <sub>50</sub> (nM)	CHO 세포 h $\beta_2$ cAMP E <sub>최대</sub> (%)	CHO 세포 hM <sub>3</sub> 결합 Ki (nM)
1	14.0	103	0.570
2	21.6	106	0.153
3	20.6	91	0.924
4	13.0	90	0.505
5	116	95	2.49

[0589]

도면

도면1

