



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월12일
 (11) 등록번호 10-1817925
 (24) 등록일자 2018년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7009758
 (22) 출원일자(국제) 2011년09월12일
 심사청구일자 2016년09월02일
 (85) 번역문제출일자 2014년04월11일
 (65) 공개번호 10-2014-0063807
 (43) 공개일자 2014년05월27일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/065712
 (87) 국제공개번호 WO 2013/037388
 국제공개일자 2013년03월21일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02003006452 A1
 W02004063191 A1

(73) 특허권자
 사노피
 프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54
 (72) 발명자
 체흐티츠키 베른가르트
 독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르크
 쾰프 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
 내
 웨스톤 존
 독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르크
 쾰프 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 25 항

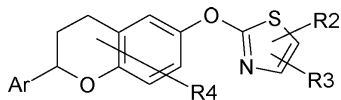
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **치환된 2-(크로만-6-일옥시)-티아졸 및 약제로서의 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은, 화학식 I의 치환된 2-(크로만-6-일옥시)-티아졸에 관한 것이다:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Ar, R2, R3 및 R4는 특허청구범위에 정의된 것과 같다.

화학식 I의 화합물은 나트륨-갈슘 교환체(NCX), 특히 제1 아형의 나트륨-갈슘 교환체(NCX1)의 억제제이며, 세포 내 갈슘 항상성에 장애가 있는, 예를 들어, 부정맥, 심부전 및 뇌졸중과 같은 다양한 장애의 치료에 적합하다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 약제로서 상기 화합물의 용도, 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

라켈만 닐스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

포데쉬마 미하엘

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

아른트 페트라

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

비르트 클라우스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

괴젤라인 하인츠

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

리첼러 올라프

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

크라프트 폴커

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 인두스트리파르
크 쉘스트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
내

벨레베르그 파트리스

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파르트망 브레베 사노피 내

맥코트 게리

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파르트망 브레베 사노피 내

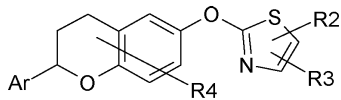
명세서

청구범위

청구항 1

입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

Ar은 페닐 및 5원 또는 6원의 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고, 상기 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 포함하고 환 탄소 원자를 통해 결합되며;

R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐, Het1, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-, 페닐-O-, Het1-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹은, 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 상기 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 포함하며, 상기 모노-불포화 환은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R2는 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R3은 수소, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R4는 수소이거나, 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

R5 및 R6은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬, 페닐, Het1 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는

R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;

R7은 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, 페닐, Het2 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, 페닐 및 Het3 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;

R10은 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-,

(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R11 및 R12는, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R13은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13은, 이들 치환기를 갖는 탄소 원자들과 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 상기 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 모노-불포화 환은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;

R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 7원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R19는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

Het1은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클이며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

Het2는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클이고;

Het3은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;

n은 0, 1 및 2로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 모든 수 n은 서로 독립적이고;

여기서, 모든 페닐 그룹은, 달리 명시되지 않는 한, 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 -O-(C₁-C₄)-알킬

로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

모든 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 또는 바이사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Ar이 페닐, 티오펜, 피리디닐 및 피라지닐로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고;

R1이 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-, 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R2가 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R3이 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R4가 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

R5 및 R6이, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는

R5 및 R6 그룹이, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;

R7이 (C₁-C₆)-알킬, Het2 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, Het3은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;

R10이 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R11 및 R12가, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R13이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고,

R14가 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이

한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;

R15 및 R18이, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R16 및 R17이, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

R16 및 R17 그룹이, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R19가 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R20이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

Het2가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클이고;

Het3이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;

n이 0, 1 및 2로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 모든 수 n은 서로 독립적이고;

여기서, 모든 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 또는 바이사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있는,

입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

Ar이 페닐, 티오펜, 피리디닐 및 피라지닐로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고;

R1이 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R2가 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R3이 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R4가 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

R5 및 R6이, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-

C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는 R5 및 R6 그룹이, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;

R7이 (C₁-C₆)-알킬 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, Het3은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;

R10이 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R11 및 R12가, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R13이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고,

R14가 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;

R15 및 R18이, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R16 및 R17이, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

R16 및 R17 그룹이, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R19가 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R20이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

Het3이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;

여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

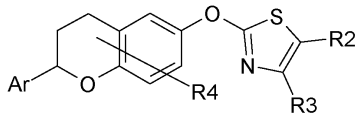
모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있는,

입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 Ie의 화합물인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 Ie



청구항 5

제1항에 있어서, R2가 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

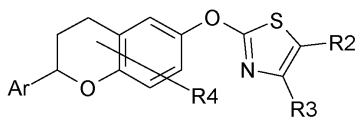
청구항 6

제1항에 있어서, R2가 R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 Ie의 화합물인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 Ie



상기 화학식 Ie에서,

Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 페닐이고;

R1은 할로겐, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R2는 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R3은 수소, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R4는 수소이거나, 또는 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되고;

R10은 R14, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R11은 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;

R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

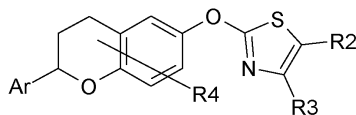
여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.

청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 Ie의 화합물인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 Ie



상기 화학식 Ie에서,

Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 페닐이고;

R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R2는 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R3은 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R4는 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되고;

R10은 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R11은 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.

청구항 9

제1항에 있어서,

2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,

2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,

2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 사이클로프로필아미드,

2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,

2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드,

이속사졸-5-카복실산 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,

2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,

4-메틸-2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(이속사졸-5-일메틸)-아미드,

2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,

2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,

인산 모노-(2-([2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르,

2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드,

2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,

2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드,

2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드,

1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰산[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,

2-((R)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드, 및

[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민

으로 이루어진 시리즈로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

- 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,
- 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 사이클로프로필아미드,
- 2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드,
- 이속사졸-5-카복실산[2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,
- 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- 4-메틸-2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(이속사졸-5-일메틸)-아미드,
- 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- 인산 모노-(2-{{2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐}-아미노}-에틸) 에스테르,
- 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드,
- 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- 2-((R)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드, 및
- [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민

으로 이루어진 시리즈로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이, 동시에, Ar 그룹이 치환되지 않은 페닐 그룹 또는 3-플루오로페닐 이고, R3 및 R4 그룹이 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고 R5 및 R6 그룹의 다른 하나는 R40-(C1-C4)-알킬-이고, R7이 R40 또는 R40-(C1-C4)-알킬-(여기서, R40은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 (C1-C4)-알킬 치환기에 의해 치환되는 피라졸릴이다)인, 화합물이 아니며, 상기 배제된 화합물들은, 자유 화합물들로서 그리고 이들의 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 형태로 배제되는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이

- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- 1H-피라졸-4-실폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3,5-트리메틸-,
- 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,5-디메틸-,
- 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3,5-트리메틸-,

- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-,
- 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,5-디메틸-,
- 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,
- 1H-피라졸-3-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- 1H-피라졸-1-아세트아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-,
- 1H-피라졸-1-아세트아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-3-메틸-,
- 1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- 1H-피라졸-1-프로판아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-,
- 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-5-메틸-1-(1-메틸에틸)-,
- 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- 1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3-디메틸-,
- 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- 1H-피라졸-5-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,

1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,
5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2R)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,

5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2S)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,

5-티아졸카복사미드, 2-[[2R)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-, 및

5-티아졸카복사미드, 2-[[2S)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-

중의 하나가 아니고,

상기 배제된 화합물들에서, 페닐 그룹 또는 3-플루오로페닐 그룹을 갖는, 크로만 환의 2번 위치에 있는 탄소 원자는, 달리 명시되지 않은 한, 라세미체 형태로 존재하고; 상기 배제된 화합물들은, 자유 화합물들로서 그리고 이들의 2,2,2-트리플루오로아세테이트 형태로 배제되는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 이속사졸-5-카복실산 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 인산 모노-(2-[[2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-에틸) 에스테르인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

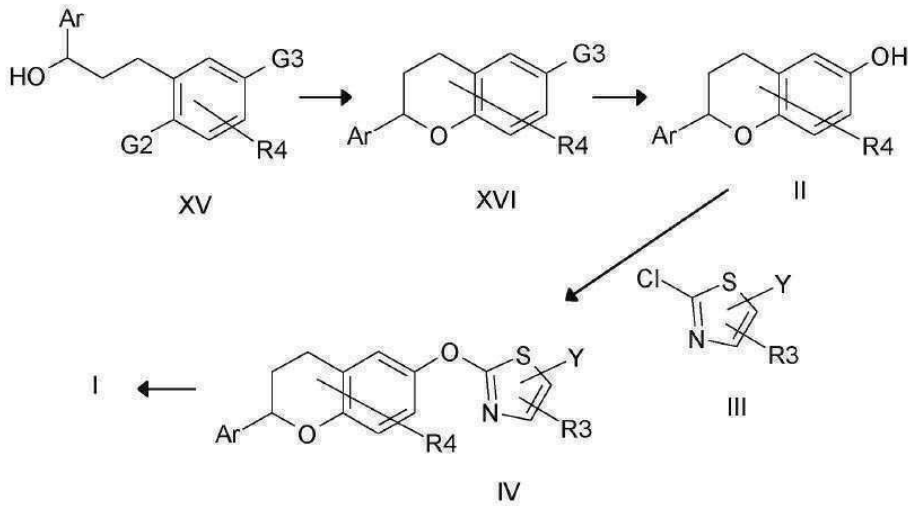
제1항에 있어서, 2-((R)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 인산 모노-(2-[[2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-에틸) 에스테르 이나트륨 염인 화학식 I의 화합물.

청구항 21

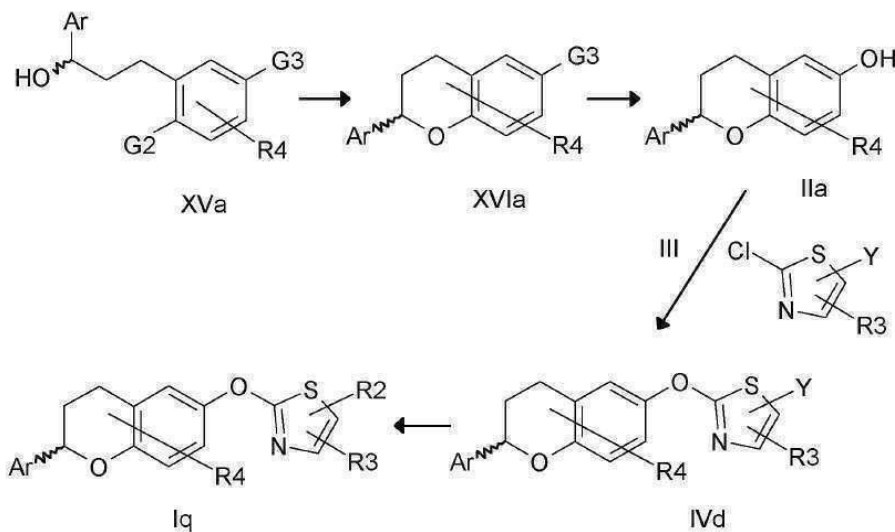
화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 되도록 폐환시키는 단계, 화학식 XVI의 화합물을 화학식 II의 화합물로 되도록 전환시키는 단계, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 생성하는 단계, 및 화학식 IV의 화합물을 화학식 I의 화합물로 되도록 전환시키는 단계를 포함하며:



상기 화학식 II, III, IV, XV 및 XVI의 화합물에서 Ar, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 화학식 XV의 화합물에서 G2 그룹은 하이드록시 그룹이거나 또는 친핵성 치환가능한 이탈 그룹이고, 화학식 XV 및 XVI의 화합물에서 G3 그룹은 브롬 또는 (C₁-C₄)-알킬-O-이고, 화학식 III 및 IV의 화합물에서의 Y 그룹은 R5O-C(O)- (여기서, R5은 (C₁-C₄)-알킬이다), H-C(O)- 또는 NC-인, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, Ar 그룹을 갖는 키랄 탄소 원자가 일정한 배열(uniform configuration)로 존재하는 화학식 Iq의 화합물이 제조되고, 이를 위해, Ar 그룹을 갖는 키랄 탄소 원자가 일정한 배열로 존재하는 화학식 XVa의 화합물을 화학식 XVIa의 화합물로 되도록 폐환시키는 단계; 화학식 XVIa의 화합물을 화학식 IIa의 화합물로 되도록 전환시키는 단계, 화학식 IIa의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IVd의 화합물을 생성하는 단계, 및 화학식 IVd의 화합물을 화학식 Iq의 화합물로 되도록 전환시키는 단계를 포함하며:



상기 화학식 Iq, IIa, III, IVd, XVa 및 XVIa의 화합물에서의 Ar, R2, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 상기 화학식 XVa의 화합물에서의 G2 그룹, 상기 화학식 XVa 및 XVIa의 화합물에서의 G3

그룹, 및 화학식 III 및 IVd의 화합물에서의 Y 그룹은 제21항에서 화학식 XV, XVI, III 및 IV의 화합물에서 정의된 바와 같은, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로 사용하기 위한, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 심부전, 심부정맥, 뇌졸중, 치매, 고혈압, 심장허혈, 신부전, 쇼크, 또는 노화와 관련된 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

나트륨-칼슘-교환체(NCX)의 억제제로 사용하기 위한, 또는 심부전, 심부정맥, 뇌졸중, 치매, 고혈압, 심장허혈, 신부전, 쇼크, 또는 노화와 관련된 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

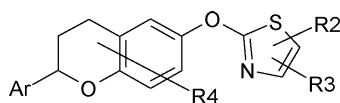
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 화학식 I의 치환된 2-(크로만-6-일옥시)-티아졸에 관한 것이다:

[0002] 화학식 I

[0003]



[0004] 상기 화학식 I에서,

[0005] Ar, R2, R3 및 R4는 하기에 정의되는 바와 같다.

[0006] 화학식 I의 화합물은 나트륨-칼슘 교환체(NCX), 특히 제1 아형의 나트륨-칼슘 교환체(NCX1)의 억제제이며, 세포 내 칼슘 항상성에 장애가 있는 다양한 장애, 예를 들어, 부정맥, 심부전 및 뇌졸중의 치료에 적합하다. 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 약제로서의 상기 화합물의 용도, 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 지난 십 년에 걸쳐 이루어진 약리학적 발전에 힘입어 심부전증(HF) 또는 울혈심부전증(CHF)을 관리할 수 있게 되었다. 레닌-엔지오텐신-알도스테론계통의 베타 차단제(봉쇄제) 및 억제제는 사망률과 증상 호전과 관련하여 CHF에 양호한 효과를 미치는 것으로 밝혀졌다(K. Dickstein et al., Eur. J. Heart Fail. 10 (2008): 933-989). 그러나, 이환율(morbidity) 및 사망률은 용납할 수 없을 정도로 여전히 높다. CHF, 구체적으로는 CHF의 더 심각한 형태를 앓고 있는 환자들의 수가 심지어 증가하고 있는데, 일부는 역설적이게도 상기 치료 접근 방식들이 성공하였기 때문이다. 따라서, CHF 결과를 향상시키고 삶의 질을 개선하는데 도움을 줄 수 있는 제제가 여전히 필요하다. 세포의 칼슘 수준과 나트륨 수준을 조절하는데 관여하는 수송 단백질인 나트륨-칼슘 교환체(NCX)의 차단제는 CHF의 예후 및 삶의 질을 개선시키는데 잠재력을 가진다.

[0008] NCX의 기능은 심장 근육 세포 및 다른 세포 유형, 예를 들어, 신경 세포 내 칼슘을 배출시키는 것이다. CHF에서, NCX는 상향조절됨으로써, 칼슘에서 세포를 언로딩시키고, 더 나아가 심근 수축력을 감소시키는 것으로 드러났다(M. Flesch et al., Circulation 94 (1996): 992-1002; G. Hasenfuss et al., Circulation 99

(1999): 641-648). CHF에서의 펌프 부전은 비가역성 구조적 변화 및 심근의 손실 때문일 뿐만 아니라, 세포내 칼슘 항상성의 장애를 비롯한 부정적인 기능적 변화 때문이다. 후자는 NCX를 억제함으로써 치료가능하다. NCX의 3가지 아형이 개시되었다. 심장에서는 대부분 제1 아형이 발현된다.

[0009] NCX를 통해, 칼슘은 나트륨과 교환되며, 세포의 나트륨은 교환체를 위한 구동력이다. 교환체의 화학량론에 의하면, 하나의 칼슘 이온을 배출하기 위해 세개의 나트륨 이온이 세포에 진입한다. 이러한 화학량론은 사실상 탈분극시키는 양의(positive) 내향성 전류를 야기한다. 탈분극 전류는, 만일 크기가 충분하다면, 지연성 후탈분극(DAD)으로 불리는 특정 유형의 부정맥을 발생시킨다(D. M. Bers et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1080 (2006): 165-177; K. R. Sipido et al., *Pflugers Arch.* 430 (1995): 871-878; A. O. Verkerk et al., *Circulation* 104 (2001): 2728-2733). 이러한 유형의 부정맥은 촉발적 활성으로도 불린다. NCX-유도 탈분극 전류로부터 발생하는 조기 박동(premature beat)은 심빈박증, 심실조동 또는 심실세동과 같이 더 복잡하고 비가역적인 부정맥을 초래할 수 있다.

[0010] 펌프 부전, 또는 심부전증을 가진 환자들은 전형적으로 부정맥 및 부정맥사(arrhythmic death)를 앓고 있다. CHF에서의 약 50% 사망률은 부정맥사에 기인한다. 따라서 NCX 차단은 펌프 부전 및 관련 증상들을 개선시키는 것은 물론 부정맥사를 줄이는 수단이다. 기존의 양성 변력 약물은, 포스포디에스테라제 억제제의 경우와 같이 사망률을 증가시키거나 또는 양성 변력 효과에 의해 펌프 부전증을 향상시킴으로써 달성되는 긍정적인 효과를 없애는 부정맥 유발 효과와 연관되어 있다(J. T. Parissis et al., *Curr. Opin. Crit. Care* 16 (2010): 432-441). 반면에, 많은 임상적으로 유용한 항부정맥 약물들은 심장에 부정적인 변력 효과를 미쳐서, 심부전증의 증상을 악화시킨다. NCX 차단제는 CHF의 두 가지 주요 문제인 펌프 부전증 및 부정맥을 해결할 수 있다는 점에서 치료학적으로 특별하다.

[0011] NCX 차단은, 치료적 선택안들, 즉 레닌-엔지오텐신-알도스테론 계통의 베타 차단제 및 억제제, 이뇨제 및 혈관 확장제가 이미 완전히 개발된 상태인 심부전증에 대한 뉴욕 심장 학회의 기능적 분류에 따른 NYHA 분류 III 및 IV와 같이, CHF가 발전된 단계에서 특히 흥미롭다. 말기 HF로 진행 중인 고령 환자들은 최근 새로 생겨난 집단이다. 이러한 마지막 단계에서 혈관 확장제 효과는 상당히 많은 환자들에서 더 이상 바람직하지 않은데, 그 이유는 펌프 부전으로 인한 결과로서 환자들의 혈압이 이미 낮아졌기 때문이다. 양성 변력 약물로서의 포스포디에스테라제 억제제는 부정맥을 유발한다는 단점뿐만 아니라 혈관확장제 효과 면에서도 문제를 안고 있다.

[0012] 심방세동(AF)은 가장 흔한 부정맥이다. AF는 미국과 EU에서 약 680만명의 환자들에 영향을 미치고 있으며, 이의 유병률은 강하게 증가하고 있는데, 이는 해당 집단의 노령화 및 심근 경색, 관상 동맥 질환 및 울혈성 심부전증의 성공적인 치료에 기인한다. 모든 뇌졸중의 25%가 AF에 의해 야기되며, AF는 사망률을 증가시킨다. 또한 AF에서 NCX가 상향조절된다는 것이 입증되었다(U. Schotten et al., *Cardiovasc. Res.* 53 (2002): 192-201). NCX의 상향조절은 NCX의 부정맥 활성에 의한 AF 유도 및 이의 유지에 관여할 수 있으므로, NCX 차단제는 AF의 치료와 예방에 치료학적으로 유리한 효과를 가진다. AF는 고령 인구에서 증가 추세에 있는 질환이면서, 최대 약 45%의 환자들에서 흔히 심부전증과 연관되기 때문에(I. Savelieva et al., *Europace.* 5 Suppl 1 (2004): S5-S19), NCX 차단제는 AF와 CHF를 앓고 있는 환자들에 특히 유리할 수 있다.

[0013] 또한, NCX 차단제는 심방에 양성 변력 효과를 미치기 때문에, 심실이 강직되면서 그 결과로 심실 충만이 주요 문제점으로 대두되는 확장성 심부전증에 특히 유리할 수 있다. 좀더 격렬한 심방 수축은 확장성 심부전증의 심실 충만을 향상시킬 수 있다.

[0014] 심박출량의 감소는 신장, 뇌 및 심장과 같은 장기의 관류에 해로운 영향을 미치기 때문에, 심장 수축력을 증가시키는 NCX 억제는 뇌졸중, 치매, 알츠하이머 질환, 신부전증 및 심장 허혈의 치료 또는 예방을 위해 뇌, 심장 및 신장의 관류를 개선할 수 있다. NCX는 또한 염-민감성 고혈압에도 관련되어 있기 때문에, NCX 억제는 고혈압 치료에서 적합하다.

[0015] NCX의 억제제는, 충분한 수준의 혈액 공급을 유지하기 위해 이온성 지지가 요구되는 경우에 해당되는 생명을 위협하는 병태를 치료 및 예방하는 데에도 적합하다. 이러한 병태에는 모든 형태의 쇼크, 혈류역학적 쇼크, 심장성 쇼크 및 패혈 쇼크가 포함된다. NCX의 억제제는 심장박동 면에서 중립적이고, 다른 변력성 약물의 부정맥 유발 또는 혈관확장제 또는 혈관수축제 특성이 부족하기 때문에 상기 병태들을 치료하는데 특히 적합하다.

[0016] 뇌졸중에 있어서, NCX 차단제는 결과를 향상시키는 잠재력을 가지며, 그 이유는 뇌졸중에서 발생하는 것처럼 신경세포 저산소증의 경우에 NCX의 수송 방향이 역방향 모드로 반대가 되고, NCX는 세포에 칼슘을 채워서 칼슘 오버로드 상태(이는 과도한 세포내 칼슘 농도로 인해 세포 사멸을 가속시킨다)를 야기하기 때문이다. 또한, 낮은

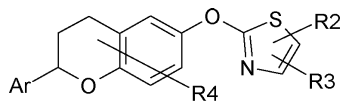
심박출량은 뇌 허혈성 뇌졸중을 야기할 수 있다. NCX-차단제는 심박출량을 증가시키고, 뇌 관류를 높일 수 있다. 그러므로, NCX-차단제는 뇌졸중의 치료 및 예방에 있어서 잠재력을 가진다(참조: T. Matsuda et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001): 249-2569)

[0017] NCX를 억제시킬 수 있는 특정 화합물들은, 예를 들어, EP 0978506, JP 2008/189592, WO 2004/000813, WO 2004/063191, WO 03/006452, WO 02/32883, WO 97/09306에 이미 개시되어 있다. 그러나, NCX를 억제시키고, 위에 언급한 질환 상태를 치료하는데 있어서 약제로 사용하기에 적합한 추가 화합물이 여전히 필요하다. 이에 따라, 화학식 I의 화합물이 나트륨-칼슘 교환체(NCX), 특히 제1 아형의 나트륨-칼슘 교환체(NCX1)의 탁월한 억제제이면서, 이러한 용도에 유리한 특성 프로파일을 지녔다는 것이 밝혀졌다.

발명의 내용

[0018] 이에 따라, 본 발명의 주제는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0019] 화학식 I



[0020] 상기 화학식 I에서,
 [0021] 상기 화학식 I에서,

[0022] Ar은 페닐 및 5원 또는 6원의 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고, 상기 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 포함하고 환 탄소 원자를 통해 결합되고;

[0023] R1은 할로겐, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐, Het1, H0-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-, 페닐-O-, Het1-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹은, 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 상기 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 포함하며, 상기 모노-불포화 환은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

[0024] R2는 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0025] R3은 수소, 할로겐, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0026] R4는 수소이거나, 또는 할로겐, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;

[0027] R5 및 R6은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬, 페닐, Het1 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는

[0028] R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;

- [0029] R7은 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, 페닐, Het2 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, 페닐 및 Het3 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;
- [0030] R10은 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0031] R11 및 R12는, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0032] R13은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13은, 이들 치환기를 갖는 탄소 원자들과 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 상기 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 모노-불포화 환은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0033] R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;
- [0034] R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0035] R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는
- [0036] R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 7원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0037] R19는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐-(C₁-C₄)-알킬- 및 Het1-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0038] R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0039] Het1은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클이며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0040] Het2는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를

포함하는 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클이고;

[0041] Het3은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;

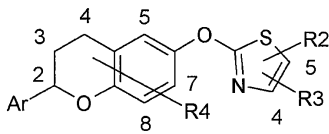
[0042] n은 0, 1 및 2로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 모든 수 n은 서로 독립적이고;

[0043] 여기서, 모든 페닐 그룹은, 달리 명시되지 않는 한, 치환되지 않거나 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 -O-(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

[0044] 모든 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 또는 바이사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0045] 모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0046] 화학식 I의 화합물에서 R2 및 R3 그룹은, 그리고 R2 및 R3 그룹이 존재하며 각각의 화학식에서 R2 및 R3 그룹이 특정한 환 원자에 결합되어 있지 않은 다른 모든 화합물에서 R2 그룹과 R3 그룹은, 자유 결합 위치를 갖는, 화학식 I에 도시된 티아졸 환 시스템의 두 탄소 원자들 중 어느 것에, 즉, 티아졸 환 시스템의 4번 및 5번 환 위치에 있는 탄소 원자들에 결합될 수 있으며, 이것은, 특정한 탄소 원자를 향하지 않는 R2 및 R3에서 유래한 결합들에 의해 표시된다. R2 및 R3 그룹 중 하나는 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 있는 탄소 원자에 결합되고, R2 및 R3 그룹 중 다른 하나는 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 있는 탄소 원자에 결합된다. 이는, 본원에 언급되는 화합물들 내의 다른 그룹, 예를 들어, 화학식 III 및 IV의 화합물들 내의 Y 그룹과 같이, 화합물들의 화학식에서 결합 위치가 고정되어 있지 않은 다른 그룹들에도 동일하게 적용된다.



[0047] 마찬가지로, 화학식 I의 화합물 및 R4가 존재하는 다른 모든 화합물 내의, 수소와 상이한, R4 그룹은, 자유 결합 위치를 갖는, 화학식 I에 도시된 크로만 환 시스템의 임의의 탄소 원자들에, 즉 크로만 환 시스템의 2번, 3번, 4번, 5번, 7번 및 8번 환 위치에 있는 탄소 원자들에 결합될 수 있으며, 이것은, 크로만 환 시스템의 특정한 탄소 원자를 향하지 않는 R4에서 유래한 결합에 의해 표시된다. 수소와 상이한 R4 그룹들에 의해 점유되지 않은 크로만 환 시스템의 2번, 3번, 4번, 5번, 7번 및 8번 환 위치에 있는 탄소 원자들의 모든 자유 결합 위치에는 수소 원자들이 존재한다. 즉, 화학식 I의 화합물 내에 수소와 상이한 R4 그룹이 전혀 존재하지 않는다면, 크로만 환 시스템의 2번, 5번, 7번 및 8번 환 위치에 있는 탄소 원자들은 1개의 수소 원자를 가지며, 크로만 환 시스템의 3번 및 4번 환 위치에 있는 탄소 원자들은 2개의 수소 원자를 가진다. 치환기 R4들, 즉 수소와 상이한 R4를 나타내는 원자들 또는 그룹들이 존재한다면, 상기 수소 원자들 중의 1개 이상이 치환기 R4에 의해 대체된다.

[0049] 화학식 I의 화합물 내에, 예를 들어, 그룹, 치환기 또는 숫자와 같은 구조적 요소들이 여러 번 존재할 수 있다면, 이들은, 모두 서로 독립적이고, 각 경우에, 명시된 정의들 중 임의의 것을 가질 수 있으며, 이들은, 각 경우에, 다른 이러한 요소와 동일하거나 상이할 수 있다. 디알킬아미노 그룹에서, 예를 들어, 알킬 그룹들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0050] 알킬 그룹, 즉 포화 탄화수소 잔기는 선형(직쇄) 또는 분지형일 수 있다. 이는 또한, 이들 포화 탄화수소 잔기가 치환되거나 다른 그룹의 일부일 때, 예를 들어, 알킬-O-그룹(알킬옥시 그룹, 알콕시 그룹) 또는 HO-치환된 알킬 그룹(HO-알킬-, 하이드록시알킬 그룹)일 때에도 적용된다. 각 정의에 따라, 알킬 그룹 내 탄소 원자들의 수는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이거나, 1, 2, 3 또는 4이거나, 1, 2 또는 3이거나, 1 또는 2이거나, 1일 수 있다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 및 이소프로필 포함), 부틸(n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸 포함), 펜틸(n-펜틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 tert-펜틸 포함), 및 헥실(n-헥실, 3,3-디메틸부틸 및 이소헥실 포함)이다. 알킬-O- 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시이다. 알킬-S(O)_n-의 예는 메틸설퍼닐- (CH₃-S-), 메탄설퍼닐- (CH₃-S(O)-), 메탄설퍼

닐 ($\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$), 에틸설파닐- ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-S-}$), 에탄설피닐- ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-S(O)-}$), 에탄설폴닐 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-}$), 1-메틸에틸설파닐- ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$), 1-메틸에탄설피닐- ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-S(O)-}$), 1-메틸에탄설폴닐 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-S(O)}_2\text{-}$)이다. 본 발명의 한 양태에서, 숫자 n은 0과 2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 모든 숫자 n은 서로 독립적이며, 동일하거나 상이할 수 있다. 또 다른 양태에서, 숫자 n은, 다른 경우에서의 정의와 관계없이, 모든 해당되는 경우에 0이다. 또 다른 양태에서, 숫자 n은, 다른 경우에서의 정의와 관계없이, 모든 해당되는 경우에 2이다.

[0051] 치환된 알킬 그룹은, 각 화합물이 충분히 안정적이고 약제학적 활성 화합물로 적합하다면, 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 특정 그룹과 화학식 I의 화합물이 충분히 안정적이고 약제학적 활성 화합물로 적합해야 한다는 전제 조건은 일반적으로 화학식 I의 화합물들 내 모든 그룹의 정의와 관련하여 적용된다. 치환된 알킬 그룹의 예로, 구체적으로는 $\text{HO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-알킬}$ 그룹, 예를 들어, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-하이드록시-1-메틸에틸, 2-하이드록시-1-메틸에틸, 1-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2-하이드록시-1-메틸프로필 또는 2-하이드록시-1-메틸프로필을 언급할 수 있다. 임의의 다른 치환기와 독립적으로 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있는 알킬 그룹은 불소 치환기에 의해 치환되지 않을 수 있거나(즉, 불소 치환기를 지니지 않을 수 있거나), 예를 들어, 임의의 위치에 자리할 수 있는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있거나, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있거나, 1, 2 또는 3개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다. 예를 들어, 불소-치환된 알킬 그룹에서, 1개 이상의 메틸 그룹은 각각 3개의 불소 치환기를 지닐 수 있으며, 트리플루오로메틸 그룹으로서 존재할 수 있고/있거나, 1개 이상의 메틸렌 그룹(CH_2)은 각각 2개의 불소 치환기를 지닐 수 있으며, 디플루오로메틸렌 그룹으로서 존재할 수 있다. 한 관능기가 불소에 의해 치환되는 것과 관련된 설명은 해당 관능기가 추가로 다른 치환기들을 갖고/갖거나 다른 그룹의 일부, 예를 들어, 알킬-O-그룹의 일부인 경우에도 적용된다. 불소-치환된 알킬 그룹의 예는 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸 및 헵타플루오로이소프로필이다. 불소-치환된 알킬-O-그룹의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 및 3,3,3-트리플루오로프로폭시이다. 불소-치환된 알킬-S(O)_n-그룹의 예는 트리플루오로메틸설파닐($\text{CF}_3\text{-S-}$), 트리플루오로메탄설피닐($\text{CF}_3\text{-S(O)-}$) 및 트리플루오로메탄설폴닐($\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$)이다. 일반적으로 1개 이상의 불소 치환기를 함유할 수 있는 알킬 그룹일 수 있는 화학식 I의 화합물들 내 모든 그룹 또는 치환기와 관련하여, 상기 그룹 또는 치환기의 정의에 포함될 수 있는 불소-치환된 알킬을 함유하는 그룹 또는 치환기의 예로, CF_3 (트리플루오로메틸) 그룹, 또는 각각의 그룹, 예를 들어, $\text{CF}_3\text{-O-}$ 또는 $\text{CF}_3\text{-S-}$ 를 언급할 수 있다.

[0052] 알킬 그룹과 관련된 위의 설명은, 화학식 I의 화합물 내 그룹의 정의에서 2개의 인접한 그룹에 결합되거나 2개의 그룹에 연결되며, 치환된 알킬 그룹의 알킬 부분의 경우에서와 같이, 2가 알킬 그룹(알칸디일 그룹)로 간주될 수 있는 알킬 그룹에 대등하게 적용된다. 따라서, 이들 그룹은 또한 선형 또는 분지형일 수 있으며, 이때 인접한 그룹들로의 결합은 임의의 위치에 자리할 수 있고 동일한 탄소 원자나 상이한 탄소 원자들로부터 출발할 수 있으며, 상기 그룹들은 치환되지 않거나 임의의 다른 치환기와 독립적으로 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다. 이러한 2가 알킬 그룹의 예는 $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ 등이다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 불소 치환기를 함유할 수 있는 불소-치환된 알칸디일 그룹의 예는 -CHF- , $\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CF}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ 등이다.

[0053] ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-사이클로알킬 그룹 내 환 탄소 원자의 수는 3, 4, 5, 6 또는 7일 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸이다. ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)-바이사이클로알킬 그룹 내 환 탄소 원자의 수는 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. 바이사이클로알킬 그룹 내의 2개의 사이클은 1, 2 또는 그 이상의 환 탄소 원자를 공통으로 가질 수 있으며, 축합될 수 있거나, 가교형 바이사이클 또는 스피로사이클을 형성할 수 있다. 바이사이클로알킬의 예는 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[3.1.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[3.2.2]노닐 및 바이사이클로[4.4.0]데실이다. 바이사이클로알킬 그룹들은 임의의 환 탄소 원자를 통해 결합될 수 있다. 임의의 다른 치환기와 독립적으로 1개 이상의 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-알킬 치환기에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬

그룹은 알킬 치환기에 의해 치환되지 않을 수 있거나(즉, 알킬 치환기를 지니지 않을 수 있거나), 예를 들어, 임의의 위치에 자리할 수 있는, 1, 2, 3, 또는 4개의 동일하거나 상이한 (C₁-C₄)-알킬 치환기, 예를 들어, 메틸 그룹에 의해 치환될 수 있다. 이러한 알킬-치환된 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹의 예는 1-메틸 사이클로프로필, 2,2-디메틸사이클로프로필, 1-메틸사이클로펜틸, 2,3-디메틸사이클로펜틸, 1-메틸사이클로헥실, 4-메틸사이클로헥실, 4-이소프로필사이클로헥실, 4-tert-부틸사이클로헥실, 3,3,5,5-테트라메틸사이클로헥실, 7,7-디메틸바이사이클로[2.2.1]헵틸, 6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵틸 및 1,7,7-트리메틸바이사이클로[2.2.1]헵틸이다. 임의의 다른 치환기와 독립적으로 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹은 불소 치환기에 의해 치환되지 않을 수 있거나(즉, 불소 치환기를 지니지 않을 수 있거나), 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있거나, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있거나, 1, 2 또는 3개의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다. 불소 치환기들은 사이클로알킬 그룹 또는 바이사이클로알킬 그룹의 임의의 위치에 자리할 수 있으며, 알킬 치환기에 자리할 수도 있다. 불소-치환된 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹의 예는 1-플루오로사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 3,3-디플루오로사이클로부틸, 1-플루오로사이클로헥실, 4,4-디플루오로사이클로헥실, 3,3,4,4,5,5-헥사플루오로사이클로헥실, 1-플루오로바이사이클로[2.2.2]옥틸 및 1,4-디플루오로바이사이클로[2.2.2]옥틸이다. 사이클로알킬 그룹은 또한 불소 및 알킬에 의해 동시에 치환될 수도 있다. (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-그룹의 예는 사이클로프로필메틸-, 사이클로부틸메틸-, 사이클로펜틸메틸-, 사이클로헥실메틸-, 사이클로헵틸메틸-, 1-사이클로프로필에틸-, 2-사이클로프로필에틸-, 1-사이클로부틸에틸-, 2-사이클로부틸에틸-, 1-사이클로펜틸에틸-, 2-사이클로펜틸에틸-, 1-사이클로헥실에틸-, 2-사이클로헥실에틸-, 1-사이클로헵틸에틸-, 2-사이클로헵틸에틸-이다. 본 발명의 한 양태에서, 임의의 다른 경우와 독립적으로 이러한 그룹 1개 이상에 존재하는 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-그룹은 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₂)-알킬-그룹이고, 또 다른 양태에서는 (C₃-C₇)-사이클로알킬-CH₂-그룹이다. (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-그룹과, 다른 모든 그룹에서도 마찬가지로, 끝의 하이픈(-)은 자유 결합을 가리키며, 이러한 자유 결합을 통해 해당 그룹이 결합되고, 이에 따라 어떤 하부 그룹을 통해 하부 그룹들로 구성된 그룹이 결합되는 지 표시한다.

[0054] Ar 및 R14를 나타내는 페닐 그룹을 비롯한 치환된 페닐 그룹에서, 치환기들은 임의의 위치에 자리할 수 있다. 일치환된 페닐 그룹에서, 치환기는 2번 위치, 3번 위치 또는 4번 위치에 자리할 수 있다. 이치환된 페닐 그룹에서, 치환기들은 2번 및 3번 위치, 2번 및 4번 위치, 2번 및 5번 위치, 2번 및 6번 위치, 3번 및 4번 위치, 또는 3번 및 5번 위치에 자리할 수 있다. 삼치환된 페닐 그룹에서, 치환기들은 2번, 3번 및 4번 위치, 2번, 3번 및 5번 위치, 2번, 3번 및 6번 위치, 2번, 4번 및 5번 위치, 2번, 4번 및 6번 위치, 또는 3번, 4번 및 5번 위치에 자리할 수 있다. 페닐 그룹이 4개의 치환기를 갖는 경우에는, 그 중 일부는 불소 원자일 수 있다. 예를 들어, 치환기들은 2번, 3번, 4번 및 5번 위치, 2번, 3번, 4번 및 6번 위치, 또는 2번, 3번, 5번 및 6번 위치에 자리할 수 있다. 다치환된 페닐 그룹 또는 임의의 다른 다치환된 그룹이 상이한 치환기들을 갖는 경우, 각 치환기는 임의의 적합한 위치에 자리할 수 있으며, 본 발명은 모든 위치상의 이성질체를 포함한다. 치환된 페닐 그룹 내 치환기들의 수는 1, 2, 3, 4 또는 5일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 치환된 페닐 그룹 내 치환기들의 수는, 1개 이상의 치환기를 지닐 수 있는 임의의 다른 치환된 그룹 내 치환기들의 수와 같이, 1, 2, 3 또는 4이고, 또 다른 양태에서는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1일 수 있으며, 이때 어떠한 경우에도 이러한 치환된 그룹 내 치환기들의 수는 다른 경우에서의 치환기들의 수와 무관하다.

[0055] Het1, Het2 및 Het3 그룹, Ar 및 R14를 나타내는 헤테로사이클, 및 화학식 I의 화합물 내에 존재할 수 있는 다른 헤테로사이클릭 환, 예를 들어, 2개의 그룹과 이들을 갖는 원자 또는 원자들과 함께 형성되는 환을 비롯한 헤테로사이클릭 그룹에서, 헤테로 환 구성원들은 임의의 조합으로 존재할 수 있으며, 임의의 적합한 환 위치에 자리할 수 있으며, 단, 그 결과로 생성되는 그룹과 화학식 I의 화합물이 약제학적 활성 화합물로 적합하고 충분히 안정적이어야 한다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물 내 임의의 헤테로사이클릭 환에서 2개의 산소 원자는 인접하는 환 위치들에 존재할 수 없다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 산소 원자 및 황 원자로 이루어진 시리즈로부터 선택된 2개의 헤테로 환 구성원들은 화학식 I의 화합물 내 임의의 헤테로사이클릭 환에서 인접하는 환 위치들에 존재할 수 없다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 수소 원자 또는 치환기와 같은 엑소사이클릭 (환 밖) 그룹을 갖는 질소 원자, 황 원자, 및 산소 원자로 이루어진 시리즈로부터 선택된 2개의 헤테로 환 구성원은 화학식 I의 화합물 내 임의의 헤테로사이클릭 환에서 인접하는 환 위치들에 존재할 수 없다. 방향족 헤테로사이클릭 환에서, 헤테로 환 구성원들의 선택은 환이 방향족이어야 한다는, 즉 환은 6개의 비국소 파이 전자들의 사이클릭 시스템을 포함해야 한다는 전제 조건에 의해 제한받는다. 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클은 5

원 또는 6원 환이다. 5원 환의 경우에는 산소, 황 및 질소로 이루어진 시리즈로부터 선택된 하나의 환 헤테로원자를 포함하고, 이러한 환 질소는 수소 원자 또는 치환기와 같은 액소사이클릭 그룹 및 선택적으로 1개 이상의 추가의 환 질소 원자를 포함하며; 6원 환의 경우에는 환 헤테로원자로서 1개 이상의 질소 원자를 포함하지만, 환 헤테로원자로서 산소 원자 및 황 원자를 전혀 포함하지 않는다. 그룹의 정의에 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클릭 그룹은, 환 탄소 원자 및 환 질소 원자를 비롯한 임의의 적합한 환 원자, 즉 수소 원자 또는 치환기를 갖는 임의의 환 원자를 통해 결합될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물 내에 존재하는 헤테로사이클릭 그룹들 중 임의의 헤테로사이클릭 그룹은 어느 경우에서든 지 다른 경우들과 무관하며, 환 탄소 원자를 통해, 또 다른 양태에서는 해당된다면 환 질소 원자를 통해 결합된 임의의 다른 헤테로사이클릭 그룹과 독립적이다. 치환된 헤테로사이클릭 그룹에서, 치환기들은 임의의 위치에 자리할 수 있다.

[0056] 화학식 I의 화합물 내 헤테로사이클릭 그룹에 존재할 수 있는 환 헤테로원자들의 수, 사이클 수, 즉 헤테로사이클릭 그룹이 모노사이클릭 및/또는 바이사이클릭일 수 있는 지와 상관없이 고려되는 사이클들의 수, 존재할 수 있는 환 구성원들의 수, 및 포화도, 즉 헤테로사이클릭 그룹이 포화 상태이고 환 내에 이중결합을 함유하지 않거나, 헤테로사이클릭 그룹이 부분적 불포화 상태이고 환 내에 1개 이상, 예를 들어, 1개 또는 2개의 이중결합을 함유하지만 방향족이 아니거나, 또는 헤테로사이클릭 그룹이 방향족이고 이에 따라 환 내에 5원 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클들의 경우에는 2개의 이중결합, 6원 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클들의 경우에는 3개의 이중결합, 9원 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클들의 경우에는 4개의 이중결합, 10원 방향족 헤테로사이클들의 경우에는 5개의 이중결합을 함유하는 지와 상관없이 고려되는 포화도는 화학식 I의 화합물 내 개별적 그룹들의 정의 내에서 명시된다. 바이사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 내 2개의 사이클은 1, 2 또는 그 이상의 환 원자를 공통으로 가질 수 있으며, 축합될 수 있거나, 가교형 바이사이클 또는 스피로사이클을 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 환 시스템의 예로 다음을 언급할 수 있으며, 그룹의 정의 내에 환 시스템이 포함되는 조건으로, 상기 환 시스템으로부터 화학식 I의 화합물 내 헤테로사이클릭 그룹이 유도될 수 있고, 그 중 어느 하나 이상으로부터 본 발명의 한 양태에 의한 화학식 I의 화합물 내 모든 헤테로사이클릭 그룹이 선택된다: 옥세탄, 티에탄, 아제티딘, 퓨란, 테트라하이드로푸란, 티오펜, 테트라하이드로티오펜, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 이속사졸 ([1,2]옥사졸), 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸 ([1,3]옥사졸), 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이소티아졸 ([1,2]티아졸), 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 티아졸 ([1,3]티아졸), 티아졸린, 티아졸리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, [1,2,3]트리아졸, [1,2,4]트리아졸, [1,2,4]옥사디아졸, [1,3,4]옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, [1,2,4]티아디아졸, 1H-테트라졸, 피란, 테트라하이드로피란, 티오피란, 테트라하이드로티오피란, 2,3-디하이드로[1,4]다이옥신, 1,4-다이옥산, 피리딘, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 피리다진, 피리미딘, 피라진, [1,2,4]트리아진, 옥세판, 티에판, 아제판, [1,3]다이아제판, [1,4]다이아제판, [1,4]옥사제판, [1,4]티아제판, 아조칸, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, 옥타하이드로바이사이클로헵타[b]피롤, 옥타하이드로바이사이클로헵타[c]피롤, 2-아자스피로[4.4]노난, 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2,7-다이아자스피로[4.4]노난, 옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤, 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸, 이미다조[2,1-b]티아졸, 6,7-디하이드로-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘, 벤조퓨란, 이소벤조퓨란, 벤조티오펜 (벤조[b]티오펜), 1H-인돌, 2,3-디하이드로-1H-인돌, 옥타하이드로인돌, 2H-이소인돌, 옥타하이드로이소인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤즈옥사졸, 벤즈티아졸, 1H-벤즈이미다졸, 이미다조[1,2-a]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘, 크로만, 이소크로만, 티오크로만, 벤조[1,4]다이옥산, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]티아진, 2-아자스피로[4.5]데칸, 3-아자바이사이클로[3.2.2]노난, 퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 2,7-다이아자스피로[4.5]데칸, 2,8-다이아자스피로[4.5]데칸, 시놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진 및 [1,8]나프티리딘을 언급할 수 있으며, 이들 모두는 치환되지 않거나 화학식 I의 화합물 내 각 그룹의 정의에 명시한 바와 같이 임의의 위치에서 치환될 수 있으며, 단지 예로써 주어진 불포화도, 그리고 또한 개별적 그룹에서, 더 높거나 더 낮은 포화도, 또는 수소화도, 또는 불포화도를 갖는 환 시스템들이 상기 그룹의 정의에 명시된 바와 같이 존재할 수 있다.

[0057] 언급한 바와 같이, 헤테로사이클릭 그룹은 임의의 적합한 환 원자를 통해 결합될 수 있다. 그 중에서, 예를 들어, 옥세탄 및 티에탄 환은 2번 및 3번 위치를 통해; 아제티딘 환은 1번, 2번 및 3번 위치를 통해; 퓨란 환, 테트라하이드로푸란 환, 티오펜 환 및 테트라하이드로티오펜은 2번 및 3번 위치를 통해; 피롤 환 및 피롤리딘 환은 1번, 2번 및 3번 위치를 통해; 이속사졸 환 및 이소티아졸 환은 3번, 4번 및 5번 위치를 통해; 피라졸 환은 1번, 3번, 4번 및 5번 위치를 통해; 옥사졸 환 및 티아졸 환은 2번, 4번 및 5번 위치를 통해; 이미다졸 환 및 이미다졸리딘 환은 1번, 2번, 4번 및 5번 위치를 통해; 1H-테트라졸 환은 1번 및 3번 위치를 통해; 테트라하이

드로피란 및 테트라하이드로티오피란 환은 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 1,4-다이옥산 환은 2번 위치를 통해; 피리딘 환은 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 피페리딘 환은 1번, 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 모르폴린 환 및 티오모르폴린 환은 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 피페라진 환은 1번 및 2번 위치를 통해; 피리미딘 환은 2번, 4번 및 5번 위치를 통해; 피라진 환은 2번 위치를 통해; 아제판 환은 1번, 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 환은 3번 및 6번 위치를 통해, 옥타하이드로바이사이클로펜타[b]피롤 및 옥타하이드로바이사이클로펜타[c]피롤 환은 1번 위치를 통해; 2-아자스피로[4.4]노난 환은 2번 위치를 통해; 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 환은 7번 위치를 통해; 옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 환은 1번 및 5번 위치를 통해; 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸 환은 3번 위치를 통해; 이미다조[2,1-b]티아졸 환은 2번, 5번 및 6번 위치를 통해; 6,7-디하이드로-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘은 3번 위치를 통해; 벤조퓨란 환 및 벤조티오펜 환은 2번, 3번, 4번, 5번, 6번 및 7번 위치를 통해; 1H-인돌 환, 2,3-디하이드로-1H-인돌 및 옥타하이드로인돌 환은 1번, 2번, 3번, 4번, 5번, 6번 및 7번 위치를 통해; 벤조[1,3]디옥솔 환은 4번, 5번, 6번 및 7번 위치를 통해; 벤즈옥사졸 환 및 벤즈티아졸 환은 2번, 4번, 5번, 6번 및 7번 위치를 통해, 1H-벤즈이미다졸 환은 1번, 2번, 4번, 5번, 6번 및 7번 위치를 통해; 이미다조[1,2-a]피리딘 환은 2번 및 3번 위치를 통해; [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 환은 3번 위치를 통해; 벤조[1,4]다이옥산 환은 5번, 6번, 7번 및 8번 위치를 통해; 3-아자바이사이클로[3.2.2]노난 환은 3번 위치를 통해; 퀴놀린 환은 2번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 및 8번 위치를 통해; 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 환은 1번, 5번, 6번, 7번 및 8번 위치를 통해; 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린은 2번, 3번 및 4번 위치를 통해; 이소퀴놀린 환은 1번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 및 8번 위치를 통해; 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 환은 2번, 5번, 6번, 7번 및 8번 위치를 통해; 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린 환은 1번, 3번, 4번 및 5번 위치를 통해; 2,7-디아자스피로[4.5]데칸 환은 2번 및 7번 위치를 통해; 2,8-디아자스피로[4.5]데칸 환은 2번 및 8번 위치를 통해 결합되고, 예를 들어, 헤테로사이클릭 그룹의 생성된 잔기 모두는 치환되지 않거나 화학식 I의 화합물 내 각 그룹의 정의에 명시된 바와 같이 임의의 적합한 위치에서 치환될 수 있다.

[0058] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다. 본 발명의 한 양태에서 어느 경우에서든 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬이고, 또 다른 양태에서는 불소 또는 염소이고, 또 다른 양태에서는 불소이고, 또 다른 양태에서는 염소이며, 모든 경우에서 할로젠은 서로 독립적이다.

[0059] 옥소 그룹, 즉 이중결합된 산소 원자는 탄소 원자에 결합되면 모(parent) 시스템의 탄소 원자 상의 두 수소 원자를 대체한다. 따라서, CH₂ 그룹이 옥소에 의해 치환되면, 카보닐 그룹(C(O), C=O)이 된다. 옥소 그룹은 또한 황 원자 상에, 예를 들어, 포화된 헤테로사이클 및 부분적 불포화 헤테로사이클 내 황 원자 상에 존재할 수도 있으며, 이러한 헤테로사이클에는 황 원자 외에도 S(O) 그룹 (S(=O)) 및 S(O)₂ 그룹 (S(=O)₂)가 헤테로 환 구성원으로서 존재할 수 있다. 옥소 그룹은 페닐 그룹과 같이 방향족 환 내 탄소 원자 상의 치환기로서 존재할 수 없다.

[0060] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 예를 들어, 시스/트랜스 이성질체를 비롯한 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 마찬가지로 본 발명은, 모든 비율의, 2종 이상의 입체이성질체의 혼합물, 예를 들어, 시스/트랜스 이성질체를 비롯한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체 형태의 혼합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 함유되어 있는 비대칭 중심들, 예를 들어, 크로만 환 시스템의 2번 위치에 있는 탄소 원자, 또는 치환되지 않거나 치환된 알킬 그룹에 함유되어 있는 비대칭 중심들은 모두 서로 독립적으로 S 배열 또는 R 배열을 가질 수 있다. 본 발명은 순수한 거울상 형태 및 본질적으로 순수한 거울상 형태, 예를 들어, 몰비 98:2 또는 99:1 또는 그 이상의 두 거울상이성질체 및 이들의 라세미체 형태, 즉 몰비 1:1의 두 거울상이성질체의 혼합물, 및 모든 비율의 두 거울상이성질체의 혼합물 형태로 존재하는, 좌선성 및 우선성 이성체인 거울상이성질체에 관한 것이다. 마찬가지로 본 발명은 순수한 부분입체이성질체 및 본질적으로 순수한 부분입체이성질체 형태, 및 모든 비율의 둘 이상의 부분입체이성질체의 혼합물 형태로 존재하는 부분입체이성질체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 순수한 형태 및 본질적으로 순수한 형태, 예를 들어, 몰비 98:2 또는 99:1 또는 그 이상의 시스/트랜스 이성질체, 및 모든 비율의 시스 이성질체 및 트랜스 이성질체의 혼합물 형태로 존재하는, 화학식 I의 화합물의 모든 시스/트랜스 이성질체를 포함한다. 시스/트랜스 이성(질) (isomerism)은 치환된 환 내에서 발생한다. 원한다면, 개별적 입체이성질체들의 제조는 통상적 방법에 따라, 가령, 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의하거나, 또는 입체화학적으로 균일한 출발 화합물을 합성에 사용하거나, 또는 입체선택적 반응을 통해 혼합물을 분리함으로써 수행될 수 있다. 선택적으로는, 입체이성질체를 분리하기 전에, 유도체화 반응을 수행할 수 있다. 입체이성질체 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물 단계에서, 또는 합성 중 중간체 단계에서 수행가능하다. 예를 들어, 비대칭 중심을 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 개별적 거울상이성질체

의 제조는 화학식 I의 화합물의 라세미체를 제조한 후, 이를 표준 절차에 따라 키랄상에서 고압 액체 크로마토그래피를 통해 거울상이성질체로 분리하거나, 또는 합성 중에 이러한 크로마토그래피를 통해 임의의 중간체의 라세미체를 분리하거나, 또는 이의 염을 선택적으로는 활성 아민 또는 활성 산을 사용하여 결정화시키고 중간체의 거울상이성질체를 화학식 I의 최종 화합물의 거울상이성질체 형태로 전환시키거나, 또는 합성 중에 입체선택적 반응을 수행함으로써 이루어질 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질 형태를 포함한다.

[0061] 화학식 I의 화합물이 1개 이상의 산성 또는 염기성 그룹, 예를 들어, 염기성 헤테로사이클릭 그룹을 포함한다면, 이에 상응하는 생리학적 또는 독성학적으로 허용되는 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염 역시 본 발명에 포함된다. 따라서 화학식 I의 화합물은 산성 그룹 상에서 탈양성자화되고, 예를 들어, 알칼리 금속염(예를 들어, 나트륨염 또는 칼륨염)으로서, 또는 암모늄염으로서, 가령 암모니아 또는 유기 아민 또는 아미노산과 결합된 염으로서 사용가능하다. 또한, 1개 이상의 염기성기를 포함한 화학식 I의 화합물을 제조하여, 산-부가 염의 형태, 예를 들어, 무기산 및 유기산과 결합된 약제학적으로 허용되는 염의 형태로, 예를 들어, 염산과 결합된 염(따라서, 예를 들어, 염산염 형태로 존재함)의 형태로 사용가능하다. 일반적으로 염은 통상적 절차를 따라 용매 또는 희석액 내에서 출발물질인 화학식 I의 산성 화합물 및 염기성 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 분자 내에 산성 그룹과 염기성 그룹을 동시에 함유한다면, 본 발명은 언급한 염 형태 외에도 내부 염(internal salt)(베타인, 쯔비티이온) 또한 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함하며, 이러한 염은 낮은 생리학적 내성으로 인해 약제로 직접 사용하기에 적합하지는 않지만, 예를 들어, 음이온 교환 또는 양이온 교환을 통해, 화학 반응 또는 생리학적으로 허용되는 염의 제조를 위한 중간체로 적합하다.

[0062] 본 발명의 한 양태에서, Ar 그룹을 나타내는 방향족 헤테로사이클은 질소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함한다. 또 다른 양태에서, Ar을 나타내는 방향족 헤테로사이클은 질소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로사이클이고, 또 다른 양태에서는 환 헤테로원자로서 황 원자를 1개 포함하는 5원 헤테로사이클이거나, 환 헤테로원자로서 질소 원자를 1 또는 2개 포함하는 6원 헤테로사이클이다. 또 다른 양태에서, Ar을 나타내는 방향족 헤테로사이클은 티오펜, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 티오펜, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 티오펜, 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 티오펜, 피리딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 피리딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 티오펜 및 피리딘으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 티오펜이고; 또 다른 양태에서는 피리딘이며, 헤테로사이클은 모두 치환되지 않거나 설명한 바와 같이 치환된다. 본 발명의 한 양태에서, Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 페닐이고, 또 다른 양태에서 Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클이다. 본 발명의 한 양태에서, Ar 그룹에 존재할 수 있는 치환기 R1의 수는 1, 2 또는 3이며, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다.

[0063] Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R1이 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께 형성할 수 있는 모노-불포화 환에 존재하는 이중 결합은, 상기 2개의 R1 그룹에 의해 형성된 환과 상기 Ar 환에 공통인, 상기 방향족 환 Ar 내의 상기 2개의 인접한 환 탄소들 사이에 존재하며, 상기 이중 결합은, 축합 환에 대한 명명법 규칙으로 인해, 두 환에 존재하는 이중 결합으로 간주된다. Ar 내의 인접한 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹이 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성하는 경우는, 달리 말하면, 2개의 R1 그룹이 3 내지 5개의 원자의 쇄를 포함하는 2가 잔기를 함께 형성하는 것으로 간주될 수 있으며, 이때 상기 원자들 중의 0, 1 또는 2개는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자이고, 상기 2가 잔기의 말단 원자들은 Ar 내의 2개의 인접한 환 탄소 원자에 결합하고 상기 말단 원자들은 1 내지 3개의 원자에 의해 서로 격리된다. 이러한 2가 잔기의 예는 다음과 같으며, 본 발명의 한 양태에서 Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹 중 어느 하나 이상은 그 중에서 선택된다: $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-CH_2-NH-$ 및 $-NH-CH_2-CH_2-S-$ 잔기. 이들 잔기는 불소 및 (C_1-C_4) -알킬, 예를 들어, 불소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기에 의해 모두 탄소 원자 및 질소

원자 상에서 치환될 수 있고, 이에 따라, 예를 들어, 2가 잔기 $-O-CF_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$, $-S-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$ 및 $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-S-$ 로 존재할 수도 있다. 본 발명의 한 양태에서, Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹과 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들로 함께 형성될 수 있는 환은 5원 또는 6원 환이고, 또 다른 양태에서는 5원 환이며, 또 다른 양태에서는 6원 환이다. 본 발명의 한 양태에서, Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹과 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들로 함께 형성된 환에 존재할 수 있는, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 치환기의 수는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹과 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들로 함께 형성된 환에 존재할 수 있는 치환기는 불소 치환기이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬 치환기, 예를 들어, 메틸 치환기이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 환 질소 원자에 결합된 이러한 환 내의 치환기이다.

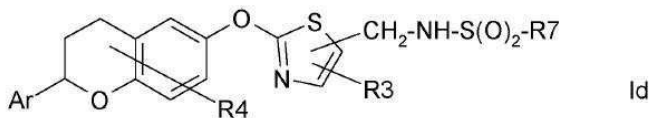
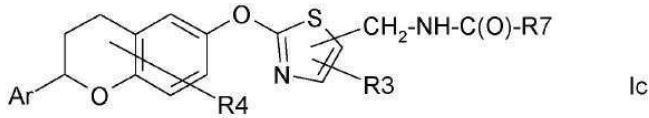
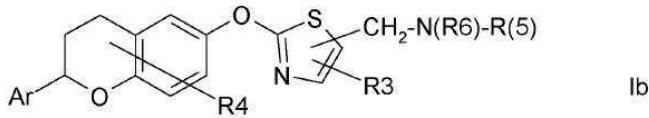
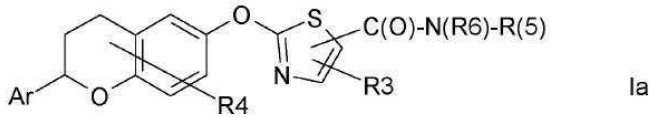
[0064]

본 발명의 한 양태에서, R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O- 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모두의 양태에서 Ar 내의 인접한 탄소 원자들에 결합된 2개의 R1 그룹은, 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 상기 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 모노-불포화 환은 치환되지 않거나, 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환된다. 또 다른 양태에서, R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐, Het1, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-, 페닐-O-, Het1-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O- 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-으로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 한 양태에서, Ar을 나타내는 피롤, 피라졸 또는 이미다졸 환의 경우에서와 같이 Ar 내의 환 질소 원자에 결합된 치환기 R1은 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, 페닐 및 Het1로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

[0065] 본 발명의 한 양태에서, R1을 나타내거나 또는 R1을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬-O- 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n- 그룹에 존재하는 (C₁-C₆)-알킬 그룹은 (C₁-C₄)-알킬 그룹이고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₃)-알킬 그룹이고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₂)-알킬 그룹이고; 또 다른 양태에서는 메틸 그룹이다. 본 발명의 한 양태에서, R1을 나타내거나 또는 R1에 존재하는 (C₃-C₇)-사이클로알킬 그룹은 (C₃-C₆)-사이클로알킬 그룹이고; 또 다른 양태에서는 (C₃-C₄)-사이클로알킬 그룹이고; 또 다른 양태에서는 사이클로프로필 그룹이다.

[0066] 선택적 치환기 R1을 포함하는 Ar 그룹의 예는 다음과 같으며, 본 발명의 한 양태에서는 그 중 어느 하나 이상이 Ar로 선택된다: 페닐, 즉 치환되지 않은 페닐, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 2-플루오로-페닐, 3-플루오로-페닐, 4-플루오로-페닐, 2-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-클로로-페닐, 2-메틸-페닐 (o-톨릴), 3-메틸-페닐 (m-톨릴), 4-메틸-페닐 (p-톨릴), 2-에틸-페닐, 3-에틸-페닐, 4-에틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2-에톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 4-에톡시-페닐, 2-프로폭시-페닐, 3-프로폭시-페닐, 4-프로폭시-페닐, 2-이소프로폭시-페닐, 3-이소프로폭시-페닐, 4-이소프로폭시-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 3,4-디플루오로-페닐, 3,5-디플루오로-페닐, 2,3-디클로로-페닐, 2,4-디클로로-페닐, 2,5-디클로로-페닐, 2,6-디클로로-페닐, 3,4-디클로로-페닐, 3,5-디클로로-페닐, 2-클로로-3-플루오로-페닐, 2-클로로-4-플루오로-페닐, 2-클로로-5-플루오로-페닐, 2-클로로-6-플루오로-페닐, 3-클로로-2-플루오로-페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 3-클로로-5-플루오로-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-3-플루오로-페닐, 5-클로로-2-플루오로-페닐, 2,3-디메틸-페닐, 2,4-디메틸-페닐, 2,5-디메틸-페닐, 2,6-디메틸-페닐, 3,4-디메틸-페닐, 3,5-디메틸-페닐, 2-플루오로-3-메틸-페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메틸-페닐, 2-플루오로-6-메틸-페닐, 3-플루오로-2-메틸-페닐, 3-플루오로-4-메틸-페닐, 3-플루오로-5-메틸-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로-3-메틸-페닐, 5-플루오로-2-메틸-페닐, 2-클로로-3-메틸-페닐, 2-클로로-4-메틸-페닐, 2-클로로-5-메틸-페닐, 2-클로로-6-메틸-페닐, 3-클로로-2-메틸-페닐, 3-클로로-4-메틸-페닐, 3-클로로-5-메틸-페닐, 4-클로로-2-메틸-페닐, 4-클로로-3-메틸-페닐, 5-클로로-2-메틸-페닐, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-4-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-6-메톡시-페닐, 3-플루오로-2-메톡시-페닐, 3-플루오로-4-메톡시-페닐, 3-플루오로-5-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-3-메톡시-페닐, 5-플루오로-2-메톡시-페닐, 2-메톡시-3-메틸-페닐, 2-메톡시-4-메틸-페닐, 2-메톡시-5-메틸-페닐, 2-메톡시-6-메틸-페닐, 3-메톡시-2-메틸-페닐, 3-메톡시-4-메틸-페닐, 3-메톡시-5-메틸-페닐, 4-메톡시-2-메틸-페닐, 4-메톡시-3-메틸-페닐, 5-메톡시-2-메틸-페닐, 3-플루오로-티오펜-2-일, 4-플루오로-티오펜-2-일, 5-플루오로-티오펜-2-일, 2-플루오로-티오펜-3-일, 4-플루오로-티오펜-3-일, 5-플루오로-티오펜-3-일, 3-클로로-티오펜-2-일, 4-클로로-티오펜-2-일, 5-클로로-티오펜-2-일, 2-클로로-티오펜-3-일, 4-클로로-티오펜-3-일, 5-클로로-티오펜-3-일, 3-메틸-티오펜-2-일, 4-메틸-티오펜-2-일, 5-메틸-티오펜-2-일, 2-메틸-티오펜-3-일, 4-메틸-티오펜-3-일, 5-메틸-티오펜-3-일, 3-플루오로-피리딘-2-일, 4-플루오로-피리딘-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 2-플루오로-피리딘-3-일, 4-플루오로-피리딘-3-일, 5-플루오로-피리딘-3-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 2-플루오로-피리딘-4-일, 3-플루오로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-2-일, 4-클로로-피리딘-2-일, 5-클로로-피리딘-2-일, 6-클로로-피리딘-2-일, 2-클로로-피리딘-3-일, 4-클로로-피리딘-3-일, 5-클로로-피리딘-3-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 3-클로로-피리딘-4-일, 3-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-2-일, 5-메틸-피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 2-메틸-피리딘-3-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 5-메틸-피리딘-3-일, 6-메틸-피리딘-3-일, 2-메틸-피리딘-4-일, 3-메틸-피리딘-4-일, 3-메톡시-피리딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 3-메톡시-피리딘-4-일.

[0067] 본 발명의 한 양태에서, R2 그룹은 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 R5-N(R6)-C(O)-그룹이고, 이에 따른 각각의 화합물은 화학식 Ia의 화합물로 지칭된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 R5-N(R6)-CH₂-그룹이고, 이에 따른 각각의 화합물은 화학식 Ib의 화합물로 지칭된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 R7-C(O)-NH-CH₂-그룹이고, 이에 따른 각각의 화합물은 화학식 Ic의 화합물로 지칭된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 R7-S(O)₂-NH-CH₂-그룹이고, 이에 따른 각각의 화합물은 화학식 Id의 화합물로 지칭된다:

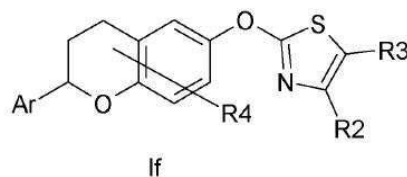
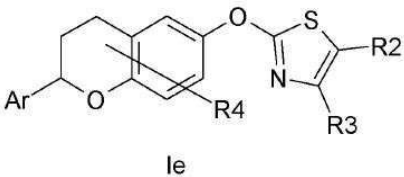


[0068]

[0069] 화학식 Ia, Ib, Ic 및 Id의 화합물 내 Ar, R3, R4, R5, R6 및 R7 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

[0070]

본 발명의 한 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에서 결합되고, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 위치에서 결합되며, 각각의 화합물은 화학식 Ie의 화합물로 지칭된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에서 결합되고, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 위치에서 결합되며, 각각의 화합물은 화학식 If의 화합물로 지칭된다:



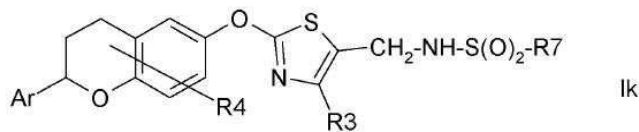
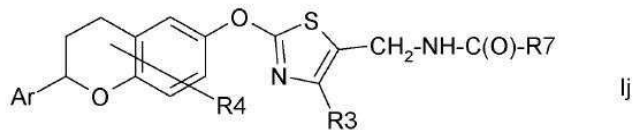
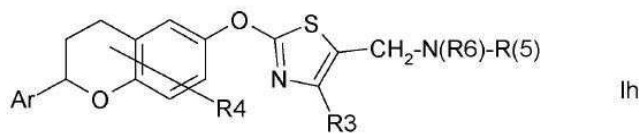
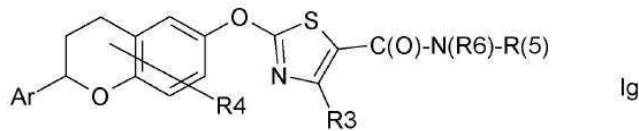
[0071]

[0072] 화학식 Ie 및 If의 화합물 내 Ar, R2, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

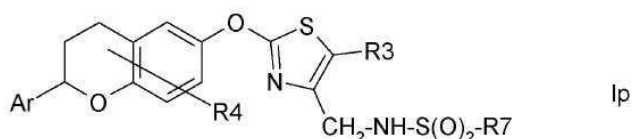
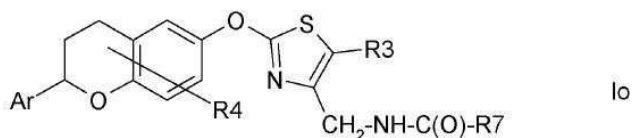
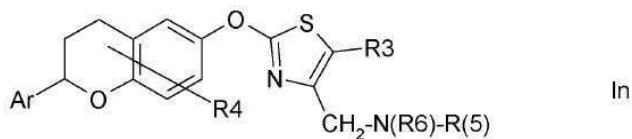
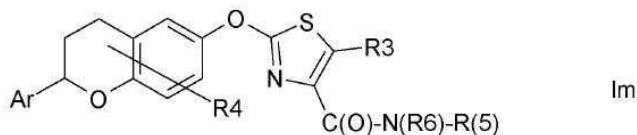
[0073]

본 발명의 한 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 위치에 결합되며, R2 그룹은 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH2-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 또 다른 양태에서는 R7-C(O)-NH-CH2- 및 R7-S(O)2-NH-CH2-로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 위치에 결합되며, R2 그룹은 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH2-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 또 다른 양태에서는 R7-C(O)-NH-CH2- 및 R7-S(O)2-NH-CH2-로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고 R5-N(R6)-C(O)-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Ig의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, R5-N(R6)-CH2-기이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Ih의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, R7-C(O)-NH-CH2-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Ij의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, R7-S(O)2-NH-CH2-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Ik의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환

시스템의 4번 환 위치에 결합되고, R5-N(R6)-C(O)-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Im의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, R5-N(R6)-CH₂-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 In의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, R7-C(O)-NH-CH₂-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Io의 화합물로 표기된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R2 그룹은 티아졸 환 시스템의 4번 환 위치에 결합되고, R7-S(O)₂-NH-CH₂-그룹이며, R3 그룹은 티아졸 환 시스템의 5번 환 위치에 결합되고, 각각의 화합물은 화학식 Ip의 화합물로 표기된다:



[0074]



[0075]

[0076]

화학식 Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io 및 Ip의 화합물 내 Ar, R3, R4, R5, R6 및 R7은 화학식 I의 화합물에서 정

의된 것과 같다.

[0077] 본 발명의 한 양태에서, R3 그룹은 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 할로젠으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, 불소 및 염소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서 R3은 수소이다. 본 발명의 한 양태에서, R3을 나타내거나 또는 R3 내에 존재하는 (C₁-C₄)-알킬 그룹은 (C₁-C₂)-알킬이고, 또 다른 양태에서는 메틸이다. 메틸 그룹을 비롯한 알킬 그룹 역시 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있으며, 예를 들어, 보통 이러한 알킬 그룹으로, 트리플루오로메틸 그룹이 있다.

[0078] 위에 지적한 바와 같이, 크로만 환의 자유 결합 위치, 즉 환 내의 결합들 또는 Ar 그룹에 대한 결합에 의해 점유되지 않은 크로만 환 시스템의 2번, 3번, 4번, 5번, 7번 및 8번 위치에서의 결합 위치에는, R4 그룹을 나타내는, 수소 원자가 존재할 수 있거나 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기가 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 크로만 환 시스템의 2번 위치, 즉 Ar 그룹을 갖는 환 탄소 원자의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하며, 크로만 환 시스템의 3번, 4번, 5번, 7번 및 8번 위치의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하거나 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기가 존재한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 크로만 환 시스템의 2번, 3번 및 4번 위치의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하며, 크로만 환 시스템의 5번, 7번 및 8번 위치의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하거나 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기가 존재한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 크로만 환 시스템의 2번 및 5번 위치의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하며, 크로만 환 시스템의 3번, 4번, 7번 및 8번 위치의 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재하거나 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기가 존재한다. 한 양태에서, 수소와 상이한 R4 그룹의 수, 즉 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 치환기 R4의 수는 3이고, 또 다른 양태에서는 2이며, 또 다른 양태에서는 1이고, 또 다른 양태에서는 0이며, 따라서 마지막 양태에서는 수소와 상이한 R4기가 크로만 환 시스템 내에 전혀 존재하지 않으며, 이의 모든 자유 결합 위치에는 수소 원자가 존재한다. 한 양태에서, R4는 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고; 또 다른 양태에서, R4는 수소이거나, 또는 불소, 염소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이다. 한 양태에서, 크로만 환 시스템의 2번, 3번 및 4번 위치에 있는 자유 결합 위치에서의 R4는 수소이거나, 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고; 또 다른 양태에서, 크로만 환 시스템의 2번, 3번 및 4번 위치에 있는 자유 결합 위치에서의 R4는 수소이거나, 또는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이며, 크로만 환 시스템의 5번, 7번 및 8번 위치에 있는 자유 결합 위치에서의 R4는 수소이거나, 또는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이며; 또 다른 양태에서, 크로만 환 시스템의 5번, 7번 및 8번 위치에 있는 자유 결합 위치에서의 R4는 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고; 또 다른 양태에서, 크로만 환 시스템의 5번, 7번 및 8번 위치에 있는 자유 결합 위치에서의 R4는 수소이거나, 또는 할로젠으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이다. 본 발명의 한 양태에서, R4를 나타내거나 R4 내에 존재하는 (C₁-C₄)-알킬 그룹은 (C₁-C₂)-알킬이고, 또 다른 양태에서는 메틸이다.

[0079] 본 발명의 한 양태에서, R5 및 R6 그룹은 서로 독립적으로 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-

C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며; 이들 모든 양태에서 (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되고, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되며; 또는 R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 헤테로사이클은 R5 및 R6 그룹을 갖는 질소 원자 외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 내지 1개의 환 헤테로원자를 더 포함하고, 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R5 및 R6 그룹은 서로 독립적으로 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 이들 모든 양태에서 (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환된다.

[0080] 본 발명의 한 양태에서, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소이다. R5 및 R6 그룹의 다른 하나는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모든 양태에서 R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₄)-알킬 및 메틸은 치환되지 않거나, 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되고, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되며; 또는 R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 헤테로사이클은 R5 및 R6 그룹을 갖는 질소 원자 외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 환 헤테로원자를 더 포함하고, 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소이며; R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모든 양태에서 R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₄)-알킬 및 메틸은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되고, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환된다.

[0081] 본 발명의 한 양태에서, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또

다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소이다. R5 및 R6 그룹의 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며; 이들 모든 양태에서, R5 또는 R6를 나타내는 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₄)-알킬 및 메틸은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되고, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되며; 또는 R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 헤테로사이클은 R5 및 R6 그룹을 갖는 질소 원자 외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 환 헤테로원자를 더 포함하고, 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소이며; R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이들 모든 양태에서 R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₄)-알킬 및 메틸은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되고, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환된다.

[0082] 본 발명의 한 양태에서, R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬 그룹은 (C₁-C₄)-알킬 그룹이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₃)-알킬 그룹이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₂)-알킬 그룹이고, 또 다른 양태에서는 부틸, 프로필, 이소프로필, 에틸 및 메틸로 이루어진 그룹에서, 예를 들어, 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 임의의 1개 이상의 그룹이고, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의, 예를 들어, 1, 2 또는 3개, 또는 1 또는 2개, 또는 1개의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, 치환기들은 임의의 위치, 예를 들어, R5 또는 R6을 나타내는 에틸 그룹의 1번 위치 및/또는 2번 위치, 또는 R5 또는 R6을 나타내는 프로필 그룹의, 예를 들어, 1번 위치 및/또는 2번 위치 및/또는 3번 위치에 존재할 수 있다.

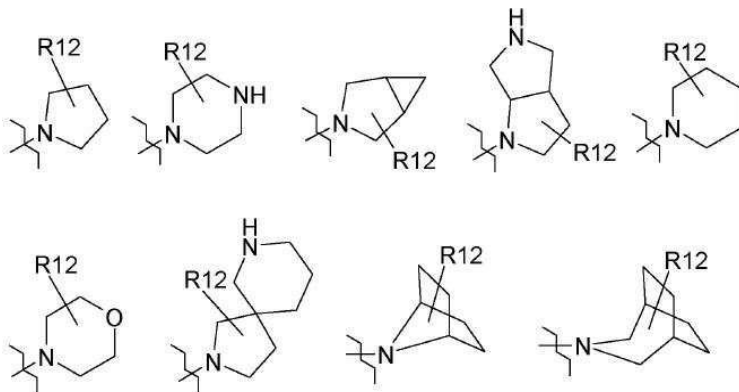
[0083] 본 발명의 한 양태에서, R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬 그룹 내에 선택적으로 존재하는 동일하거나 상이한 치환기 R10의 수는 1, 2, 3 또는 4이고, 또 다른 양태에서는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R10 외에, R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R10을 나타내는 R14 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이고, 또 다른 양태에서는 0(제로), 즉, 마지막 양태에서 R10은 정의된 바와 같지만 R14는 아니다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R10 외에, R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R10을 나타내는 옥소 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R10 외에, R5 또는 R6을 나타내는 (C₁-C₆)-알킬 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R10을 나타내는 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다.

[0084] 본 발명의 한 양태에서, R5 또는 R6을 나타내는 (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 그룹 내에 선택적으로 존재하는 동일하거나 상이한 치환기 R11의 수는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 또 다른


양태에서는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R11 외에 R5 또는 R6을 나타내는 (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R11을 나타내는 R14 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이고, 또 다른 양태에서는 0이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R11 외에 R5 또는 R6을 나타내는 (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R11을 나타내는 옥소 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R11 외에, R5 또는 R6을 나타내는 (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 그룹 내에 선택적으로 존재하는, 치환기 R11을 나타내는 R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리츠로부터 선택된 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다.

[0085]

R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성할 수 있으며, 이에 따라 환 질소 원자를 통해 결합되는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클은 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조이다. 본 발명의 한 양태에서, 이러한 헤테로사이클은 5원 내지 10원 구조이고, 또 다른 양태에서는 5원 내지 8원 구조이고, 또 다른 양태에서는 5원 또는 6원 구조이다. 본 발명의 한 양태에서, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 모노사이클릭 헤테로사이클은 4원, 5원, 6원 또는 7원 구조이고, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 바이사이클릭 헤테로사이클은 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조이다. 한 양태에서, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클은 모노사이클릭이며, 또 다른 양태에서는 바이사이클릭이다. R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 바이사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 내 2개의 환(cycle)은 축합될 수 있거나, 가교형 바이사이클 또는 스피로사이클을 형성할 수 있다. 한 양태에서, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클은 포화 상태이거나 또는 환 내에 하나의 이중결합을 함유하고 있고, 또 다른 양태에서는 포화 상태이다. 한 양태에서, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클 내에 선택적으로 존재하는 추가의 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리츠로부터 선택되고, 또 다른 양태에서는 질소 원자이고, 또 다른 양태에서는 산소 원자이다. 본 발명의 한 양태에서, 헤테로사이클릭 그룹 중 어느 하나 이상이 R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클릭 그룹의 예로, 하기 화학식의 그룹들이 있다:



[0086]

화학식에서, 기호  가 가로지르는 라인은 자유 결합을 나타내며, 이를 통해 그룹이 결합된다. 특정 원자로 향해 있지 않은, 상기 화학식들에 표시된 치환기 R12에서 유래하는 결합은 이러한 헤테로사이클릭 그룹들이 임의의 위치에 존재할 수 있는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 선택적으로 치환된다는 것을 나타낸다.

[0088]

본 발명의 한 양태에서, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클에 선택적으로 존재하는 동일하거나 상이한 치환기 R12의 수는 1, 2, 3 또는 4이고, 또 다른 양태에서는 1, 2 또는 3이며, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R12 외에, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클에 선택적으로 존재하는 치환기 R12를 나타내는 R14 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이며, 또 다른 양태에서는 0이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R12 외에, R5 및 R6 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클 내에 선

(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, 불소 및 옥소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, HO- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, R16-N(R17)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, R16-N(R17)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 2개 이상의 치환기 R11 또는 R12가 존재하는 경우, 치환기 R11 및 R12는 서로 독립적으로 상기 양태들 중 어느 것에 정의된 바와 같다. 한 양태에서, Het2, 또는 R5 및 R6이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성할 수 있는 환의 경우에 발생할 수 있는 것과 같이 환 질소 원자에 결합된 치환기 R11 및 R12는 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬- 및 R14로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 이때 R14는 환 탄소 원자를 통해 결합되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

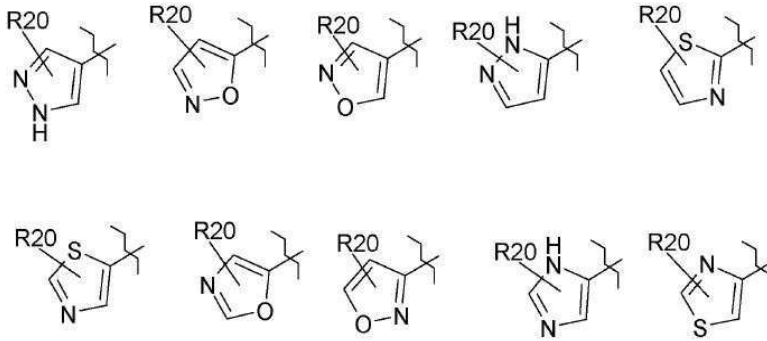
[0093] Ar 내의 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R1이 이들 치환기를 갖는 탄소 원자들과 함께 형성할 수 있는 환과 관련하여 위에 주어진 설명은 R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13으로 형성될 수 있는 환에도 대등하게 적용된다. 다시 말해서, R7 내 인접 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13으로 형성될 수 있는 환은 방향족 환, 즉 페닐 그룹 또는 R7을 나타내는 Het3 그룹에 축합되기 때문에 모노-불포화이며, 이들 그룹을 갖는 탄소 원자들과 함께 환을 형성하는 2개의 이러한 R13 그룹은 다른 말로 하자면 3 내지 5 개의 원자로 된 쇠(그 중 0, 1 또는 2개는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자임)를 포함하는 2가 잔기를 함께 형성하는 것으로 간주될 수 있다. 2개의 R1 그룹이 이들 그룹을 갖는 환 탄소 원자와 함께 형성할 수 있는 환과 관련하여 위에 주어진 상기 2가 잔기의 예는 2개의 치환기 R13이 이들 치환기를 갖는 환 탄소 원자와 함께 형성할 수 있는 환에 마찬가지로 적용된다. 본 발명의 한 양태에서, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R13 그룹이 이들 그룹을 갖는 탄소 원자와 함께 형성할 수 있는 환은 5원 또는 6원 환이고, 또 다른 양태에서는 5원 구조이고, 또 다른 양태에서는 6원 환이다. 본 발명의 한 양태에서, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13이 이들 치환기를 갖는 환 탄소 원자와 함께 형성한 환 내에 존재할 수 있는, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 치환기의 수는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 치환기 R13이 이들 치환기를 갖는 환 탄소 원자와 함께 형성한 환 내에 존재할 수 있는 치환기는 불소 치환기이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬 치환기, 예를 들어, 메틸 치환기이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 환 질소 원자에 결합된 이러한 환 내의 치환기이다. 한 양태에서, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R13 그룹이 이들 그룹을 갖는 환 탄소 원자와 함께 형성한 환은 1 또는 2개의, 또 다른 양태에서는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하며, 한 양태에서 상기 환 헤테로원자는 질소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 또 다른 양태에서는 1개의 환 질소 원자 및 1개의 환 황 원자가 이러한 환 내에 존재한다.

[0094] 본 발명의 한 양태에서, R13은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO- 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, R7 내 인접한 환 탄소 원자들에 결합된 2개의 R13 그룹은, 이들 그룹을 갖는 환 탄소 원자와 함께, 5원 내지 7원의 모노-불포화 환을 형성할 수 있으며, 이러한 모노-불포화 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 0, 1 또는 2개 포함하고, 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하

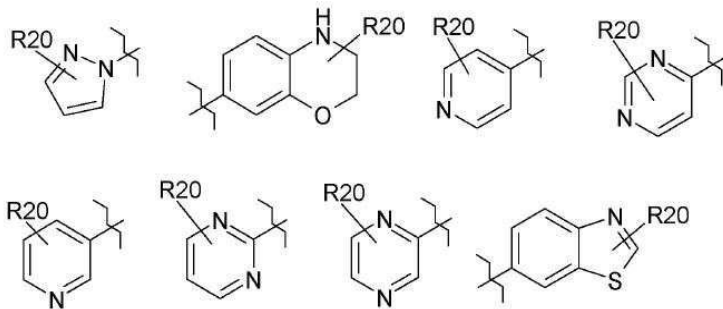
거나 상이한 치환기에 의해 치환된다. 또 다른 양태에서는, R13은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO- 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₁-C₄)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

[0095] 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹 R14는 3원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 모노사이클릭 그룹 R14는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 구조이고, 바이사이클릭 그룹 R14는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조이다. 본 발명의 한 양태에서, R14는 모노사이클릭이고, 또 다른 양태에서는 바이사이클릭이다. 바이사이클 그룹 R14 내 2개의 환은 축합될 수 있거나, 가교형 바이사이클 또는 스피로사이클을 형성할 수 있다. 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 R14는 포화 상태, 즉 환 시스템 내에 이중결합을 전혀 함유하고 있지 않거나, 또는 부분적 불포화 상태, 즉 환 시스템 내에 1개 이상의 이중결합, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 이중결합, 또는 1 또는 2개의 이중결합, 또는 1개의 이중결합을 함유할 수 있되 완전히 방향족은 아니거나(즉, 모노사이클의 경우처럼 6개의 비국소 파이 전자들로 된 사이클릭 시스템을 함유하고 있지 않거나 또는 바이사이클의 경우처럼 10개의 비국소 파이 전자들로 된 사이클릭 시스템을 함유하고 있지 않음), 방향족일 수 있다. 환 내에 존재할 수 있는 이중결합의 수는 환 시스템의 유형 및 환 크기에 따른다. 부분적 불포화 환 R14 또한 바이사이클릭 환 시스템을 포함하며, 2개의 환 중 하나는 방향족이고, 다른 하나는 비방향족이다. 환 R14는 카보사이클릭(즉, 0(제로)개의 환 헤테로원자를 함유), 또는 헤테로사이클릭(즉, 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유)일 수 있다. 한 양태에서, R14 내에 존재하는 환 헤테로원자의 수는 0, 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 0, 1 또는 2이며, 또 다른 양태에서는 0 또는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, R14는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 카보사이클릭 환이고, 또 다른 양태에서는 헤테로사이클릭 환이다. 바이사이클릭 환 R14의 경우, 환 헤테로원자는 2개의 환 중 하나 또는 두 환 모두에서 임의의 적합한 위치에 존재할 수 있다. 가교형 및 축합된 바이사이클릭 환의 경우, 환 질소 원자들은 또한 가교 위치 또는 축합 위치에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 3원 환 R14는 카보사이클릭 환, 구체적으로는 사이클로프로판 환이다. 즉 이 경우에 R14 그룹은 사이클로프로필 그룹이다. 한 양태에서, R14 내에 존재하는 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 질소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 질소 원자이다. 또 다른 양태에서, R14는 정의된 바와 같지만, 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 (C₁-C₄)-알킬 치환기에 의해 치환되는 피라졸릴 그룹이 아니다. R14는 자유 결합 위치를 갖는 임의의 환 탄소 원자 및 임의의 환 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 바이사이클릭 그룹 R14의 경우, R14가 그를 통해 결합되는 환 원자는 포화 환, 부분적 불포화 환, 또는 방향족 환 내에 존재할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, R14는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 환 탄소 원자를 통해 결합되고, 또 다른 양태에서는 환 질소 원자를 통해 결합된다.

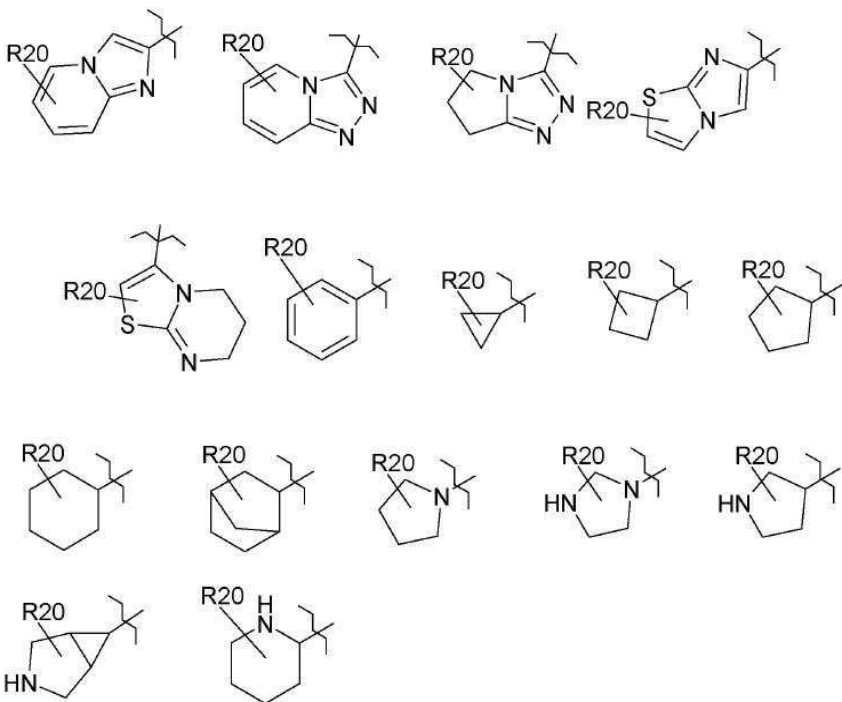
[0096] R14의 정의에 포함되는 사이클릭 그룹의 유형으로, 사이클로알킬 그룹, 바이사이클로알킬 그룹, 페닐 그룹, 나프틸 그룹(나프탈렌-1-일 그룹 및 나프탈렌-2-일 그룹을 포함), 부분적으로 수소화된 나프틸 그룹(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐 그룹), 모노사이클릭 및 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 그룹(예를 들어, Het1 및 Het3 그룹), 및 포화 및 부분적 불포화 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어, Het2 그룹이 있다. 이러한 그룹과 관련하여 전술되었거나 후술되는 설명은, 일반적으로 헤테로사이클릭 그룹과 관련하여 위에 주어진 설명이 그러하듯이, R14를 나타내는 이러한 그룹에 대등하게 적용된다. 그룹의 예로 하기 화학식의 그룹이 있으며, 본 발명의 또 다른 양태에서 이들 중 어느 하나 이상에서 R14 그룹이 선택된다:




[0097]



[0098]



[0099]

[0100] 화학식에서, 기호  가 가로지르는 라인은 자유 결합을 나타내며, 이를 통해 그룹이 결합된다. 특정 원자로 향해 있지 않은, 상기 화학식들에 표시된 치환기 R20에서 유래하는 결합은 이러한 기들이 임의의 위치에 존재할 수 있는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 선택적으로 치환된다는 것을 나타낸다.

[0101] 본 발명의 한 양태에서, R14 내에 선택적으로 존재하는 동일하거나 상이한 치환기 R20의 수는 1, 2, 3 또는 4이고, 또 다른 양태에서는 1, 2 또는 3이며, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R20 외에, R14 내에 선택적으로 존재하는 치환기 R20을 나타내는 옥소 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, 임의의 다른 치환기 R20 외에, R14 내에 선택적으로 존

재하는, 치환기 R20을 나타내는 R16-N(R17)-C(O)-, R19-O-C(O)- 및 R16-N(R17)-S(O)₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택된 그룹의 수는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다.

[0102] 본 발명의 한 양태에서, R15는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되며; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서 R15은 메틸이다.

[0103] 본 발명의 한 양태에서, R16 및 R17은, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택되며; 또는 R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 7원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤테로사이클은 R16 및 R17을 갖는 질소 원자 외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하고, 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환된다. 또 다른 양태에서, R16 및 R17은, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 메틸로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

[0104] R16 및 R17 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성할 수 있으며 이에 따라 환 질소 원자를 통해 결합되는 모노사이클릭 헤테로사이클은 4원, 5원, 6원 또는 7원 구조이다. 본 발명의 한 양태에서, R16 및 R17 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클은 5원 또는 6원 구조이고, 또 다른 양태에서는 6원 구조이다. 한 양태에서, R16 및 R17 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클 내에 선택적으로 존재하는 추가의 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 질소 원자이며; 또 다른 양태에서는 산소 원자이다. 본 발명의 한 양태에서, R16 및 R17이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 환 내에 존재할 수 있는, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 치환기의 수는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이고, 또 다른 양태에서는 1이다. 본 발명의 한 양태에서, R16 및 R17 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 환 내에 존재할 수 있는 치환기는 불소 치환기이고, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬 치환기, 예를 들어, 메틸 치환기이며, 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 환 질소 원자에 결합되는 이러한 환 내의 치환기이다. 헤테로사이클릭 그룹의 예로 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 및 4-메틸피페라진-1-일이 있으며, 그 중에서 본 발명의 한 양태에 의해 R16 및 R17 그룹이 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께 형성한 헤테로사이클릭 그룹 1개 이상이 선택된다.

[0105] 본 발명의 한 양태에서, R18은, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서 R18은 메틸이다.

[0106] 본 발명의 한 양태에서, R19는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₆)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 수소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서 R19는 수소이다.

[0107] 본 발명의 한 양태에서, R20은 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-

C₆-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-O-C(O)-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 및 옥소로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 2개 이상의 치환기 R20이 존재하는 경우, 치환기 R20은, 서로 독립적으로, 상기 양태들 중 어느 것에서 정의된 바와 같다.

[0108] 본 발명의 한 양태에서, 방향족 그룹 Het1은, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 하나의 환 헤테로원자, 및 환 질소 원자인 추가의 환 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로사이클이거나; 또는 1 또는 2개의 환 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클이고; 또 다른 양태에서 Het1은 방향족 헤테로사이클 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 피라졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리딘 및 피리미딘으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 피라졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸 및 피리딘으로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 시리즈로부터 선택되며, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 표시된 바와 같이 치환된다. 한 양태에서, Het1 그룹은 환 탄소 원자를 통해 결합된다. 한 양태에서, Het1 그룹 내에 선택적으로 존재하는 치환기의 수는 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이며, 또 다른 양태에서는 1이다. 한 양태에서, Het1 내에 선택적으로 존재하는 치환기는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 한 양태에서, 환 질소 원자에 결합된 치환기, 예를 들어, 피롤, 피라졸 또는 이미다졸 환은 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

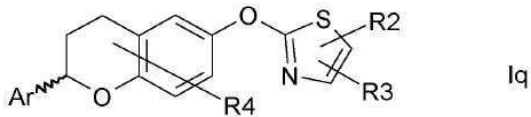
[0109] 헤테로사이클릭 그룹 Het2는 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조일 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 모노사이클릭 그룹 Het2는 4원, 5원, 6원 또는 7원 구조이고, 바이사이클릭 그룹 Het2는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 구조이다. 본 발명의 한 양태에서, Het2는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 모노사이클릭이고, 또 다른 양태에서는 바이사이클릭이다. 바이사이클릭 그룹 Het2 내 2개의 환은 축합될 수 있거나, 가교형 바이사이클 또는 스피로사이클을 형성할 수 있다. 한 양태에서, Het2 그룹은 포화 상태이거나 환 내에 1개의 이중결합을 함유하며; 또 다른 양태에서는 포화 상태이다. 한 양태에서, Het2 그룹에 선택적으로 존재하는 추가의 환 헤테로원자는 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 질소 원자이고; 또 다른 양태에서는 산소 원자이다. Het2는 자유 결합 위치를 갖는 임의의 환 탄소 원자 및 임의의 환 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, Het2는, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에 환 탄소 원자를 통해 결합되며, 또 다른 양태에서는 환 질소 원자를 통해 결합된다. 본 발명의 한 양태에서 Het2로 임의의 1개 이상이 그 중에서 선택되는 헤테로사이클릭 그룹의 예로 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제파닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐 및 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산이 있고, 이들은 한 양태에서 환 탄소 원자를 통해 결합되며, 그 예로 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일 및 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일이 있다.

[0110] 본 발명의 한 양태에서, 방향족 그룹 Het3은 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 8원, 9원 또는 10

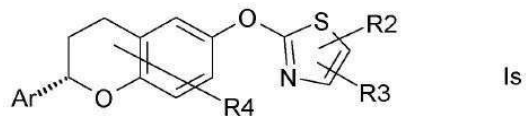
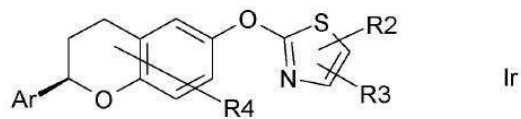
원 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 또 다른 양태에서는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로사이클이다. Het3을 나타내는 바이사이클릭 헤테로사이클에서, 환 헤테로원자는 환들 중 하나 또는 두 환 모두에 존재할 수 있다. 한 양태에서, Het3 내 환 헤테로원자 중 하나가 환 질소 원자이고, 더 이상 추가의 환 헤테로원자가 존재하지 않거나, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 제2 환 헤테로원자가 존재한다. 한 양태에서, Het3은 방향족 헤테로사이클, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈티아졸, 퀴놀린 및 이소퀴놀린으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리딘, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸 및 벤즈티아졸로 이루어진 시리즈로부터 선택되고; 또 다른 양태에서는 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 티아졸, 피리딘 및 벤즈티아졸로 이루어진 시리즈로부터 선택된다.

[0111] 본 발명의 한 양태에서, 다른 경우들과 독립적으로, 임의의 경우에서 화학식 I의 화합물의 페닐 그룹 내 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 한 양태에서, 페닐 그룹 내 치환기의 수는, 달리 명시되지 않는 한, 1, 2 또는 3이고, 또 다른 양태에서는 1 또는 2이며, 또 다른 양태에서는 1이다.

[0112] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물에서 크로만 환 시스템의 2번 위치에는 키랄 탄소 원자가 존재하거나, 또는 예를 들어, 화학식 Iq의 화합물에서 웨이브진 웨지(췌기)로 표시된 것과 같이, R 배열 또는 S 배열 등의 일정 배열로, 두 입체적 이성질체가 98:2 또는 99:1 또는 그 이상의 몰비로 필수적으로 존재한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물에서 크로만 환 시스템의 2번 위치에는 키랄 탄소 원자가 존재하거나, 또는 예를 들어, 화학식 Ir에 도시된 배열로 두 입체적 이성질체가 98:2 또는 99:1 또는 그 이상의 몰비로 필수적으로 존재한다 - 즉, 화학식 I의 각 화합물에서, Ar 그룹은 화학식 Ir 및 Is에 도시된 바와 같이 배열되는 크로만 환 시스템에 의해 형성되는 것으로 추측될 수 있는 평면 위에 위치하며, 이때 모든 R₄ 그룹이 수소인 경우에 상기 배열은 R 배열이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물에서 크로만 환 시스템의 2번 위치에는 키랄 탄소 원자가 존재하거나, 또는 예를 들어, 화학식 Is에 도시된 배열로, 두 입체적 이성질체가 98:2 또는 99:1 또는 그 이상의 몰비로 필수적으로 존재한다 - 즉, 화학식 I의 각 화합물에서, Ar 그룹은 화학식 Ir 및 Is에 도시된 바와 같이 배열되는 크로만 환 시스템에 의해 형성되는 것으로 추측될 수 있는 평면 아래에 위치하며, 이때 모든 R₄ 그룹이 수소인 경우에 상기 배열은 S 배열이다.



[0113]



[0114]

[0115] 화학식 Iq, Ir 및 Is의 화합물에서, Ar, R₂, R₃ 및 R₄ 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0116] 본 발명의 주제는 화학식 I의 모든 화합물이며, 그룹, 잔기, 치환기 및 수치와 같은 임의의 하나 이상의 구조적 요소는 상기 요소들의 특정 양태들 또는 정의들 중 임의의 것에서 정의된 바와 같거나, 또는 본원에서 요소들의 예로 언급된 특정 의미들 중 하나 이상을 가지며; 화합물들 또는 요소들의 하나 이상의 정의들 및/또는 요소들의 특정 양태들 및/또는 특정 의미들의 모든 조합이 본 발명의 주제이다. 또한, 화학식 I의 이러한 모든 화합물과 관련하여, 이들의 모든 입체이성질체 형태 및 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물, 및 이의 약제학적 용도로 허용되는 염이 본 발명의 주제이다.

- [0117] 본 발명의 특정 양태들에서 정의된 바와 같은 임의의 구조적 요소 또는 해당 요소의 정의와 관련하여, 본 발명의 화합물의 일 예로, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 언급할 수 있으며,
- [0118] 화학식에서:
- [0119] Ar은 페닐, 티오페닐, 피리디닐 및 피라지닐로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고;
- [0120] R1은 할로겐, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-O-, (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-O-, 및 (C₁-C₆)-알킬-S(O)_n-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0121] R2는 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0122] R3은 수소, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0123] R4는 수소이거나, 또는 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;
- [0124] R5 및 R6은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₆-C₁₀)-바이사이클로알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는
- [0125] R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;
- [0126] R7은 (C₁-C₆)-알킬, Het2 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬 및 Het2 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, Het3은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;
- [0127] R10은 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0128] R11 및 R12는, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, R19-O-C(O)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0129] R13은 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고,
- [0130] R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;
- [0131] R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0132] R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알

킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

- [0133] R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0134] R19는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0135] R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0136] Het2는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 또는 부분적 불포화 헤테로사이클이고;
- [0137] Het3은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;
- [0138] n은 0, 1 및 2로 이루어진 시리즈로부터 선택되며, 모든 수 n은 서로 독립적이고;
- [0139] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹 및 바이사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 또는 바이사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0140] 모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0141] 또 다른 예로, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 언급할 수 있으며,
- [0142] 화학식에서:
- [0143] Ar은 페닐, 티오펜, 피리디닐 및 피라지닐로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 이들 모두는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되고;
- [0144] R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0145] R2는 R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH₂-, R7-C(O)-NH-CH₂- 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0146] R3은 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0147] R4는 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;
- [0148] R5 및 R6은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되거나, 또는
- [0149] R5 및 R6 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 4원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R5 및 R6을 갖는 질소 원자 이외에, 질소 및 산소로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R12에 의해 치환되고;
- [0150] R7은 (C₁-C₆)-알킬 및 Het3으로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, Het3은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나

나 상이한 치환기 R13에 의해 치환되고;

[0151] R10은 R14, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- 및 R19-O-C(O)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0152] R11 및 R12는, 서로 독립적으로, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0153] R13은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알킬-O- 및 R16-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고,

[0154] R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;

[0155] R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0156] R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는

[0157] R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;

[0158] R19는 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

[0159] R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;

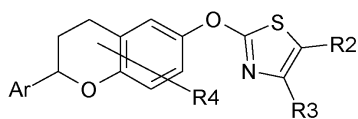
[0160] Het3은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클이고;

[0161] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0162] 모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0163] 또 다른 예로, 하기 화학식 Ie의 화합물인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 언급할 수 있다.

[0164] 화학식 Ie

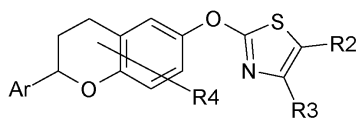


[0165]

[0166] 상기 화학식 Ie에서,

[0167] Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 페닐이고;

- [0168] R1은 할로젠, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0169] R2는 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0170] R3은 수소, 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0171] R4는 수소이거나, 또는 할로젠 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;
- [0172] R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되고;
- [0173] R10은 R14, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0174] R11은 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0175] R14는 3원 내지 10원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환이며, 상기 환은 포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족이며, 상기 환은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 포함하고, 상기 환은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R20에 의해 치환되고;
- [0176] R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0177] R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는
- [0178] R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0179] R20은 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, (C₃-C₇)-사이클로알킬, HO-, 옥소, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0180] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0181] 모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0182] 또 다른 예로, 하기 화학식 Ie의 화합물인, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 언급할 수 있다.
- [0183] 화학식 Ie



- [0184]
- [0185] 상기 화학식 Ie에서,

- [0186] Ar은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R1에 의해 치환되는 페닐이고;
- [0187] R1은 할로겐, (C₁-C₆)-알킬, HO- 및 (C₁-C₆)-알킬-O-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0188] R2는 R5-N(R6)-C(O)- 및 R5-N(R6)-CH₂-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0189] R3은 수소, 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0190] R4는 수소가거나, 또는 할로겐 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기이고;
- [0191] R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 다른 하나는 (C₁-C₆)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택되고, 여기서, (C₁-C₆)-알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R10에 의해 치환되며, (C₃-C₇)-사이클로알킬은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기 R11에 의해 치환되고;
- [0192] R10은 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0193] R11은 (C₁-C₄)-알킬, HO-(C₁-C₄)-알킬-, R16-N(R17)-(C₁-C₄)-알킬-, 불소, HO-, (C₁-C₆)-알킬-O-, HO-S(O)₂-O-, (HO)₂P(O)-O-, R16-N(R17)- 및 R18-C(O)-N(R17)-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0194] R15 및 R18은, 서로 독립적으로, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되고;
- [0195] R16 및 R17은, 서로 독립적으로, 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬-(C₁-C₄)-알킬-로 이루어진 시리즈로부터 선택되거나, 또는
- [0196] R16 및 R17 그룹은, 이들 그룹을 갖는 질소 원자와 함께, 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은, R16 및 R17을 갖는 질소 원자 이외에, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 시리즈로부터 선택된 0 또는 1개의 추가의 환 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되고;
- [0197] 여기서, 모든 사이클로알킬 그룹은, 사이클로알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 불소 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 시리즈로부터 선택된 1개 이상의 동일한 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0198] 모든 알킬 그룹은, 알킬 그룹 상에 존재할 수 있는 임의의 다른 치환기와 독립적으로, 1개 이상의 불소 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0199] 또한 본 발명의 주제는, 자유 화합물 및/또는 특정 염으로서 개시되었는지와 무관하게, 본원에 개시된 화학식 I의 특정 화합물들 중 어느 것 중에서 선택된 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 개시된 화학식 I의 특정 화합물들 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며, 본 발명의 주제는, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 하기 화학식 I의 화합물이다. 예를 들어, 본 발명의 주제는
- [0200] 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,
- [0201] 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0202] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 사이클로프로필아미드,
- [0203] 2-((S)-2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0204] 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드,
- [0205] 이속사졸-5-카복실산 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,
- [0206] 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,

- [0207] 4-메틸-2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(이속사졸-5-일메틸)-아미드,
- [0208] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0209] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- [0210] 인산 모노-(2-{[2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-에틸) 에스테르,
- [0211] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드,
- [0212] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- [0213] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0214] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드,
- [0215] 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰산[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,
- [0216] 2-((R)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드, 및
- [0217] [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민
- [0218] 으로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화합물들 중 어느 하나, 및 이의 약제학적 으로 허용되는 염이며, 본 발명의 주제는, 특정 입체이성질체 형태를 각 화합물 내 모든 탄소 원자들과 관련하여 명시하지 않은 한, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물인 하기 화학식 I의 화합물이다.
- [0219] 본 발명의 또 다른 주제는
- [0220] 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,
- [0221] 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0222] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 사이클로프로필아미드,
- [0223] 2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0224] 2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드,
- [0225] 이속사졸-5-카복실산[2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드,
- [0226] 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- [0227] 4-메틸-2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(이속사졸-5-일메틸)-아미드,
- [0228] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0229] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- [0230] 인산 모노-(2-{[2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-에틸) 에스테르,
- [0231] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드,
- [0232] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드,
- [0233] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산(2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0234] 2-((R)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드, 및
- [0235] [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민
- [0236] 으로 이루어진 시리즈로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화합물들 중 어느 하나, 및 이의 약제학적 으로 허용되는 염이며, 본 발명의 주제는, 단 특정 입체이성질체 형태를 각 화합물 내 임의의 탄소 원자들과 관련하여 명시하지 않은 한, 입체이성질체 형태들 중의 어느 것 또는 모든 비율의 입체이성질체 형태들의 혼합물 인 하기 화학식 I의 화합물이다.

- [0237] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 이의 일반적 정의 또는 더 특징적인 정의나 양태에서 상기와 같이 정의되며, 단 화학식 I의 화합물은CAS(Chemical Abstracts System) 명명법에 따라 지정된 하기 화합물들:
- [0238] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- [0239] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- [0240] 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3,5-트리메틸-,
- [0241] 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,5-디메틸-,
- [0242] 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3,5-트리메틸-,
- [0243] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- [0244] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- [0245] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-,
- [0246] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]-,
- [0247] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]-,
- [0248] 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,5-디메틸-,
- [0249] 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,
- [0250] 1H-피라졸-3-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- [0251] 1H-피라졸-1-아세트아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-,
- [0252] 1H-피라졸-1-아세트아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-3-메틸-,
- [0253] 1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- [0254] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-,
- [0255] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- [0256] 1H-피라졸-4-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- [0257] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0258] 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- [0259] 1H-피라졸-1-프로판아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-,
- [0260] 1H-피라졸-4-설폰아미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-5-메틸-1-(1-메틸에틸)-,
- [0261] 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메

틸)-,

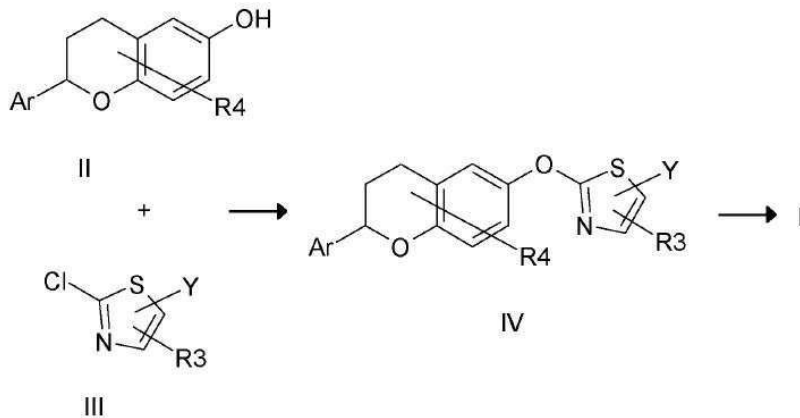
- [0262] 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- [0263] 5-티아졸카복사미드, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-,
- [0264] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-,
- [0265] 1H-피라졸-4-설피나마이드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-에틸-,
- [0266] 1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1,3-디메틸-,
- [0267] 5-티아졸메탄아민, 2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-N-[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]-,
- [0268] 1H-피라졸-5-설피나마이드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,
- [0269] 1H-피라졸-5-카복사미드, N-[[2-[(3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일)옥시]-5-티아졸릴]메틸]-1-메틸-,
- [0270] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(2R)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0271] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(2S)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0272] 5-티아졸카복사미드, 2-[[2-(2R)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-, 및
- [0273] 5-티아졸카복사미드, 2-[[2-(2S)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-
- [0274] 중의 하나가 아니고,
- [0275] 상기 배제된 화합물들에서, 페닐 그룹 또는 3-플루오로페닐 그룹을 갖는, 크로만 환의 2번 위치에 있는 탄소 원자는, 달리 명시되지 않은 한, 라세미체 형태로 존재하고, 또 다른 양태에 의하면, 배제된 화합물들은 자유 화합물들(즉, 산과의 부가염 형태가 아님)로서, 이들의 2,2,2-트리플루오로아세트이트(즉, 트리플루오로아세트산과의 산 부가염) 형태로 배제된다.
- [0276] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 이의 일반적 정의 또는 더 특정적 정의나 양태에서 상기과 같이 정의되며, 단 화학식 I의 화합물은, 동시에 Ar 그룹이 치환되지 않은 페닐 그룹이고 R3 및 R4 그룹이 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고 R5 및 R6 그룹의 다른 하나는 R₄₀-(C1-C4)-알킬-이고, R7은 R40 또는 R40-(C1-C4)-알킬-(여기서, R40은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 (C1-C4)-알킬 치환기에 의해 치환되는 피라졸릴이다)이고, Ar 그룹을 갖는 크로만 환의 2번 위치에 있는 탄소 원자가 라세미체 형태로 존재하는 화합물이 아니고; 화학식 I의 화합물이 CAS 명명법에 따라 지정된 하기 화합물들:
- [0277] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0278] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(2R)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0279] 5-티아졸카복사미드, N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-[[2-(2S)-2-(3-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-,
- [0280] 5-티아졸카복사미드, 2-[[2-(2R)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-, 및
- [0281] 5-티아졸카복사미드, 2-[[2-(2S)-3,4-디하이드로-2-페닐-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-

[0282] 중의 하나가 아니고,

[0283] 또 다른 양태에 의하면, 상기 배제된 화합물은 자유 화합물(즉, 산과의 부가염 형태가 아님)로서, 이의 2,2,2-트리플루오로아세테이트(즉, 트리플루오로아세트산과의 산 부가염) 형태로 배제된다.

[0284] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 이의 일반적 정의 또는 더 특정적 정의나 양태에서 상기과 같이 정의되며, 단 화학식 I의 화합물은, 동시에 Ar 그룹이 치환되지 않은 페닐 그룹 또는 3-플루오로페닐이고, R3 및 R4 그룹이 수소이고, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고 R5 및 R6 그룹의 다른 하나는 R₄₀-(C1-C4)-알킬이고, R7은 R40 또는 R40-(C1-C4)-알킬(여기서, R40은 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 동일하거나 상이한 (C1-C4)-알킬 치환기에 의해 치환되는 피라졸olid인 화합물이 아니고; 또 다른 양태에 의하면, 상기 배제된 화합물은 자유 화합물(즉, 산과의 부가염 형태가 아님)로서, 이의 2,2,2-트리플루오로아세테이트(즉, 트리플루오로아세트산과의 산 부가염) 형태로 배제된다.

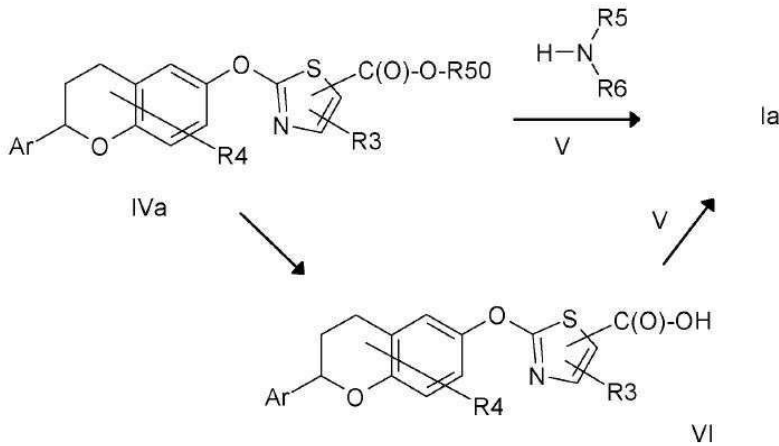
[0285] 본 발명의 또 다른 주제는 아래에 개략적으로 설명된 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로, 이러한 방법을 통해 화학식 I의 화합물과 그 합성 과정 도중 발생하는 중간체가 수득될 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법의 하나는 화학식 II의 크로만-6-올 및 화학식 III의 2-클로로-티아졸로부터 화학식 I의 화합물을 형성하는 것에 관한 것으로, 티아졸 환을 크로만 환에 연결시켜 화학식 IV의 화합물을 생성하는 단계 및 후속으로는 Y 그룹을 화학식 I의 최종 화합물에서 티아졸 환에 부착되는 R2 그룹으로 되도록 전환시키는 단계를 포함한다.



[0286]

[0287] 화학식 II, III 및 IV의 화합물에서 Ar, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 나중에 화학식 I의 화합물에서 R2 그룹으로 되도록 전환하는 화학식 III 및 IV의 화합물에서의 Y 그룹은 R50-O-C(O)- (여기서, R50은 (C₁-C₄)-알킬이다), H-C(O)- 및 NC-로 이루어진 시리즈로부터 선택된다. 보통 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물의 반응은 염기의 존재 하에, 예를 들어, 알칼리 금속 탄산염과 같은 염기성 알칼리 금속염 (예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘)의 존재 하에, 비활성 용매, 구체적으로는 비양성자성 용매, 예를 들어, 에테르, 예를 들어, 테트라하이드로푸란(술), 디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄(DME)), 또는 아마이드, 예를 들어, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘-2-온(NMP) 내에서 약 20°C 내지 약 100°C, 구체적으로는 약 40°C 내지 약 60°C의 온도에서 수행된다. 본 발명의 한 양태에서, R50은 (C₁-C₂)-알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸이고, 또 다른 양태에서는 tert-부틸이다.

[0288] 화학식 IVa의 화합물, 구체적으로는 R50이 (C₁-C₂)-알킬인 화학식 IVa의 화합물로 지칭되는 화학식 IV(여기서, Y 그룹은 R50-O-C(O)- 그룹이다)의 화합물을 용매, 예를 들어, 톨루엔과 같은 탄화수소, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로벤젠과 같은 염소화 탄화수소, 또는 THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르에서, 에스테르의 아미노 분해 반응을 위한 표준 조건 하에, 약 20°C 내지 약 120°C의 온도에서 화학식 V의 아민과 반응시켜, R2가 -R5-N(R6)-C(O)-인 화학식 Ia의 화합물, 즉 화학식 Ia의 화합물을 생성할 수 있다:



[0289]

[0290]

또한, 먼저 화학식 IVa의 화합물을 화학식 VI의 각각의 카복실산 또는 이의 염으로 되도록 전환하고, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염을, 카복실산으로부터 아미드를 형성하기 위한 표준 조건 하에, 화학식 V의 아민과 반응 시킴으로써 화학식 IV의 화합물을 화학식 Ia의 화합물로 되도록 전환시킬 수도 있다. 화학식 IVa, V 및 VI의 화합물에서 Ar, R3, R4, R5 및 R6 그룹, 그리고 추가적으로 관능기들은 보호된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 나중에 최종 그룹으로 되도록 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다.

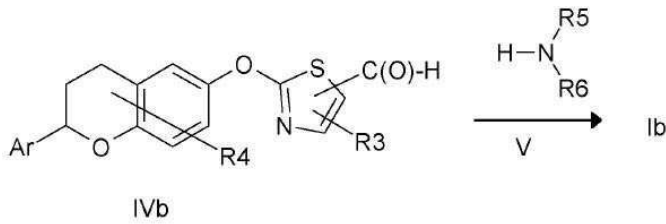
[0291]

화학식 IVa의 화합물을 산 또는 염기로 처리, 예를 들어, 용매, 예를 들어, THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르, 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 또는 용매 혼합물, 구체적으로는 수성 용매 또는 수성 용매 혼합물에서 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물로 처리하거나; 용매, 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소, 에테르 또는 알코올에서, 구체적으로는 tert-부틸 에스테르의 경우에, 약 20°C 내지 약 100°C의 온도에서 염산 또는 트리플루오로아세트산으로 처리한 후, 표준 반응후 처리 과정에 의해, 예를 들어, 화학식 IVa의 에스테르를 염기의 존재 하에 가수분해시키고 화학식 VI의 자유 카복실산이 제조되는 경우에는 산성화 처리함으로써 화학식 VI의 화합물로 되도록 전환시킬 수 있으며, 이때 세부적인 조건은 늘 그렇듯이 특정 경우의 구체적인 사항들에 따라 결정되며, 당업자는 이를 쉽게 결정한다. 화학식 V의 화합물과의 반응을 위해, 화학식 VI의 화합물 내 카복실산 그룹 HO-C(O)-를 일반적으로 통상적 커플링제를 통해 현장에서 활성화시키거나, 또는 현장에서 제조 또는 단리시킬 수 있는 반응성 카복실산 유도체로 전환시킨다. 예를 들어, 혼합 무수물을 생성하기 위해, 화학식 VI의 화합물을 예를 들어, 염화티오닐, 오염화인 또는 염화옥살릴로 처리하거나, 또는 에틸 클로로포메이트 또는 이소부틸 클로로포메이트와 같은 알킬 클로로포메이트로 처리함으로써 산 할로겐화물로 되도록 전환시킬 수 있다. 입수 가능한 통상적 커플링제는 프로판포스폰산 무수물, N,N'-카보닐디아졸(예를 들어, N,N'-카보닐디이미다졸(CDI)), 카보디이미드(예를 들어, 1,3-디이소프로필 카보디이미드(DIC), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)), 첨가제(예를 들어, 1-하이드록시-벤조트리아졸 (HOBT) 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT))-포함 카보디이미드, 우로늄-계 커플링제(예를 들어, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 또는 0-(시아노(에톡시카보닐)메틸렌아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU)), 및 포스포늄-계 커플링제(예를 들어, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP) 또는 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBroP)이다. 화학식 VI의 활성화된 화합물 또는 화학식 VI의 화합물의 반응성 유도체의 반응은 일반적으로 비활성 용매, 예를 들어, 톨루엔과 같은 탄화수소, 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소, THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르, 에틸 아세테이트 또는 부틸 아세테이트와 같은 에스테르, 아세토니트릴과 같은 니트릴, DMF 또는 NMP와 같은 아미드, 또는 물, 또는 용매 혼합물에서 약 -10°C 내지 약 100°C의 온도에서, 구체적으로는 약 0°C 내지 약 60°C의 온도에서 수행된다. 바람직하게, 상기 반응은 염기, 예를 들어, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, N-메틸모르폴린 또는 피리딘과 같은 3차 아민의 존재 하에, 또는 무기 염기, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산수소나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물을, 탄산염 또는 탄산 수소의 존재 하에 수행된다.

[0292]

화학식 IVb의 화합물로 지칭되는, Y 그룹이 H-C(O)- 그룹, 즉 알데하이드 그룹 또는 포르밀 그룹인 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 아민, 구체적으로는 R5 및 R6 그룹 중 하나 이상이 수소와 상이한 아민과 환원성 아민화

반응시켜, R2가 R5-N(R6)-CH₂- 그룹인 화학식 I의 화합물, 즉 화학식 Ib의 화합물을 생성할 수 있다:



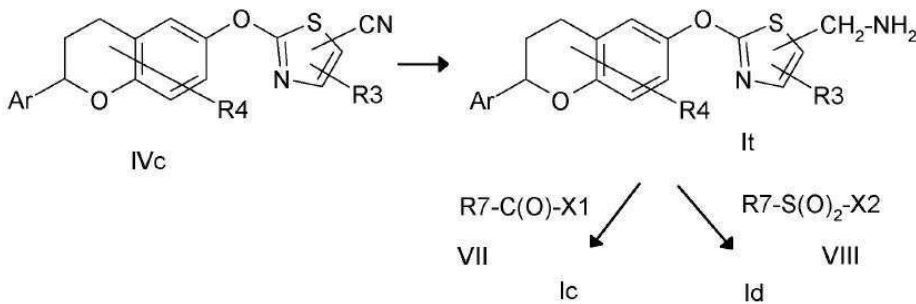
[0293]

[0294]

화학식 IVb의 화합물에서 Ar, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 환원성 아민화 반응은 용매, 예를 들어, THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르, 또는 에탄올과 같은 알코올, 또는 아세트산과 같은 산, 또는 용매 혼합물에서 약 0°C 내지 약 70°C의 온도 하에 바람직하게는 중합체-결합 형태에도 사용될 수 있는 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 복합 수소화봉소를 환원제로서 사용하여 수행될 수 있다.

[0295]

화학식 IVc의 화합물로 지칭되는, Y 그룹이 NC- 그룹, 즉 니트릴 그룹 또는 시아노 그룹인 화학식 IV의 화합물을 화학식 It의 아미노메틸 화합물로 되도록 환원시킨 후, 화학식 VII의 화합물을 사용하여 아크릴화시키거나 화학식 VIII의 화합물을 사용하여 설폰화시켜, R2가 각각 R7-C(O)-NH-CH₂- 그룹 및 R7-S(O)₂-NH-CH₂- 그룹인 화학식 I의 추가 화합물들, 즉 화학식 Ic 및 Id의 화합물들을 생성할 수 있다:



[0296]

[0297]

화학식 IVb의 화합물에서 Ar, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 화학식 VII 및 VIII의 화합물에서 X1 및 X2 그룹은 친수성 치환가능한 이탈 그룹, 구체적으로는 염소이며, 이렇게 염소인 경우, 화학식 VII 및 VIII의 화합물은 염화카복실산 및 염화설폰산이다. X1 및 X2 그룹은 또한 하이드록시 그룹일 수 있으며, 이 경우, 화학식 VII 및 VIII의 화합물은, 화학식 It의 화합물과의 반응을 위해, 통상적 아미드 커플링제를 통해 일반적으로 현장에서 활성화되거나 또는 반응성 카복실산 유도체(예를 들어, X1 또는 X2가 염소인 화합물)로 전환되는 카복실산 및 설폰산이다. 카복사미드를 생성하기 위한 화학식 VI의 화합물과 화학식 V의 화합물의 반응과 관련하여 위에 주어진 활성화제 및 반응 조건에 대한 설명은 카복사미드 및 설폰아미드를 생성하기 위한 화학식 VII 및 VIII의 화합물과 화학식 It의 화합물의 반응에 대응하게 적용된다. 화학식 IVc의 화합물 내 니트릴기를 화학식 It의 화합물 내 아미노메틸기로 환원시키는 조작은 용매, 예를 들어, THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 또는 물, 또는 용매 혼합물에서 약 0°C 내지 약 80°C의 온도 하에, 당업자에 공지되어 있는 다양한 환원제, 예를 들어, 복합 금속 수소화물 또는 보란을 사용하거나, 또는 수소화 촉매, 가령 라니 니켈의 존재 하에 촉매적 수소화시켜 수행가능하며, 세부적인 조건은 선택된 환원제 및 특정 경우의 구체적인 사항들에 따라 결정된다.

[0298]

다른 합성 기법에 따라 화학식 IV 및 It의 화합물들을 화학식 I의 추가 화합물로 되도록 전환시킬 수도 있다. 예를 들어, R5 및 R6 그룹 중 하나는 수소이고 다른 하나는 치환된 메틸 그룹(예를 들어, 타입 R14-CH₂- 그룹임)인 화학식 Ib의 화합물을 제조해야 하는 경우에는, 화학식 IVb 및 V의 화합물들의 반응에 대해 전술한 것과 같은 방식으로, 화학식 It의 화합물과 화학식 R14-C(O)-H의 알데하이드의 환원성 아민화 반응을 수행할 수 있다. 화학식 Ib, Ic 및 Id의 화합물은 또한, 화학식 IVa의 화합물 또는 화학식 IVb의 화합물을 Y 그룹이 하이

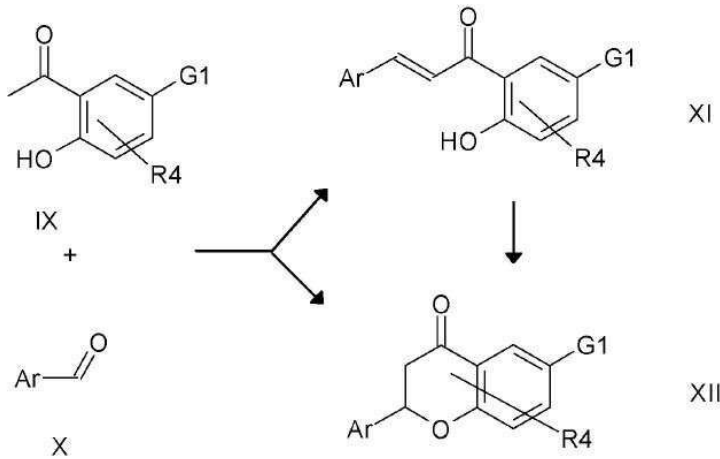
트록시메틸 그룹 HO-CH₂-인 각각의 화합물로 되도록 환원시키고, 상기 하이드록시 그룹을 친수성 치환가능한 이 탈 그룹, 예를 들어, 염소 또는 브롬 또는 메탄설폰닐옥시와 같은 설폰닐옥시 그룹으로 전환시킨 후, 수득된 알 킬화제를 화학식 V의 아민, 화학식 R7-C(O)-NH₂의 아민, 또는 이의 염, 또는 화학식 R7-S(O)₂-NH₂의 설폰아미드 또는 이의 염과 반응시킴으로써, 수득될 수 있고, 이때 화학식 R7-C(O)-NH₂ 및 R7-S(O)₂-NH₂의 화합물에서 R7 그 룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며, 추가로 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그 룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 또한, 화학식 IVa, IVb, IVc 및 VI의 화합물들을 상호간 에 전환시킬 수 있다. 특정 경우에 화학식 II의 화합물을 Y가 R50-O-C(O)- 또는 H-C(O)- 또는 NC-인 화학식 III 의 화합물과 반응시키는 것이 더 편리하다면, 상기 수득된 화학식 IV의 화합물 또는 나중에 수득되는 화학식 VI 의 화합물을, 표준 절차에 따라, Y의 의미가 상이한 화학식 IV의 화합물로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 화학 식 IVa의 카복실산 에스테르 또는 화학식 IVc의 니트릴을 화학식 IVb의 알데하이드로 환원시킬 수 있거나, 또는 화학식 IVa 또는 화학식 VI의 화합물을 카복사미드로 전환시키고 카복사미드를 화학식 IVc의 니트릴로 탈수시킬 수 있거나, 또는 화학식 IVb의 알데하이드를 화학식 VI의 카복실산으로 산화시킬 수 있거나, 또는 화학식 IVc의 니트릴을 화학식 VI의 카복실산으로 가수분해시킬 수 있다.

[0299]

화학식 I의 추가 화합물을 수득하기 위해, 전술된 바와 같이 수득된 화학식 I의 화합물, 또는 중간체, 또는 화 학식 I의 화합물의 합성에서 사용되는 출발 화합물에서 관능기들을 표준 조건 하에 다양하게 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 카복실산 에스테르를 생성하기 위한 카복실산과 아민의 반응에 대해 전술한 것과 유사한 방식으로 하이드록시 그룹을 카복실산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시킬 수 있다. 하이드록시 그룹의 에테르화 반응은 염기, 예를 들어, 탄산칼륨 또는 탄산세슘과 같은 알칼리 금속 탄산염의 존재 하에 비활성 용매, 예를 들어, DMF 또는 NMP와 같은 아미드 또는 아세톤 또는 부탄-2-온과 같은 케톤에서 각각의 할로젠 화합물, 예를 들어, 브롬화물 또는 요오드화물을 사용하여 알킬화시키거나, 또는 미쓰노부(Mitsunobu) 반응 조건 하에, 트리페닐포 스펀 또는 트리부틸포스핀과 같은 포스핀 및 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디이소프로필 아조디카복실레이트 와 같은 아조디카복실산 유도체의 존재 하에, 각각의 알코올을 사용하여 알킬화시킴으로써 수행될 수 있다. 이 소시아네이트와 반응시킴으로써, 하이드록시 그룹을 N-치환된 카르바미산 에스테르로 전환시킬 수 있다. 적합한 할로젠화제로 처리함으로써, 하이드록시 그룹을 할로젠화물로 전환시킬 수 있다. 피리딘의 존재 하에 삼산화황 으로 처리함으로써, 하이드록시 그룹을 황산 모노 에스테르로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 테트라졸의 존재 하에 화학식 (이소프로필)₂N-P(O-R55)₂(여기서, R55는 벤질, 알릴 또는 tert-부틸이다)의 디벤질 N,N-디이소프 로필-포스포라미다이트, 디알릴 N,N-디이소프로필포스포아미다이트 또는 디-tert-부틸 N,N-디이소프로필-포스포 아미다이트로 처리한 후, 예를 들어, 3-클로로-퍼벤조산과 같은 과산으로 처리함으로써, 하이드록시 그룹을 이 의 인산 에스테르 디벤질 에스테르, 인산 에스테르 디알릴 에스테르 및 인산 에스테르 디-tert-부틸 에스테르로 각각 전환시킬 수 있으며, 이들 에스테르는, 디벤질 에스테르의 경우에는 팔라듐 촉매의 존재 하에 촉매적 수소 화 반응을 통해, 디알릴 에스테르의 경우에는 팔라듐-촉매 친수성 치환 반응을 통해, 그리고 디-tert-부틸 에스 테르의 경우에는 트리플루오로아세트산과 같은 산을 사용한 처리를 통해, 하이드록시 그룹의 인산 모노 에스테 르, 즉 하이드록시 그룹의 산소 원자에 부착되는 (HO)₂P(O) 그룹을 함유하는 화합물로 개열(cleave)될 수 있다. 클로로메틸클로로포메이트로 처리한 다음, 은 디벤질포스페이트로 처리함으로써, 하이드록시 그룹을 탄산 에스 테르 디벤질옥시포스포릴옥시메틸 에스테르로 전환시킬 수 있으며, 이러한 에스테르는, 팔라듐 촉매의 존재 하 에 촉매적 수소화 반응을 통해, 하이드록시 그룹의 탄산 포스포노옥시메틸 에스테르, 즉 하이드록시 그룹의 산 소 원자에 부착된 (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-를 함유한 화합물로 개열될 수 있다(예: WO 2010/039474). 할로젠 원 자를 치환 반응에서 다양한 그룹들로 대체시킬 수 있으며, 이러한 치환 반응은 또한 전이금속 촉매화 반응일 수 도 있다. 아미노 그룹을 알킬화, 예를 들어, 할로젠 화합물과의 반응 또는 카보닐 화합물의 환원성 아민화를 위 한 표준 조건 하에서; 또는 아실화 또는 설폰닐화, 예를 들어, 산 염화물 또는 무수물과 같은 활성화된 카복실 산과 또는 카복실산 유도체와의 반응을 위한 표준 조건 하에서 개질할 수 있다. 카복실산 에스테르 그룹을 산성 또는 염기성 조건하에 가수분해시켜 카복실산을 생성할 수 있다. 위에 개략적으로 설명한 바와 같이 카복실산 그룹을 활성화시키거나 반응성 유도체로 전환시킬 수 있으며, 알코올 또는 아민 또는 암모니아와 반응시켜 에스 테르 또는 아미드를 생성할 수 있다. 일차 아미드를 탈수시켜 니트릴을 생성할 수 있다. 알킬-S- 그룹 또는 헤 테로사이클릭 환 내의 황 원자를 과산화수소 또는 과산화물과 같은 과산화물로 산화시켜 설포사이드 모이어티(S(O)) 또는 설폰 모이어티(S(O)₂)를 생성할 수 있다. 예를 들어, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 리튬 보로하이드라이드 또는 나트륨 보로하이드라이드와 같은 복합 수소화물을 사용하여, 카복실산 그룹, 카복실산 에스테르 그룹 및 케톤 그룹을 알코올로 환원시킬 수 있다. 예를 들어, 피리딘 클로로크로메이트 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 페리 오디난 시약을 통해 하이드록시 그룹을 옥소 그룹으로 산화시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물을 제조하는데 있어

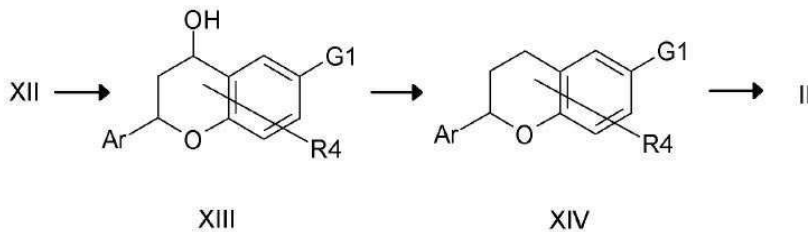
서의 이들 반응 모두는 전적으로 공지되어 있으며, 표준 문헌, 예를 들어, 문헌[참조: Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Thieme; 또는 Organic Reactions, John Wiley & Sons; 또는 R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons] 및 여기에 인용된 참조 문헌에 기재된 절차에 따르거나 유사하게, 당업자가 잘 알고 있는 방식으로 수행될 수 있다.

[0300] 전술된 화학식 IV의 화합물의 합성에 이용되는 화학식 II의 크로만-6-올은 다양한 방법으로 수득될 수 있다. 그 중 하나에 의하면, 벤젠 환 내에서 하이드록시 그룹 및 G1 그룹에 의해 치환되고, 벤젠 환 내에서 아세틸 그룹이 치환기 R4에 의해 추가로 치환될 수 있는 화학식 IX의 아세토페논을 염기의 존재 하에 화학식 X의 알데하이드와 축합시켜 화학식 XII의 크로만-4-온 및/또는 화학식 XI의 칼콘(chalcone)을 생성하고, 이어서 상기 수득된 화학식 XI의 칼콘을 화학식 XII의 크로만-4-온으로 되도록 폐환시킨다.



[0301]

[0302] 화학식 IX, X, XI 및 XII의 화합물에서 Ar 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 화학식 IX, XI 및 XII의 화합물에서 G1 그룹은 하이드록시 그룹 또는 브롬이다. 약 30°C 내지 약 70°C의 온도에서 염기로서의 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물의 존재 하에 용매, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올에서, 화학식 IX 및 X의 화합물들의 반응을 수행할 때 수득되는 생성물이 화학식 XI의 칼콘이다. 약 100°C 내지 약 120°C의 온도에서 아세트산암모늄과 같은 약산염의 존재 하에 아세트산과 같은 용매에서 화학식 IX 및 X의 화합물들의 반응을 수행할 때 수득되는 생성물이 화학식 XI의 칼콘 및 화학식 XII의 크로만-4-온의 혼합물이다. 화학식 XI의 화합물뿐만 아니라 화학식 XI 및 XII의 화합물들의 혼합물을 폐환에 이용하여 화학식 XII의 화합물을 생성할 수 있으며, 이러한 반응은, 약 60°C 내지 약 100°C의 온도에서, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올 등의 용매에서 출발 물질을 불화칼륨, 및 염산과 같은 산 또는 에틸디이소프로필아민과 같은 아민으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 화학식 XII의 화합물 내 4번 환 위치에 있는 옥소 그룹을 CH₂ 그룹으로 환원시켜 화학식 XIV의 화합물을 생성하며, 이는 바람직하게는 단계적으로 화학식 XIII의 4-하이드록시-크로만 유도체를 통해 이루어진다.

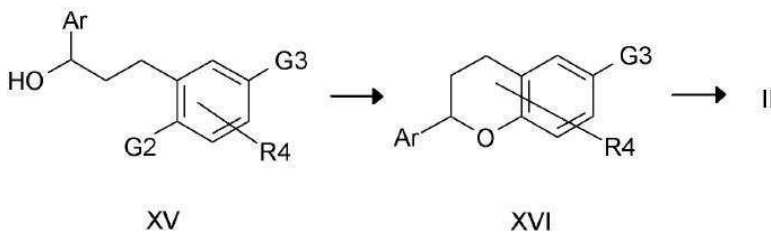


[0303]

[0304] 화학식 XIII 및 XIV 화합물에서 Ar 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 화학식 XIII 및 XIV의 화합물에서 G 그룹은 하이드록시 그룹 또는 브롬이다. 화학식 XII의 화합물을 화학식 XIII의 화합물로 되도록 환원시키는 조작은, 케톤을 알코올로 환원시키기 위한 표준 조건 하에, 약 30°C 내지 약 80°C의 온도 하에, THF 또는 디옥산과 같은 에테르 등의 용매에서, 예를 들어, 환원제로서 복합 수소화물, 또는 보란-테트라하이드로푸

란 착체와 같은 보란 유도체를 통해 수행될 수 있다. 화학식 XIII의 화합물을 화학식 XIV의 화합물로 되도록 환원시키는 조작은, 용매, 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소에서 약 0°C 내지 약 40°C의 온도 하에 예를 들어, 실란 환원제, 예를 들어, 트리에틸실란과 같은 트리알킬실란, 및 트리플루오로아세트산과 같은 산을 사용한 처리에 의해 수행될 수 있다. 화학식 XIII의 화합물 및 이의 전구체 화합물의 G1 그룹이 하이드록시 그룹인 경우, 수득되는 화학식 XIV의 화합물은 이미 화학식 II의 화합물이다. 수득된 화학식 XIV의 화합물에서 G1 그룹이 브롬인 경우에는, 부틸리튬과 같은 유기리튬 화합물을 사용하여 화학식 XIV의 화합물을 금속화시키고, 약 -80°C 내지 약 0°C의 온도 하에, 용매, 예를 들어, 헵탄 또는 사이클로헥산과 같은 탄화수소, 또는 THF 또는 디옥산과 같은 에테르에서, 트리이소프로필 보레이트와 같은 트리알킬 보레이트를 사용하여 처리한 후, 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에, 예를 들어, 과산화수소를 통해 산화적 개열시킴으로써, 화학식 XIV의 화합물을 하이드록시 그룹으로 전환시키는 조작을 수행할 수 있다.

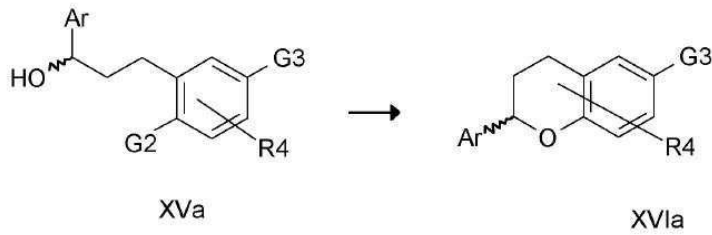
[0305] 화학식 II의 크로만-6-올을 제조하기 위한 또 다른 방법들은 화학식 XV의 3-하이드록시프로필-치환 벤젠 유도체가 벤젠 환에서 2개의 적합한 G2 및 G3 그룹에 의해 치환되고, 추가로 벤젠 환에서 프로필 그룹이 치환기 R4에 의해 추가로 치환될 수 있어 화학식 XVI의 크로만 유도체를 생성하는 폐환을 포함하며, 그 후 G3 그룹은 화학식 II의 화합물 내에 존재하는 하이드록시 그룹으로 전환된다.



[0306] 화학식 XV 및 XVI 화합물에서 Ar 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같으며, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 화학식 XV의 화합물에서 G2 그룹은 하이드록시 그룹이거나 또는 친핵성 치환가능한 이탈 그룹, 예를 들어, 불소일 수 있다. 화학식 XV 및 XVI의 화합물에서 G3 그룹은 브롬이거나, 또는 예를 들어, 메톡시와 같은 (C₁-C₄)-알킬-O-일 수 있다. G3이 브롬인 경우, 화학식 XIV의 화합물을 화학식 II의 화합물로 되도록 전환시키는 것에 대해 전술된 바와 같이 화학식 XVI의 화합물에서 G3 그룹을 화학식 II의 화합물에서 하이드록시 그룹으로 전환시킬 수 있다. G3이 (C₁-C₄)-알킬-O-인 경우에는, 에테르 개열에 대한 표준 절차에 따라, 가령 메톡시의 경우, -20°C 내지 약 10°C의 온도 하에 삼브롬화 붕소를 사용하여 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소에서 처리함으로써 하이드록시 그룹으로의 전환을 수행할 수 있다. G2가 하이드록시 그룹인 경우에는, 약 0°C 내지 약 30°C의 온도에서 트리페닐포스핀 또는 트리부틸포스핀과 같은 포스핀, 및 디에틸아조디카복실레이트 또는 디이소프로필 아조디카복실레이트와 같은 아조디카복실산 유도체를 사용하여 용매, 예를 들어, THF 또는 디옥산과 같은 에테르에서 미쓰노부 반응 조건 하에 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 되도록 용이하게 폐환시킬 수 있다. 화학식 XV의 화합물 내 G2를 갖는 벤젠 환이 친핵성 방향족 치환기에 민감하고, G2가 불소와 같은 이탈기인 경우에, 상기 폐환은 화학식 XV의 화합물을 비활성 용매, 예를 들어, THF 또는 디옥산과 같은 에테르, 또는 DMF 또는 NMP와 같은 아미드에서, 약 -20°C 내지 약 100°C의 온도 하에, 프로필 그룹의 3번 위치에 있는 하이드록시 그룹, 예를 들어, 알칼리 금속 아미드, 또는 수소화나트륨과 같은 알칼리 금속 수소화물의 친핵성을 증가시키는 염기로 처리함으로써 수행할 수 있다.

[0308] 화학식 XV의 화합물을 폐환시킴으로써, 화학식 XVI 및 II의 화합물들, 그리고 마지막으로 화학식 I의 화합물의 개별적 입체이성질체 형태를 용이하게 제조할 수 있게 되며, 이때 크로만 환 시스템의 2번 위치에 있는 키랄 탄소 원자는 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 다른 경우라면, 예를 들어, 화학식 I의 최종 화합물의 입체이성질체 혼합물의 키랄 상에서 행해지는 크로마토그래피 분해를 통해 수득되거나 또는 임의의 합성 단계에서 수득될 수 있는 이러한 개별적 입체이성질체를 합성하기 위해, 화학식 XV의 3-하이드록시프로필-치환 벤젠의 개별적 입체이성질체 형태, 즉 화학식 XVa의 화합물을 이용한다. 폐환 및 선택된 조건에 따라, 키랄 탄소 원자의 배열을 유지하거나 도치시키면서 상기 폐환을 진행함으로써, 화학식 XVI의 화합물의 개별적 입체이성질체 형태, 즉 화학식 II 및 I의 화합물들의 개별적 입체이성질체 형태에 더 반응할 수 있는 화학식 XVIa의 화합물을 생성할 수 있다. 화학식 XVa 및 XVIa의 화합물에서 Ar, R4, G2 및 G3 그룹은, 각각, 화학식 XV 및 XVI의 화합물에서 정의된 바와 같으며, 상기 도식된 키랄 탄소 원자는, 웨이브진 위치로 표시된 바와 같이, R 배열 또는 S 배열로 존재하

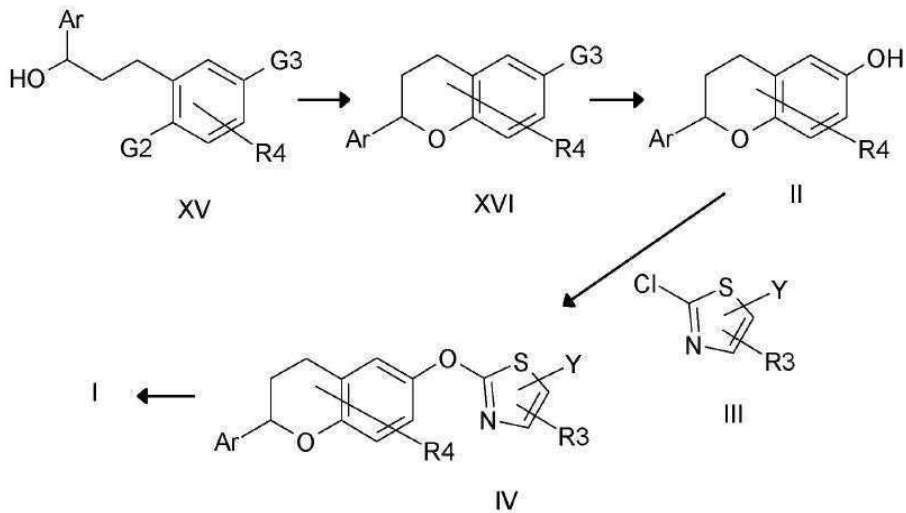
거나 필수적으로 존재한다.



[0309]

[0310] 따라서 본 발명의 한 양태는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로,

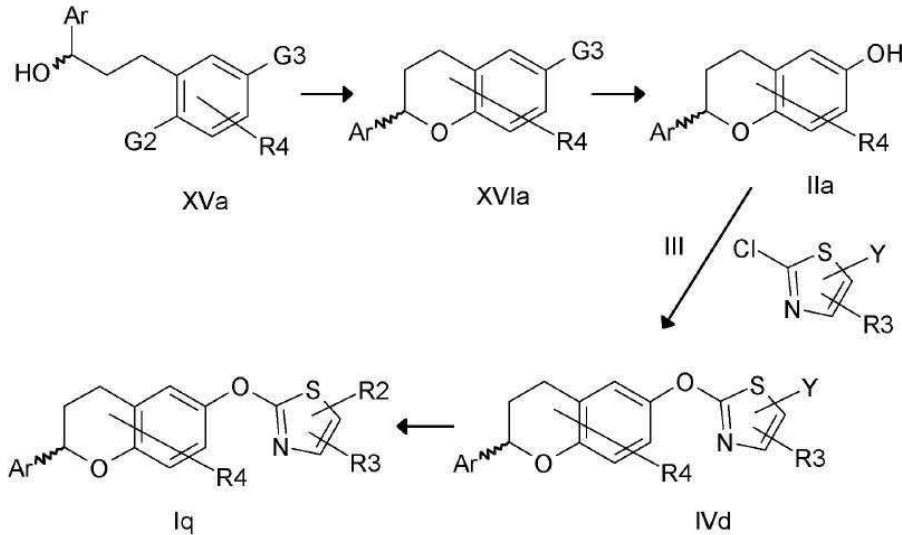
[0311] 상기 방법은 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 되도록 폐환시키는 단계, 화학식 XVI의 화합물을 화학식 II의 화합물로 되도록 전환시키는 단계, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 생성하는 단계, 및 화학식 IV의 화합물을 화학식 I의 화합물로 되도록 전환시키는 단계를 포함하며:



[0312]

[0313] 상기 화학식 II, IV, XV 및 XVI의 화합물에서 Ar, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 XV의 화합물에서 G2 그룹은 하이드록시 그룹이거나 또는 불소와 같은 친핵성 치환가능 이탈 그룹이고, 화학식 XV 및 XVI의 화합물에서 G3 그룹은 브롬 또는 (C₁-C₄)-알킬-O-이고, 화학식 III 및 IV의 화합물에서의 Y 그룹은 R50-O-C(O)-(여기서, R50은 (C₁-C₄)-알킬이다), H-C(O)- 또는 NC-이다.

[0314] 본 발명의 또 다른 양태는 전술된 방법에 관한 것으로, 여기서, 화학식 II, IV, XV 및 XVI의 화합물에서 Ar 그룹을 갖는 키랄 탄소 원자가 R 배열 또는 S 배열의 일정한 배열(uniform configuration)로 존재하거나 필수적으로 존재하는, 즉, 화학식 Iq의 화합물이 제조되며, 이를 위해, 화학식 XVa의 화합물을 화학식 XVIa의 화합물로 되도록 폐환시키는 단계, 화학식 XVIa의 화합물을 화학식 IIa의 화합물로 되도록 전환시키는 단계, 화학식 IIa의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IVd의 화합물을 생성하는 단계, 및 화학식 IVd의 화합물을 화학식 Iq의 화합물로 되도록 전환시키는 단계를 포함하며:



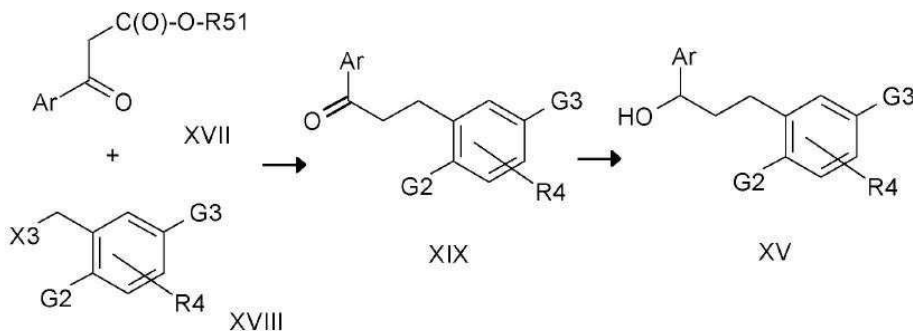
[0315]

[0316]

상기 화학식 Iq, IIa, III, IVd, XVa 및 XVIa의 화합물에서의 Ar, R2, R3 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 XVa의 화합물에서의 G2 그룹은 하이드록시 그룹이거나 또는 불소와 같은 친핵성 치환가능한 이탈 그룹이고, 화학식 XVa 및 XVIa의 화합물에서의 G3 그룹은 브롬 또는 (C₁-C₄)-알킬-O-이고, 화학식 III 및 IVd의 화합물에서의 Y 그룹은 R50-O-C(O)- (여기서, R50는 (C₁-C₄)-알킬이다), H-C(O)- 또는 NC-이고, 화학식 Iq, IIa, IVd, XVa 및 XVIa의 화합물에서 Ar 그룹을 갖는 키랄 탄소 원자는 R 배열 또는 S 배열의 일정한 배열로 존재하거나 필수적으로 존재한다.

[0317]

화학식 XVa의 입체이성질체 형태를 포함하고, 전술된 화학식 XVI 및 XVIa의 화합물로의 폐환에 이용되는 화학식 XV의 화합물은 문헌에 기재된 다양한 방법에 따라, 또는 유사하게 수득될 수 있다. 예를 들어, 화학식 XVII의 3-옥소-프로피온산 에스테르를 화학식 XVIII의 벤질 할로젠화물과 알킬화 반응시켜 화학식 XIX의 3-옥소-프로필-치환 벤젠 유도체를 생성한 후, 상기 유도체의 케톤 그룹을 알코올 그룹으로 되도록 환원시켜 화학식 XV의 화합물을 생성할 수 있다:



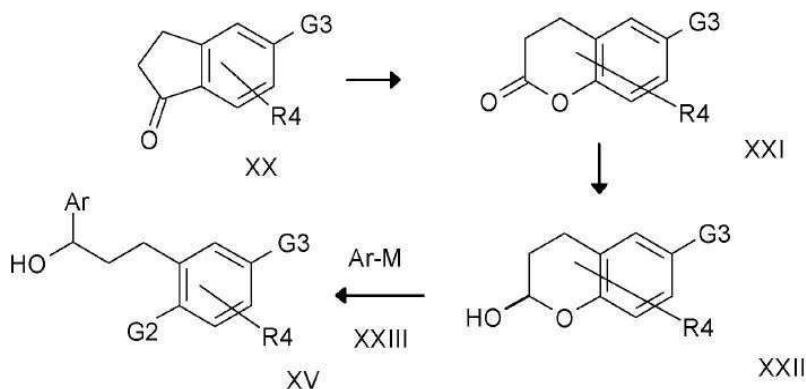
[0318]

[0319]

화학식 XVII, XVIII 및 XIX의 화합물에서 Ar 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 상기 방법에 따라 화학식 XV의 화합물을 제조하는데 있어서, 화학식 XVIII 및 XIX의 화합물에서 G2 그룹은 구체적으로 친핵성 치환가능한 이탈 그룹, 예를 들어, 불소이고, 화학식 XVIII 및 XIX의 화합물에서 G3 그룹은 구체적으로 브롬이다. 화학식 XVII의 화합물에서 R51 그룹은 (C₁-C₄)-알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸이다. 화학식 XVIII의 화합물에서 X3 그룹은 친핵성 치환가능한 이탈 그룹, 예를 들어, 염소 또는 브롬이다. 화학식 XIX의 화합물을 생성하기 위한 화학식 XVII 및 XVIII의 화합물들의 반응은 비활성 용매, 예를 들어, THF, 디옥산 또는 DME와 같은 에테르에서, 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 알콕사이드, 또는 수소화나트륨과 같은 알칼리 금속 수소화물의 존재 하에, 약 0°C 내지 약 50°C의 온도에서 수행된다. 이렇게 수득된 벤질화 3-옥소-프로피온산 에스테르를 가령 염산과 같은 산으로 수성 용매, 예를 들어, 디옥산과 같은 에테르 또는 아세트산과 같은 산 또는 용매 혼합물에서 약 60°C 내지 약 120°C의 온도 하에 처리함으로써, 에스테르 모이어티를 에스테르 가수분해(saponified) 및

디카복실화시켜 화학식 XIX의 케톤을 생성한다. 화학식 XIX의 화합물에서 케톤 모이어티를 화학식 XV의 화합물로 되도록 환원시키기 위해, 에테르 또는 알코올과 같은 용매에서 다양한 환원제, 예를 들어, 나트륨 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드와 같은 복합 금속 수소화물을 사용할 수 있다. 비대칭 환원 반응에서는, 키랄 환원제, 예를 들어, 키랄 복합 금속 수소화물 또는 키랄 보란의 거울상이성질체 형태, 예를 들어, 흔히 (-)-Ipc₂BCl 또는 (-)-DipCl, 및 (+)-Ipc₂BCl 또는 (+)-DipCl로 각각 축약되는 B-클로로-디이소피노캄페일보란과 같은 알파-피넨-계 유기보란 등의 키랄 환원제를 비활성 용매, 예를 들어, THF 또는 디옥산과 같은 에테르에서, 약 -40℃ 내지 약 30℃의 온도 하에 이용함으로써, 전술된 바와 같이, 화학식 XV의 화합물의 개별적 입체이성질체 형태, 즉 화학식 XVI의 화합물의 거울상이성질체 형태(다시 말해, 화학식 XVIa의 화합물)로 폐환될 수 있는 화학식 XVa의 화합물의 개별적 입체이성질체 형태를 편리하게 수득할 수 있다.

[0320] 화학식 XV의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 방법에서는 화학식 XX의 인단-1-온을 환 확대 반응시켜 화학식 XXI의 크로만-2-온을 생성하며, 이때 락톤 모이어티는 화학식 XXII의 사이클릭 헤미아세탈 형태로 존재하고 화학식 XXIII의 적합한 유기금속 화합물과 반응할 수 있는 알데하이드 모이어티로 환원될 수 있다:



[0321]

[0322]

화학식 XX, XXI, XV 및 XXII의 화합물에서 Ar 및 R4 그룹은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고, 추가로 관능기들은 보호된 형태 또는 나중에 최종 그룹으로 전환되는 전구체 그룹 형태로 존재할 수 있다. 본 방법에서 화학식 XV의 화합물을 제조하는데 있어서, 화학식 XX, XXI 및 XXII의 화합물에서 G3 그룹은 구체적으로 (C₁-C₄)-알킬-O-그룹이다. 화학식 XXIII의 화합물에서 M 그룹은 금속이거나 금속과 유사한 물질, 예를 들어, 리튬이다. 화학식 XX의 화합물을 화학식 XXI의 화합물로 전환시키는 조작은 용매, 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소에서 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도 하에 3-클로로-피벤조산과 같은 과산으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 화학식 XXI의 화합물에서 락톤 모이어티를 화학식 XXII의 화합물에서 마스킹(은폐)된 알데하이드 모이어티로 환원시키기 위해서는, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 같은 복합 금속 환원제를 용매, 예를 들어, 사이클로헥산 또는 톨루엔과 같은 탄화수소, 또는 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소, 또는 THF 또는 디옥산과 같은 에테르, 또는 용매 혼합물에서 -80℃ 내지 약 30℃의 온도 하에 사용할 수 있다. 후속 단계를 위해, 화학식 XXIII의 화합물을 현장에서 보통 제조하며, 이는 적합한 각각의 벤젠 또는 방향족 헤테로사이클 또는 할로젠-치환 벤젠 또는 할로젠-치환 방향족 헤테로사이클을, 예를 들어, 부틸리튬과 같은 유기리튬 화합물, 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 리튬 아미드, 또는 리튬 2,2,6,6-테트라메틸 피페리다이드와 금속화 반응시키고, 비활성 용매, 예를 들어, 헵탄 또는 사이클로헥산과 같은 탄화수소, 또는 THF와 같은 에테르, 또는 용매 혼합물에서, 약 -80℃ 내지 약 30℃의 온도 하에 화학식 XXII의 화합물과 반응시킴으로써 이루어진다.

[0323]

이미 지적한 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 제조하는 과정에서 수행되는 모든 반응에서 관능기들을 임시로 보호하거나 또는 관능기들이 초기에는 전구체 그룹 형태로 존재하도록 하고 나중에 탈보호시키거나 원하는 그룹으로 전환시키는 조작이 유리하거나 필요할 수 있다. 적당한 합성 방식과, 각각의 경우에 적합한 보호 그룹 및 전구체 그룹이 당업자에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[참조: P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons]을 참조할 수 있다. 언급할 수 있는 보호 그룹의 예로, 벤질 보호 그룹, 예를 들어, 하이드록시 화합물의 벤질 에테르와 카복실산의 벤질 에스테르가 있으며, 이들로부터 벤질 그룹을 제거하는 조작은 팔라듐 촉매, tert-부틸 보호 그룹, 예를 들어, 카복실산의 tert-부틸 에스테르의 존재 하에 촉매적 수소화 반응을 수행함으로써 가능하고; 이러한 tert-부틸 에스테르로부터 tert-부틸 그룹을 제거하는 조작은 트리플루오로아세트산, 아실 보호 그룹, 예를 들어, 하이드록시 화합물 및 아미노 화합물의 에스테르 및 아미드를 사용한 처리법에 의해 가능하며, 산성 또는 염기성 가수분해,

또는 알콕시카보닐 보호 그룹, 예를 들어, 아미노 화합물의 tert-부톡시카보닐 유도체에 의해 다시 개열될 수 있고, 트리플루오로아세트산을 사용한 처리법에 의해 또 다시 개열될 수 있다. 언급할 수 있는 전구체의 예는, 여러 다른 그룹에 의해 대체될 수 있거나, 또는 예를 들어, 촉매적 수소화 반응에 의해 디아조화되거나 다수의 그룹으로 전환가능한 아미노 그룹으로 전환될 수 있는 니트로 그룹에 의해 대체될 수 있는 할로젠 원자이다.

[0324] 위에 개략적으로 설명한 절차에 이용되는 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 문헌에 기재된 절차에 따르거나 이러한 절차와 유사하게 제조할 수 있다. 화학식 III의 2-클로로-티아졸 유도체를 제조하기 위한 과정은, 예를 들어, US 4168380, WO 01/17995 또는 예를 들어, 문헌[참조: I. Sawhney et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990), 329-331]에 기재되어 있다.

[0325] 늘 그렇듯이, 그리고 화학식 I의 화합물의 합성 과정에서 수행되는 모든 반응에 적용되는 바와 같이, 용매, 염기 또는 산, 온도, 첨가 순서, 몰비 및 다른 변수들을 포함한, 특정 제조 방법에서 적용되는 조건들의 적합한 세부사항은 출발 화합물들 및 목표 화합물의 특성들과 특정 경우의 다른 특수 사항들을 고려하여 당업자가 통상적으로 선택한다. 또한 당업자도 알고 있는 바와 같이, 본원에 기술되는 모든 방법이 화학식 I의 모든 화합물 및 이의 중간체를 제조하는데 똑같은 방식으로 적합할 수는 없으며, 조정이 불가피하다. 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 모든 방법에서, 반응 혼합물의 반응 후처리 및 생성물의 정제는 당업자가 숙지하고 있는 통상적 방법들에 따라 수행되며, 이러한 방법들로는, 예를 들어, 반응 혼합물을 물로 급냉시키는 방법, 특정 pH를 조절하는 방법, 침전법, 추출법, 건조법, 농축법, 결정화법, 증류법 및 크로마토그래피가 있다. 또한 생성물의 특성을 분석하기 위해, NMR, IR 및 질량 분광분석법과 같은 통상적 방법이 사용된다.

[0326] 본 발명의 또 다른 주제는, 화학식 II, III, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII 및 XXIII의 화합물들을 포함한, 신규 출발 화합물 및 화학식 I의 화합물을 합성할 때 발생하는 중간체, 이의 모든 입체이성질체 형태들 또는 임의의 비율의 입체이성질체 형태의 혼합물, 및 이의 염, 및 합성 중간체 또는 출발 화합물로서의 이의 용도이며, 상기 화학식들에서 Ar, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R50, R51, G1, G2, G3, M, X1, X2, X3 및 Y 그룹은 위에 정의된 바와 같다. 화학식 I의 화합물과 관련하여 위에 제공한 모든 전반적인 설명, 양태의 세부 사항들 및 수치와 그룹들의 정의는 상기 중간체 및 출발 화합물에도 대등하게 적용된다. 구체적으로 본 발명의 주제는 본원에 기술된 신규 특정 출발 화합물 및 중간체이다. 이들이 자유 화합물로 기술되었든 지 및/또는 특정 염으로 기술되었든 지와 상관없이, 이들은 자유 화합물 형태와 이의 염의 형태 모두가 본 발명의 주제이며, 만일 특정 염이 기술되었다면 이러한 특정 염 형태도 추가로 본 발명의 주제이다.

[0327] 예를 들어, 심장 기능에 미치는 영향의 생체 외 또는 생체 내 측정이 가능한 동물 모델에서 행해진, 후술되는 약리학적 검사와 당업자에 알려진 기타 약리학적 검사에서 증명될 수 있는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 나트륨-칼슘 교환체(NCX), 특히 제1 아형의 나트륨-칼슘 교환체(NCX1)를 억제한다. 이에 따라 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 중요한 약제학적 활성 화합물이다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 급성 및 만성 울혈 심부전, 수축성 심부전 및 확장성 심부전을 포함한 심부전, 박출계수가 유지되는 심부전 및 당뇨병 심부전, 심방세동을 포함한 심부정맥, 뇌졸중, 알츠하이머 질환을 포함한 치매, 고혈압, 심장 허혈, 신부전, 혈류역학적 쇼크, 심장성 쇼크 및 폐혈 쇼크를 포함한 쇼크, 노화와 관련된 장애들, 및 NCX-관련 손상에 의해 이차적으로 유발되는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 질환 치료란 완화, 경감 또는 치유를 목적으로 유기체의 기존의 병리학적 변화 또는 기능장애 또는 기존의 증상에 대한 치료; 및 발병의 방지 또는 억제, 또는 발병한 경우에 이를 약화시킬 목적으로 유기체의 병리학적 변화나 기능장애 또는 이들에 걸리기 쉬워 예방 또는 방지 효과를 필요로 하는 인간이나 동물에서의 증상을 예방 또는 방지하는 것을 의미하는 것으로 이해하면 된다. 예를 들어, 병력 때문에 심부정맥에 걸리기 쉬운 환자에 있어서, 예방 또는 방지적 약물 치료를 통해, 부정맥의 발병과 재발병을 막을 수 있거나, 이의 범위 및 후유증을 줄일 수 있다. 질환 치료는 급성 경우와 만성 경우 모두에서 이루어질 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 심장, 뇌 및 신장의 관류를 개선하기 위한 각종 장애 및 일반적으로 세포내 칼슘 항상성이 교란된 장애에서, 또는 NCX가 원하지 않는 방식으로 활성화되었거나, 또는 환자의 병태를 개선시키기 위해 의사가 NCX를 억제하고자 할 때 사용될 수 있으며, 이때 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 낮은 용량을 사용하는 등 NCX를 임의로 일부만 억제하고자 하는 경우에도 사용될 수 있다.

[0328] 따라서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 동물, 구체적으로 포유동물, 특히 인간에게 약제 또는 의약으로서 그 자체로, 서로 혼합된 혼합물 또는 약제학적 조성물 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 주제는 또한 약제로 사용되는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 본 발명의 주제는 또한 원하는 용도에 대한 유효량의 1종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 활성

성분으로서 포함하고, 약제학적으로 허용되는 담체, 즉, 하나 이상의 약제학적으로 무해하거나 위험하지 않은 비히클 및/또는 부형제, 및 선택적으로 1종 이상의 다른 약제학적 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 의약이다. 또한 본 발명의 주제는 항부정맥약으로 사용되는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 또한 본 발명의 주제는 언급된 질환 중 어느 하나, 예를 들어, 심부전, 심부정맥, 뇌졸중, 치매, 고혈압, 심장허혈, 신부전, 쇼크, 노화와 관련된 장애 또는 NCX-관련 손상에 의해 이차적으로 유발되는 질환의 치료를 포함한, 위에 언급되었거나 아래에 언급되는 질환의 치료에 사용되는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이며, 질환의 치료는 위에 언급된 바와 같이 상기 질환의 치료 및 예방, 또는 NCX 억제제의 사용을 포함한다. 또한 본 발명의 주제는 언급된 질환 중 어느 하나, 예를 들어, 심부전, 심부정맥, 뇌졸중, 치매, 고혈압, 심장허혈, 신부전, 쇼크, 노화와 관련된 장애 또는 NCX-관련 손상에 의해 이차적으로 유발되는 질환의 치료를 포함한, 위에 언급되었거나 아래에 언급되는 질환의 치료용 의약 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도이며, 질환의 치료는 위에 언급된 바와 같이 상기 질환의 치료 및 예방, 또는 NCX 억제를 위한 의약을 포함한다. 또한 본 발명의 주제는 언급된 질환 중 어느 하나, 예를 들어, 심부전, 심부정맥, 뇌졸중, 치매, 고혈압, 심장허혈, 신부전, 쇼크, 노화와 관련된 장애 또는 NCX-관련 손상에 의해 이차적으로 유발되는 질환의 치료를 포함한, 위에 언급되었거나 아래에 언급되는 질환의 치료 방법이며, 질환의 치료는 위에 언급된 바와 같이 상기 질환의 치료 및 예방, 또는 NCX 억제 방법을 포함하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 유효량의 1종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 조작을 포함한다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 그리고 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 의약은 장내로, 예를 들어, 경구, 설하 또는 직장 투여; 비경구적으로, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 또는 피하 주사 또는 주입; 또는 국소, 경피(percutaneous/transcutaneous), 비강, 인두 또는 흡입 투여와 같은 기타 다른 투여 유형에 의해 투여될 수 있으며, 바람직한 투여 형태는 특정 경우의 세부 사항에 따라 결정된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 다른 약제학적 활성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0329] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 의약은 보통 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약 0.5 내지 약 90 중량% 함유하며, 화학식 I의 활성 성분 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 용량 단위 당 일반적으로 약 0.1 mg 내지 약 1 g, 구체적으로는 약 0.2 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 약 1 mg 내지 약 300 mg이다. 약제학적 조성물의 종류 및 특정 경우의 기타 세부사항에 따라, 상기 용량은 제시된 양과 다를 수 있다. 약제학적 조성물 및 의약의 제조는 전적으로 공지되어 있고 당업자에 친숙한 방식으로 수행될 수 있다. 이를 위해, 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 고체 또는 액체 비히클 및/또는 부형제와 함께 혼합하고, 원한다면 또한 1종 이상의 다른 약제학적 활성 화합물과 조합하여, 복용 및 투여에 적합한 형태로 만든 후, 이를 인간용 약제 또는 수의과용 약제로 사용할 수 있다.

[0330] 희석제 또는 용매 또는 벌크제로 간주될 수도 있는 비히클, 및 부형제로서, 화학식 I의 화합물과 바람직하지 않은 방식으로 반응하지 않는 적합한 유기 및 무기 성분을 사용할 수 있다. 약제학적 조성물 및 의약에 함유될 수 있는 부형제 또는 첨가제 유형의 예로, 윤활제, 방부제, 겔 형성제, 증점제, 안정제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 분산제, 소포제, 염, 버퍼 물질, 착색제, 방향제 및 항산화제를 언급할 수 있다. 비히클 및 부형제의 예로는 물, 생리 식염수, 식물유(예를 들어, 해바라기유), 동물유(예를 들어, 어류의 간유), 왁스, 알콜(예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 1,2-프로판디올, 글리세롤, 폴리올, 폴리에틸렌 글리콜), 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 고무, 셀룰로오스, 탄수화물(예를 들어, 글루코오스, 락토오스 또는 옥수수 전분과 같은 전분), 탄산마그네슘, 인산칼륨, 염화나트륨, 스테아르산 및 이의 염(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트), 활석, 라놀린, 페트롤륨 젤리, 또는 이들의 혼합물(예를 들어, 염수 또는 물과 1종 이상의 유기 용매의 혼합물, 예를 들어, 물과 알콜의 혼합물)이 있다.

[0331] 경구 및 직장용 용도를 위해, 예를 들어, 정제, 코팅된 정제, 당이 코팅된 정제, 과립제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐제, 좌제, 용액(유성, 알콜성 또는 수성 용액 포함), 또는 드롭제, 추가로 현탁액 또는 에멀전과 같은 약제학적 형태를 사용할 수 있다. 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 비경구 사용을 위해, 용액, 가령, 수용액과 같은 약제학적 형태를 사용할 수 있다. 국소적 용도를 위해, 연고, 크림, 페이스트, 로션, 겔, 스프레이, 발포제, 에어로졸, 용액 또는 분말과 같은 약제학적 형태를 사용할 수 있다. 가령 에어로졸 및 스프레이와 같은 약제학적 제제는 에탄올 또는 물, 또는 이러한 용매들의 혼합물과 같이 약제학적으로 허용되는 용매 속에 활성 성분이 포함된 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함할 수 있다. 상기 제제는 또한 계면활성제, 유화제 및 안정제와 같은 다른 약제학적 부형제, 및 추진제 가스를 포함할 수 있다. 이러한 약제학적 형태는 대개 활성 성분을 약 0.1 내지 약 10 중량%, 구체적으로는 약 0.3 내지 약 3 중량%의 농도로 포함한다.

[0332] 통상적으로, 화학식 I의 화합물의 투여량 및 횟수는 특정 경우의 상황에 따라 결정되며, 통상적 규칙 및 절차에 따라 의사가 조절한다. 이는, 예를 들어, 투여되는 화학식 I의 화합물 및 이의 효능 및 작용의 지속시간, 개별 증상의 특성 및 중증도, 치료받는 인간 또는 동물의 성별, 연령, 체중 및 개별 반응성, 치료가 급성 또는 만성 또는 예방용인지에 따라, 또는 화학식 I의 화합물 이외에 추가의 약제학적 활성 화합물이 투여되는지의 여부에 따라 결정된다. 대개, 체중이 약 75 kg인 성인에게 투여되는 경우, (각각의 경우 체중 1 kg당 mg 단위로) 매일 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 용량, 구체적으로 약 1 mg 내지 약 10 mg이면 충분하다. 1일 용량은 단일 용량의 형태로 투여되거나, 다수의 개별 용량으로, 예를 들어, 2회, 3회 또는 4회 개별 용량으로 분할가능하다. 투여는 또한, 예를 들어, 연속 주사 또는 주입에 의해 연속적으로 수행될 수 있다. 특정 경우에서의 개별적 행태에 따라, 제시된 투여량보다 많이 또는 적게 투여하는 것이 필요할 수 있다.

[0333] 인간 의약 및 수의과용 의약에서의 약제학적 활성 화합물로서 외에도, 화학식 I의 화합물을 또한 생화학적 연구의 보조물로서 또는 과학적 도구로서 또는 진단, 예를 들어, NCX의 억제제가 의도되는 경우 생물학적 샘플의 시험 관내 진단 목적으로 사용할 수도 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 염을 또한 추가의 약제학적 활성 물질을 위한 중간체로서 사용할 수도 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0334] 하기 실시예들은 본 발명을 예시한다.

[0335] 염기성 그룹을 함유하는 실시예 화합물을 역상(RP) 컬럼 물질 상에서 분취용 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정제하고, 종래와 같이 용리제가 물과 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴과의 구배 혼합물인 경우, 이들은 증발 또는 동결건조 조건과 같은 후처리의 세부사항에 따라, 트리플루오로아세트산과의 산 부가염 형태로 부분적으로 수득된다. 실시예 화합물명 및 구조적 화학식에서는, 이들 함유된 트리플루오로아세트산을 명시하지 않았다.

[0336] 제조되는 화합물은 일반적으로 복합 분석적 HPLC/MS 물성확인(LC/MS)을 통해 얻어지는 분광분석 데이터 및 크로마토그래피 데이터, 특히 질량 스펙트럼(MS) 및 HPLC 체류 시간(Rt; 분), 및/또는 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼으로 확인된다. 달리 명시하지 않는 한, ¹H-NMR 스펙트럼은 298K에서 D₆-DMSO를 용매로 하여 500 MHz에서 기록하였다. NMR 물성확인에서는, 화학적 이동 δ (ppm), 수소 원자(H)의 수 및 그래프로 도시된 스펙트럼으로부터 결정되는 바와 같은 피크의 다중항(s: 일중항, d: 이중항, dd: 이중항의 이중항, t: 삼중항, m: 다중항, br:broad)이 제공된다. MS x특성 분석에서는, 일반적으로 사용되는 이온화 방법에 따라 형성되는, 분자 이온 [M], 예를 들어, [M⁺], 또는 관련 이온, 예를 들어, 이온 [M+1], 예를 들어, [(M+1)⁺], 즉, 양성자화된 분자 이온[(M+H)⁺](MH⁺), 또는 이온[M-1], 예를 들어, [(M-1)⁻], 즉, 탈양성자화된 분자 이온[(M-H)⁻]의 피크의 질량 수(m/z)가 제공된다. 일반적으로, 이온화 방법은 전기분무 이온화(ESI⁺)이다. HPLC 검출을 위한 자외선 파장은 보통 220 nm였다. 이용된 LC/MS 방법의 세부 사항은 다음과 같다. "ACN"은 아세토니트릴을 의미하고, "TFA"는 트리플루오로아세트산을 의미하며, "FA"는 포름산을 의미한다.

[0337] 방법 A

[0338] 컬럼: Waters XBridge C18, 3.5 μm, 3x100 mm; 온도: 55°C; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA(트리플루오로아세트산); 용리제 B: ACN (아세토니트릴) + 0.05% TFA; 유량: 1 ml/min; 구배: 5분 이내에 5% B 내지 95% B.

[0339] 방법 B

[0340] 컬럼: WatersXBridge C18, 2.5 μm, 4.6x50 mm; 온도: 50°C; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 용리제 B: ACN + 0.05% TFA; 유량: 1.7 ml/min; 구배: 0.2분 동안 5% B, 이어서 2.2분 내에 95% B까지, 이어서 1.1분 동안 95% B, 이어서 0.1분 이내에 5% B까지, 이어서 0.9분 동안 5% B.

[0341] 방법 C

[0342] 컬럼: Atlantis T3 C18, 3 μm, 3x100 mm; 온도: 55°C; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 용리제 B: ACN + 0.05% TFA; 유량: 1 ml/min; 구배: 5분 이내에 5% B 내지 95% B.

[0343] 방법 D

[0344] 컬럼: Acquity BEH C18, 1.7 μm, 2.1x50 mm; 온도: 40°C; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 용리제 B: ACN + 0.035%

TFA; 유량: 1.0 ml/min; 구배: 1.6분 이내에 2% B 내지 100 % B, 이어서 0.5분 이내에 100% B, 이어서 0.4분 이내에 2% B까지, 이어서 0.5분 동안 2% B.

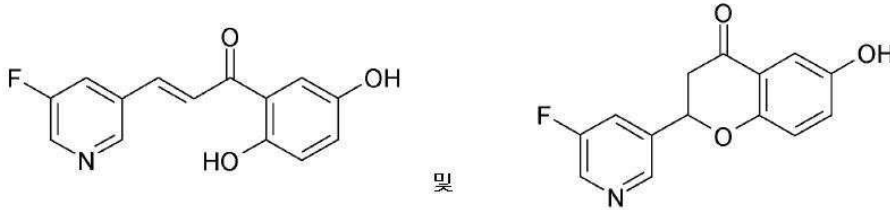
- [0345] 방법 E
- [0346] 컬럼: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 1.6 μ m, 2x50 mm; 온도: 50°C; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 용리제 B: ACN+ 0.05% TFA; 유량: 2.0 ml/min; 구배: 0.2분 동안 2 % B, 이어서 2.2분 이내에 98% B까지, 이어서 0.8분 동안 98% B, 이어서 0.1분 이내에 2% B까지, 이어서 0.7분 동안 2% B.
- [0347] 방법 F
- [0348] 컬럼: Kromasil C18, 3.5 μ m, 2x50 mm; 온도: 40°C; 용리제 A; 5 mM 아세트산암모늄 수용액 + 3% ACN; 용리제 B: ACN; 유량: 0.8 ml/min; 구배: 5.5분 이내에 0% B 내지 100% B, 1.5분 동안 100% B, 이어서 0.1분 이내에 0% B, 이어서 2.9분 동안 0% B.
- [0349] 방법 G
- [0350] 컬럼: YMC-Pack Jsphere H80, 4 μ M, 2.1x33 mm; 온도: 실온; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 용리제 B: ACN + 0.05% TFA; 유량: 1 ml/min; 구배: 1.0분 동안 2% B, 이어서 4분 이내에 95% B까지, 이어서 1.25분 동안 95% B.
- [0351] 방법 H
- [0352] 컬럼: Waters UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 온도: 55°C; 용리제 A: 물 + 0.1% FA; 용리제 B: ACN + 0.08% FA; 유량: 0.9 ml/min; 구배: 1.1분 이내에 5% B 내지 95% B, 이어서 0.6분 동안 95% B, 이어서 0.1분 이내에 5% B까지, 이어서 0.2분 동안 5% B.
- [0353] 방법 I
- [0354] 컬럼: Waters BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 온도: 50°C; 용리제 A: 물 + 0.1% FA; 용리제 B: ACN + 0.1% FA; 유량: 0.8 ml/min; 구배: 0.05분 이내에 5% B 내지 6% B, 이어서 2.5분 이내에 100% B까지.
- [0355] 방법 J
- [0356] 컬럼: Waters XBridge C18, 2.5 μ m, 4.6x50 mm; 온도: 45°C; 용리제 A: 물 + 0.1% FA; 용리제 B: ACN + 0.1% FA; 유량: 1.3 ml/min; 구배: 3.5분 이내에 3% B 내지 60% B, 이어서 0.5분 이내에 98% B까지, 이어서 1분 동안 98% B, 이어서 0.2분 이내에 3% B까지, 이어서 1.3분 동안 3% B.
- [0357] 방법 K
- [0358] 컬럼: Waters UPLC BEH C18 2, 1.7 μ m, 1x50 mm; 온도: 55°C; 용리제 A: 물 + 0.05% FA; 용리제 B: ACN + 0.035% FA; 유량: 0.9 ml/min; 구배: 1.1분 이내에 5% B 내지 95% B, 이어서 0.6분 동안 95% B, 이어서 0.1분 이내에 5% B까지, 이어서 0.2분 동안 5% B.
- [0359] 방법 L
- [0360] 컬럼: YMC-Pack Jsphere H80, 4 μ m, 2.1x33 mm; 온도: 실온; 용리제 A: 물 + 0.05% TFA; 유량: 1 ml/min; 용리제 B: 메탄올 + 0.05% TFA; 구배: 1분 동안 2% B, 이어서 4분 이내에 95% B까지, 이어서 1.25분 동안 95% B.
- [0361] 방법 M
- [0362] 컬럼: Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 온도: 40°C; 용리제 A: 물 + 0.05% FA; 용리제 B: ACN + 0.035% FA; 유량: 1.0 ml/min; 구배: 1.6분 이내에 2% B 내지 100 % B, 이어서 0.5분 동안 100% B, 이어서 0.4분 이내에 2% B까지, 이어서 0.5분 동안 2% B.
- [0363] 방법 N
- [0364] 컬럼: Waters UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 온도: 55°C; 용리제 A: 물 + 0.05% FA; 용리제 B: ACN + 0.035% FA; 유량: 0.9 ml/min; 구배: 1.1분 이내에 5% B 내지 95% B, 이어서 0.6분 동안 95% B, 이어서 0.2분 이내에 5% B까지; 이어서 0.1분 이내에 5% B.
- [0365] 방법 O
- [0366] 컬럼: Waters BEH Shield RP18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm; 온도: 50°C; 용리제 A: 물 + 0.1% FA; 용리제 B: ACN +

0.1 % FA; 유량: 0.8 ml/min; 구배: 0.05분 이내에 5% B 내지 6% B, 이어서 2.45분 이내에 100% B까지.

[0367] 예시적인 합성 실시예들

[0368] 실시예 A

[0369] (E)-1-(2,5-디하이드록시-페닐)-3-(5-플루오로-피리딘-3-일)-프로페논 및 2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-6-하이드록시-크로만-4-온



[0370]

[0371] 2,5-디하이드록시-아세트페논(3.4 g, 22.4 mmol), 5-플루오로-피리딘-3-카르보알데하이드(3.1 g, 24.6 mmol, 1.1 eq) 및 아세트산암모늄(2.2 g, 29.1 mmol, 1.3 eq)을 아세트산(100%, 70 ml) 중에 현탁시키고, 8시간 동안 환류 가열하였다. 용액이 실온에 이르도록 두었다. 그 결과로 얻은 현탁액의 부피가 감압 하에 절반으로 감소되었다. 혼합물을 얼음물에 붓고, 탄산나트륨을 사용하여 조심스럽게 중화시켰다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 세정하고, 잔류 침전물을 여과시켰다. 고형물 (E)-1-(2,5-디하이드록시-페닐)-3-(5-플루오로-피리딘-3-일)-프로페논(2.4 g, 42%)을 갈색 고형물 형태로 수득하였으며, 추가 정제 없이 폐환에 사용하였다. 남은 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 모은 후 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 용매를 제거한 후, 그 결과로 얻은 고형물을 약간의 디클로로메탄에 용해시켰다. 2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-6-하이드록시-크로만-4-온을 갈색 고형물(2.3 g, 39%)로 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0372] (E)-1-(2,5-디하이드록시-페닐)-3-(5-플루오로-피리딘-3-일)-프로페논 (2.4 g, 9.3 mmol)을 메탄올(55 ml)에 현탁시키고, 여기에 불화칼륨(2.7 g, 46.3 mmol, 5 eq) 및 디이소프로필에틸아민(1.2 g, 9.3 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 8시간 동안 환류 가열한 후, 실온에 이르도록 두었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 결과로 얻은 잔여물을 물 중에 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 혼합물을 여과시키고, 층들을 분리하였다. 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였고, 그 결과로 얻은 고형물을 약간의 디클로로메탄에 용해시켰다. 2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-6-하이드록시-크로만-4-온을 갈색 고형물(2.1 g, 88%)로 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0373] 상기 기술된 절차에 따라, 하기 크로마논들을 또한 합성하였다:

[0374] 2-(6-클로로-피리딘-3-일)-6-하이드록시-크로만-4-온

[0375] 6-하이드록시-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-크로만-4-온

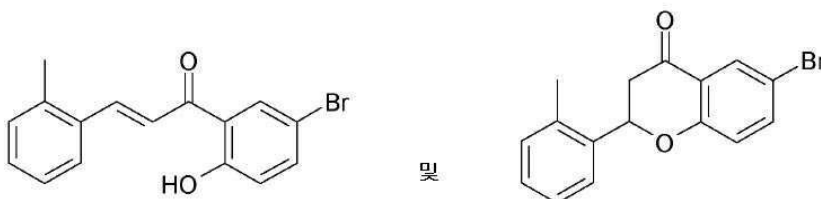
[0376] 6-하이드록시-3-메틸-2-페닐-크로만-4-온

[0377] 2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-하이드록시-크로만-4-온

[0378] 6-하이드록시-3-메틸-2-페닐-크로만-4-온

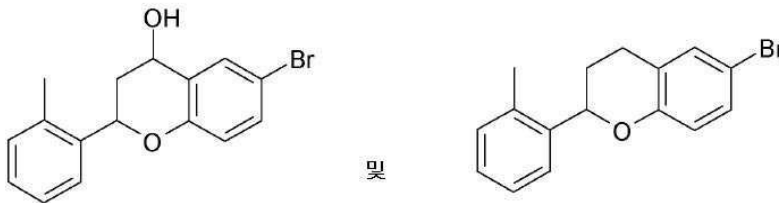
[0379] 실시예 B

[0380] (E)-1-(5-브로모-2-하이드록시-페닐)-3-o-톨릴-프로페논 및 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온



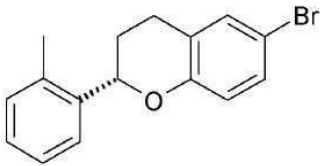
[0381]

- [0382] 에탄올(100 ml) 중의 o-톨릴알데하이드(4.1 g, 33.7 mmol, 1.1 eq) 및 5-브로모-2-하이드록시-아세트페논(6.9 g, 32.1 mmol)의 용액에, 실온에서, 분말형 수산화칼륨(5.2 g, 93 mmol, 5 eq)을 첨가하고, 그 현탁액을 50℃에서 3시간 동안 교반하자, 적색 용액이 형성되었다. 용액이 실온에 이르도록 두고, 얼음 상에 부었다. 수성 혼합물의 pH를 염산 수용액을 사용하여 7 미만으로 조절하였다. 그 결과로 얻은 황색 현탁액을 황색 고형물이 형성될 때까지 교반하고, 침전물을 여과시킨 후, 물로 세정하고, 건조시켰다. 황색 (E)-1-(5-브로모-2-하이드록시-페닐)-3-o-톨릴-프로페논 (9.6 g, 94%)을 추가 정제 없이 폐환에 사용하였다.
- [0383] 에탄올(130 ml) 중의 (E)-1-(5-브로모-2-하이드록시-페닐)-3-o-톨릴-프로페논(9.6 g, 30.3 mmol)의 용액에, 고농도 염산 수용액(1.5 ml)을 첨가하였다. 용액을 5시간 동안 환류 가열하였다. 그런 후에, 용액을 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 결과로 얻은 적색 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온(9.5 g, 100%)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0384] 상기 기술된 절차에 따라, 하기 크로만온들을 또한 합성하였다:
- [0385] 2-(3-플루오로-페닐)-6-하이드록시-크로만-4-온
- [0386] 6-브로모-2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-4-온
- [0387] 6-브로모-2-(2-에틸-페닐)-크로만-4-온
- [0388] 6-하이드록시-2-티오펜-3-일-크로만-4-온
- [0389] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-6-하이드록시-크로만-4-온
- [0390] 6-브로모-2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-4-온
- [0391] 6-하이드록시-2-(4-메탄설폰닐-페닐)-크로만-4-온
- [0392] 6-브로모-2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-4-온
- [0393] 6-하이드록시-2-피리딘-3-일-크로만-4-온
- [0394] 실시예 C
- [0395] 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온 및 6-브로모-2-o-톨릴-크로만



- [0396]
- [0397] 테트라하이드로푸란(100 ml) 중의 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온(11.0 g, 34.7 mmol)의 용액에, 실온에서, 보란 테트라하이드로푸란 부가물(adduct) 용액(테트라하이드로푸란 중 1M, 86.7 ml, 2.5 eq)을 적가하였다. 용액을 1시간 동안 환류 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물과 1N 염산 수용액의 혼합물을 조심스럽게 첨가하였다. 수용액층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 모은 후 물로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온을 황색 오일(11.1 g, 100%) 형태로 수득하고, 추가 정제 없이 크로만으로의 환원 반응에 사용하였다.
- [0398] 디클로로메탄(130 ml) 중의 6-브로모-2-o-톨릴-크로만-4-온(11.9 g, 37.3 mmol)의 용액에, 0℃에서, 트리에틸 실란(29.6 g, 255 mmol, 6.8 eq) 및 트리플루오로아세트산(75 ml, 27 eq)을 첨가하였다. 용액을 2.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하자, 잔류물이 물과 에틸 아세테이트 사이에 분리되었다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 모은 후, 물 및 탄산수소나트륨 포화수용액으로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제시켰다(실리카 겔; 에틸 아세테이트/헵탄 구매). 얻은 황색 오일(7.10 g, 63%)로서 6-브로모-2-o-톨릴-크로만을 수득하였다.
- [0399] 상기 기술된 절차에 따라, 하기 크로만 유도체들을 또한 합성하였다:

- [0400] 2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-올
- [0401] 6-브로모-2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만
- [0402] 6-브로모-2-(2-에틸-페닐)-크로만
- [0403] 2-(6-메틸-피리딘-3-일)-크로만-6-올
- [0404] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-크로만-6-올
- [0405] 6-브로모-2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-올
- [0406] 6-브로모-2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만
- [0407] 2-(6-클로로-피리딘-3-일)-크로만-6-올
- [0408] 2-피리딘-3-일-크로만-6-올
- [0409] 2-티오펜-3-일-크로만-6-올
- [0410] 2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-올
- [0411] 7-메틸-2-오-톨릴-크로만-6-올
- [0412] 2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-올
- [0413] 3-메틸-2-페닐-크로만-6-올
- [0414] 실시예 D
- (S)-6-브로모-2-오-톨릴-크로만



- [0415]
- [0416] a) 3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-오-톨릴-프로판-1-온
- [0417] 수소화나트륨(오일 중 60%, 2.1 g, 52 mmol) 및 메틸 3-옥소-3-오-톨릴프로파노에이트(10 g, 52 mmol)를 테트라하이드로푸란에 현탁시키고, 여기에 4-브로모-2-(브로모메틸)-1-플루오로-벤젠(15.3 g, 57 mmol)을 첨가하였다. 완전히 전환된 후, 혼합물을 얼음 및 염화암모늄 포화 용액으로 급냉시키고, n-헵탄으로 추출하였다. 유기층을 모은 후, 염화암모늄 포화 용액, 물 및 염수(brine)로 한 번 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 다 건조될 때까지 증발시켰다. 수득된 황색 오일을 25 ml의 아세트산, 25 ml의 고농도 염산 및 20 ml의 1,4-디옥산에 용해하고, LC/MS 분석 결과, 출발 물질이 다 소모되었음이 나타날 때까지, 4시간 동안 환류 하에 가열하였다. 50 ml의 물 및 100 ml의 tert-부틸 메틸 에테르를 첨가하고, 생성물을 추출하였다. 유기층을 모은 후, 포화 염화암모늄 용액, 물 및 염수로 한 번 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 다 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄/에틸 아세테이트 구배)로 정제시켜, 무색 오일로서 11.2 g의 3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-오-톨릴-프로판-1-온을 수득하였다.
- [0418] b) (S)-3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-오-톨릴-프로판-1-올
- [0419] 3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-오-톨릴-프로판-1-온(14 g, 43.6 mmol)을 20 ml의 건조 테트라하이드로푸란으로 희석시키고, 온도를 -30℃ 내지 -25℃에 유지하면서, 100 ml의 건조 테트라하이드로푸란 중의 (-)-B-클로로-다이소피노캄페일-보란((-)-DipCl, 27.96 g, 87.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 6시간이 지났을 때, 출발 물질이 완전히 전환되었음이 LC/MS 분석 결과로 나타났다. 이러한 차가운 혼합물을 10 ml의 메탄올 및 10 g의 탄산수소나트륨으로 급냉시킨 후, 실온에 이르도록 두었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 수득된 황색 오일을 200 ml의 에틸 아세테이트 및 염화암모늄 포화 용액에 용해시켰다. 상들을 분리시킨 후, 유기층을 50 ml의 염수로 한 번 세정한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 45 g의 황색 오일을 수득하였다. 이 오일은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄/에틸 아세테이트 구배)로 정제시켜, 무색 오일로서 11.2 g의 (S)-3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-오-톨릴-프로판-1-올을 수득하였다.

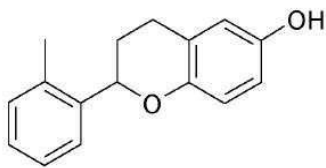
[0420] 거울상이성질체들의 비율 (HPLC; 컬럼: Chiralcel OJ-H, 250 x 4.6 mm; 용리제 헵탄/ 에틸 아세테이트/메탄올 20:1:1): (S):(R) = 99.4:0.6

[0421] c) (S)-6-브로모-2-*o*-톨릴-크로만

[0422] 3-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-*o*-톨릴-프로판-1-올 (10.5 g)을 10 ml의 건조 N-메틸피롤리딘-2-온에 용해시키고, 60°C에서 이 용액을 20 ml의 건조 N-메틸피롤리딘-2-온 중의 수소화나트륨(유중(in oil) 60%, 1.56 g, 39 mmol) 현탁액에 적가하였다. 첨가 단계가 완료되면, 혼합물을 60°C에서 교반하여, 12시간 후에는 출발 물질이 완전히 소모되도록 하였다. 그런 후에는 혼합물을 얼음 및 염화암모늄 포화 용액 상에서 급냉시키고, n-헵탄으로 추출하였다. 유기층을 모은 후, 염화암모늄 포화 용액, 물, 및 염수로 한 번 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에 건조시키고, 증발시켜 12 g의 투명 오일을 수득하였다. 이 오일을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄/에틸 아세테이트 구배)로 정제시켜 무색 오일로서 7.7 g의 (S)-6-브로모-2-*o*-톨릴-크로만을 수득하였다.

[0423] 실시예 E

[0424] 2-*o*-톨릴-크로만-6-올



[0425]

[0426] 테트라하이드로푸란(3 ml) 중의 6-브로모-2-*o*-톨릴-크로만(1 g, 3.3 mmol)의 용액에, -78°C에서, n-부틸리튬(사이클로헥산 중 2.2 M, 1.8 ml, 1.2 eq)을 서서히 첨가하고, 그 혼합물을 -78°C에 30분 동안 유지하였다. 트리소프로필 보레이트(1.9 g, 2.3 ml, 9.9 mmol, 3 eq)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이러한 차가운 용액을 에탄올(1.1 ml), 물(3.0 ml) 및 수소화나트륨 수용액(8 M, 1.6 ml)으로 된 용액에 첨가하였다. 온도를 30°C 미만으로 유지하면서, 상기 용액에 과산화수소(수성 35%, 0.9 ml, 3.1 eq)를 서서히 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 계속 교반하면서, 현탁액을 0°C까지 냉각시키고, 염산 수용액을 사용하여 pH를 7 미만으로 조절하였다. 그 결과로 얻은 용액에, 아황산나트륨(4 ml) 포화 수용액을 첨가하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모은 후, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔; 에틸 아세테이트/헵탄 구배)로 정제시켰다. 얻은 황색 고형물(480 mg, 60%)로서 2-*o*-톨릴-크로만-6-올을 수득하였다.

[0427] 상기 기술된 절차에 따라, 하기 크로만올들을 또한 합성하였다:

[0428] 2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-6-올

[0429] 2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-올(S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-올

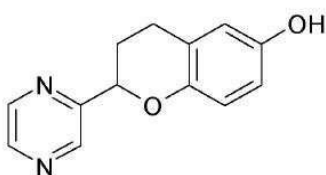
[0430] 2-(4-메탄설포닐-페닐)-크로만-6-올

[0431] 2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-올

[0432] 2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-올

[0433] 실시예 F

[0434] 2-피라진-2-일-크로만-6-올



[0435]

[0436] a) 6-메톡시-크로만-2-온

[0437] 얼음조에서 냉각된 240 ml의 디클로로메탄 중의 5-메톡시-인단-1-온(4.2 g, 25.9 mmol)의 용액에, 탄산수소나트륨(4.35 g, 51.8 mmol)을 첨가하였다. 3-클로로-과벤조산(11.61 g, 51.8 mmol)을 여러 분량으로 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과시키고, 디클로로메탄으로 세정하였다. 여과액을 탄산수소나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 주황색 오일 형태의 6-메톡시-크로만-2-온(3.68 g, 80%)을 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0438] b) 6-메톡시-크로만-2-올

[0439] 300 ml의 디클로로메탄 중의 6-메톡시-크로만-2-온(3.66 g, 20.53 mmol)의 용액을 -70℃까지 냉각시키고, 여기에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 용액(톨루엔 중의 1M 용액 40 ml, 40 mmol)을 적가하였다. 이 용액을 2시간 동안 -70℃에서 교반한 후, 에틸 아세테이트(10 ml)를 첨가하였다. 15분 동안 교반하고 나서, 200 ml의 Rochelle염 포화 용액을 적가하고, 혼합물을 실온까지 승온시켰다. 200 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 이 혼합물을 고속으로 2시간 동안 교반한 후, 다른 용기에 옮겨 따랐다. 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔(사이클로헥산 내 에틸 아세테이트) 상에서 크로마토그래피로 정제시켜, 2.90 g의 백색 결정(78%)을 수득하였다.

[0440] c) 2-(3-하이드록시-3-피라진-2-일-프로필)-4-메톡시-페놀

[0441] 200 ml의 무수 테트라하이드로푸란 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(8.5 ml, 50.4 mmol)의 용액을 -30℃까지 냉각시켰다. 여기에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M 용액 20 ml, 50 mmol)을 적가하고, 그 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. -70℃까지 냉각시킨 다음, 50 ml의 무수 테트라하이드로푸란 중의 피라진(4.0 g, 49.9 mmol)의 용액을 적가하였다. -70℃에 10분 동안 유지시킨 후, 6-메톡시-크로만-2-올(1.8 g, 10.0 mmol)을 첨가하고, -70℃에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 20 ml의 물로 급냉시키고 나서, pH가 5 내지 6에 이를 때까지 염산을 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 미정제 주황색 오일(960 mg)을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0442] d) 2-(6-메톡시-크로만-2-일)-피라진

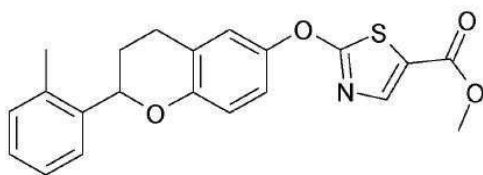
[0443] 20 ml의 테트라하이드로푸란에 용해시킨 2-(3-하이드록시-3-피라진-2-일-프로필)-4-메톡시-페놀(960 mg, 3.69 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.45 g, 5.53 mmol) 혼합물에 디에틸 아조디카복실레이트(0.87 ml, 5.53 mmol)를 실온에서 적가하였다. 1시간 동안 20℃에서 교반하고 나서, 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔(사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트) 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 결정(665 mg, 74%)으로서 2-(6-메톡시-크로만-2-일)-피라진을 수득하였다.

[0444] e) 2-피라진-2-일-크로만-6-올

[0445] 50 ml의 무수 디클로로메탄 중의 2-(6-메톡시-크로만-2-일)-피라진(663 mg, 2.74 mmol)의 용액을 -10℃까지 냉각시키고, 여기에 삼브롬화붕소(디클로로메탄 중 1M 용액 9.6 ml, 9.6 mmol) 용액을 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하고 나서, 1 ml의 삼브롬화붕소 용액을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물을 서서히 첨가하여, 상기 반응 혼합물을 급냉시키고, 10분이 지나면 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화시켰다. 다른 용기에 옮겨 따라 놓고, 디클로로메탄으로 추출한 후, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔(디클로로메탄 중의 메탄올) 상에서 크로마토그래피로 정제처리하고 나서, 황색 분말(625 mg, 100%)로서 2-피라진-2-일-크로만-6-올을 수득하였다.

[0446] 실시예 G

[0447] 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르



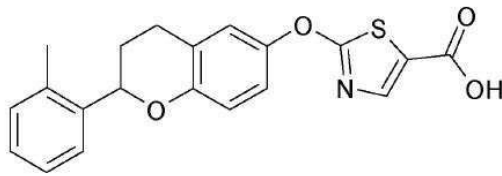
[0448]

[0449] 디메틸포름아미드(30 ml) 중의 2-o-톨릴-크로만-6-올(2.5 g, 10.4 mmol), 메틸 2-클로로-티아졸-5-카복실레이트

(1.9 g, 10.6 mmol, 1.02 eq) 및 탄산칼륨(1.9 g, 1.3 eq) 현탁액을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하였다. 수용액층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 모은 후 물로 세정하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔; 에틸 아세테이트/헵탄 구배)로 정제하였다. 얻은 황색 고형물(3.87 g, 98%)로서 생성물을 수득하였다.

- [0450] 상기 기술된 절차에 따라, 하기 2-(크로만-6-일옥시)-티아졸 유도체들을 또한 합성하였다:
- [0451] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0452] 4-클로로-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0453] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보니트릴
- [0454] 4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0455] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카르브알데하이드
- [0456] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0457] 2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0458] 2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카보니트릴
- [0459] 2-[2-(4-메탄설폰닐-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0460] 4-메틸-2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0461] 2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0462] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0463] 2-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0464] 2-[2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0465] 2-[2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0466] 2-(2-티오펜-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0467] 2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0468] 2-[2-(6-클로로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0469] 2-(2-피라진-2-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0470] 2-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0471] 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보니트릴
- [0472] 2-[2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0473] 2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르
- [0474] 2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0475] 2-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0476] 2-(7-메틸-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0477] 2-(3-메틸-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르
- [0478] 실시예 H

[0479] 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산



[0480]

[0481] 테트라하이드로푸란(5.5 ml) 및 메탄올(1.0 ml) 중의 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸 에스테르(300 mg, 0.8 mmol)의 용액에, 실온에서, 물(1.0 ml)에 용해된 수산화리튬(18.9 mg, 1.0 eq) 용액을 첨가하고, 그 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 그 결과로 얻은 잔류물을 물에 용해시키고, 동결건조시켰다. 수득된 백색의 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 리튬염(수율 100%)을 추가 정제 없이 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 아미드를 형성하는 데에 사용하였다. 유리 산 (free acid)을 제조하기 위해, 조 리튬염을 물에 용해시키고, 그 결과로 얻은 용액을 염산 수용액으로 산성화시켰다. 그 결과로 얻은 현탁액을 여과시키고, 침전물을 물로 세정하였다. 수득된 2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산을 감압 하에 건조시켰다. 이는, 리튬염에 대해 설명한 바와 같이, 추가 정제 없이 사용가능하다.

[0482] 상기 기술된 절차에 따라, 유리 산 또는 이의 리튬염 형태의 하기 2-(크로만-6-일옥시)-티아졸카복실산들을 또한 합성하였다:

- [0483] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0484] 4-클로로-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0485] 4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0486] 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카복실산
- [0487] 2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0488] 2-[2-(4-메탄설포닐-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0489] 4-메틸-2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0490] 2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0491] 2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0492] 2-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0493] 2-[2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0494] 2-[2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0495] 2-(2-티오펜-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0496] 2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0497] 2-[2-(6-클로로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0498] 2-(2-피라진-2-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0499] 2-[2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0500] 2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산
- [0501] 2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산
- [0502] 2-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산
- [0503] 2-(7-메틸-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산

[0504] 2-(3-메틸-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산

[0505] 실시예 J

[0506] 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드

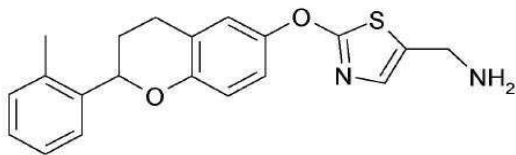


[0507]

[0508] 디메틸포름아미드(2 ml) 중의 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 리튬염(100 mg, 0.27 mmol)의 용액에, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(72 mg, 0.38 mmol, 1.4 eq), 1-하이드록시-벤조트리아졸(51 mg, 0.38 mmol, 1.4 eq) 및 N-메틸모르폴린(68 mg, 0.67 mmol, 2.5 eq)을 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 여기에 에탄올아민(25 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고, 16시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모은 후, 희석된 탄산나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 구배)로 정제하였다. 백색 분말(43 mg, 39%)로서 원하는 화합물을 수득하였다.

[0509] 실시예 K

[0510] [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]아민

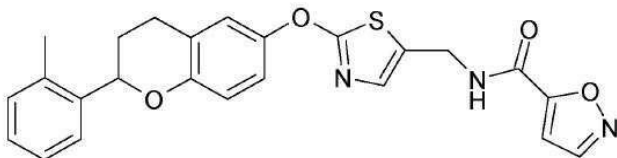


[0511]

[0512] 테트라하이드로푸란(100 ml) 중의 2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보니트릴(2.3 g, 6.6 mmol)의 용액에, 라니 니켈(대략 500 mg)의 수성 현탁액을 첨가하고, 그 결과로 얻은 현탁액을 45°C에서 고속으로 수소 분위기(대기압) 하에 1시간 동안(TLC 제어) 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 구배)로 정제하였다. 옅은 황색 오일(834 mg, 36%)로서 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]아민을 수득하였다.

[0513] 실시예 L

[0514] 이속사졸-5-카복실산 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드



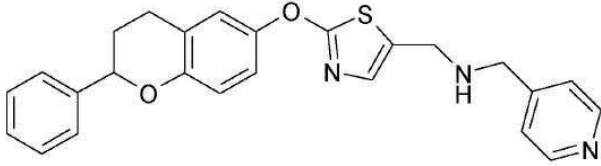
[0515]

[0516] DMF(2 ml) 중의 [2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]아민 (150 mg, 0.43 mmol)의 용액에, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(114 mg, 0.60 mmol, 1.4 eq), 1-하이드록시-벤조트리아졸(81 mg, 0.60 mmol, 1.4 eq), N-메틸모르폴린(107 mg, 1.07 mmol, 2.5 eq) 및 이속사졸-5-카복실산(72 mg, 0.64 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, 수용액층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모은 후, 희석된 탄산나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세

테이트/메탄올 구배)로 정제하였다. 백색 고형물로서 이속사졸-5-카복실산[2-(2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드(112 mg, 59%)를 수득하였다.

[0517] 실시예 M

[0518] [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민

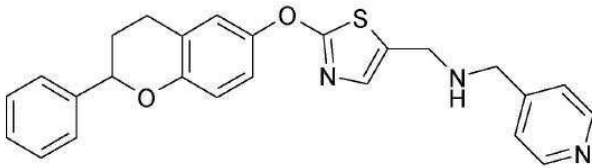


[0519]

[0520] 테트라하이드로푸란(3 ml) 및 아세트산(0.5 ml) 중의 2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카르보알데하이드(54 mg, 0.13 mmol) 및 피리딘-4-일-메틸아민(17 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq)의 현탁액에, 0℃에서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(중합체 결합, 2.19 mM/g, 137 mg, 0.30 mmol, 2.3 eq)을 첨가하고, 그 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 휘발성 성분들을 감압 하에 제거한 후, 남아있는 잔류물을 역상 HPLC(물/아세트니트릴 구배 (+ 0.1% 트리플루오로아세트산))로 정제시켜, 트리플루오로아세트산과의 염 형태로 30 mg(42%)의 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리딘-4-일메틸-아민을 수득하였다.

[0521] 실시예 N

[0522] 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일설폰산[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드

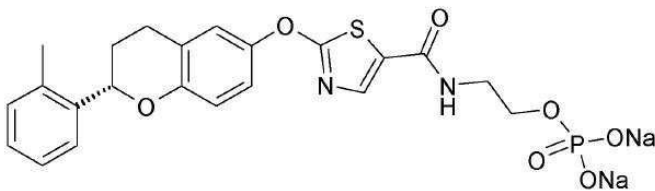


[0523]

[0524] 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일설폰산(0.16 mmol, 1.2 eq) 33 mg을 반응 튜브 내에서 칭량하고 건조 테트라하이드로푸란(1 ml)에 용해시켰다. 건조 테트라하이드로푸란(3 ml) 중의 44 mg의 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]아민(0.13 mmol), 및 30 mg의 트리에틸아민(0.3 mmol, 2.3 eq)을 첨가하고, 튜브를 아르곤으로 플라싱 처리한 후, 스크류 캡을 사용하여 밀폐시키고, 밤새 40℃에서 흔들었다. 0.5 ml의 테트라하이드로푸란에 용해된 0.008 ml의 트리스-(2-아미노에틸)아민을 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 2시간 동안 흔들 다음, 증발시켰다. 잔류물을 디메틸포름아미드/트리플루오로아세트산(19:1)의 혼합물 2 ml에 용해시키고, 여과시킨 후, 분취용 역상 HPLC(물/아세트니트릴 구배 (+ 0.1% 트리플루오로아세트산))로 정제하였다. 백색 고형물(42 mg, 63%)로서 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일설폰산[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드를 수득하였다.

[0525] 실시예 O

[0526] 인산 모노-(2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르 이나트륨 염



[0527]

[0528] a) 인산 디벤질 에스테르 2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸 에스테르

[0529] 디클로로메탄(14 ml) 및 아세트니트릴(14 ml) 중의 2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드(1 g, 2.44 mmol) 및 테트라졸(222 mg, 3.17 mmol, 1.3 eq) 현탁액에, 0℃에서, 디벤질-

N,N-디이소프로필 포포르아미다이트(1.01 g, 2.92 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 그 혼합물을 0°C에서 70분 동안 교반하였다. 그 결과로 얻은 용액에, 3-클로로-과벤조산(65%, 776 mg, 2.92 mmol, 1.2 eq)을 한 분량으로 첨가하고, 0°C에서 10분 동안 고속으로 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 유기층을 탄산수소나트륨 포화 수용액에 이어 염화암모늄 포화 수용액으로 세정하였다. 유기층을 모은 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 무색 오일(1.30 g, 80%)로서 인산 디벤질 에스테르 2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸 에스테르를 수득하였다.

[0530] b) 인산 모노-(2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르 이나트륨 염

[0531] 인산 디벤질 에스테르 2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸 에스테르(1.3 g, 1.95 mmol)를 메탄올(40 ml)에 용해시키고, 여기에 목탄상 팔라듐(10% Pd, 54% 물, 1.3 g)을 첨가하였다. 현탁액을 수소 분위기 하에 고속으로 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 메탄올로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 증발시키고, 그 결과로 얻은 조 생성물을 분취용 역상 HPLC(물/아세트니트릴 구배 (+ 0.1% 트리플루오로아세트산))로 정제하였다. 수득된 인산 모노-(2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르를 물에 현탁시키고, 여기에 2 당량의 0.5N 수산화나트륨 수용액을 첨가시켜 이나트륨 염으로 되도록 전환시켰다. 수득된 수용액을 동결건조시켜, 백색 고형물(460 mg, 44%)로서 인산 모노-(2-([2-((S)-2-*o*-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르 이나트륨 염을 수득하였다.

[0532] 합성 실시예들에서 전술한 절차와 유사하게, 표 1에 열거된 화학식 I의 실시예 화합물들을 제조하였다. 표 1에서, "실시예 번호"는 실시예 화합물의 번호를 의미하고; "LC/MS"는 전술된 LC/MS 방법을 의미하며, 이는 실시예 화합물의 HPLC 및 MS 특성 분석에 이용되었으며; "MS"는 모 화합물의 염의 경우, 즉 유리 산 또는 자유염기의 경우, 질량 스펙트럼에서의 M+1과 같은 분자 이온 또는 관련 이온의 피크의 질량수(단위: amu)를 의미하고; "Rt"는 HPLC 지속 시간(단위: 분)을 의미하며; "NCX;1rv IC₅₀"은 후술되는, 세포 내부로의 Ca²⁺ 유입(역방향 모드)을 억제에 대한 분석에서 측정되는 역방향 모드에서의 NCX1 억제에 대한 IC₅₀값(단위: μM (micromol/liter))을 의미한다.

표 1

화학식 I의 실시예 화합물

실시예 번호	화합물명	LC/MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
1	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1-에틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드	A	461	4.97	0.3
2	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드	B	474.21	2.15	0.3
3	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-에틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미드	C	461.29	5.02	0.4
4	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	B	444.17	2.11	0.3
5	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-메틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미드	B	447.17	2.4	0.4
6	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1-피리딘-4-일-에틸)-아미드	C	458.27	4.02	0.4
7	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [2-(4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드	B	478.14	2.29	0.3
8	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-아미드	C	475.23	4.9	0.8
9	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드	B	458.18	2.13	0.8
10	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드	B	474.14	2.38	0.6
11	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드	D	459	1.13	0.4
12	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드	D	477	1.14	0.2
13	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (1-피리딘-4-일-에틸)-아미드 하이드로클로라이드	D	476	1.14	0.3
14	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드	C	461.33	4.75	0.3
15	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-니코틴아미드 하이드로클로라이드	D	444	1.16	0.1
16	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-2-피리딘-3-일-아세트아미드 하이드로클로라이드	D	458	1.08	0.1
17	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 ([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	D	502	1.2	0.2
18	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	D	462	1.13	0.2
19	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-2-피리딘-2-일-아세트아미드 하이드로클로라이드	D	458	1.09	0.1

[0533]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
20	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	D	492	1.15	0.2
21	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-메틸-피리미딘-4-일메틸)-아미드	C	459.69	4.64	0.1
22	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [(S)-1-(6-메톡시-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	E	502.15	1.86	0.4
23	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-아미드	E	475.17	1.73	0.8
24	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	E	434.12	1.77	0.1
25	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-아미드	E	513.17	1.6	0.4
26	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 메틸-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일메틸)-아미드	E	527.21	1.61	0.3
27	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [(R)-1-(6-메톡시-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	E	502.17	1.86	0.3
28	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일메틸)-아미드	E	529.19	1.57	0.2
29	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-디메틸아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드	E	487.17	1.57	0.1
30	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	F	512	1.21	0.3
31	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [1-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-아미드	G	475.31	3.15	1.0
32	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리미딘-4-일메틸)-아미드	G	445.27	3.4	0.6
33	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일메틸)-아미드	G	473.26	3.54	0.2
34	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-에틸]-아미드	G	476.27	3.82	0.2
35	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일메틸)-아미드	G	484.27	3.27	0.6
36	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	D	444	1.12	0.1
37	2-((R)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	C	444.35	3.89	0.2
38	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-프로필]-아미드	G	490.26	3.95	0.3

[0534]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
39	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드	G	478.21	3.89	0.3
40	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드	H	478.2	1.29	0.4
41	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이미다졸[1,2-a]피리딘-2-일메틸)-아미드	G	483.25	3.05	5.0
42	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-피리딘-4-일메틸)-아미드	H	460.19	1.18	0.2
43	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메 틸]-2-피리딘-4-일-아세트아미드 하이드로클로 라이드	D	458	1.08	0.3
44	N-[2-(2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-니코틴아미드 하이드로클로라 이드	D	462	1.17	0.2
45	N-[2-(2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-2-피리딘-3-일-아세트아미드 하이드로클로라이드	D	476	1.1	0.1
46	N-[2-(2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-2-피리딘-4-일-아세트아미드 하이드로클로라이드	D	476	1.1	0.2
47	피리딘-3-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-아미드 하이드로클로라이드	D	480	1.31	0.1
48	이속사졸-5-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥 시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	C	434.67	5	0.1
49	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아 졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	F	452	4.62	0.1
50	1-메틸-1H-이미다졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로 만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드 하이드 로클로라이드	D	1.3	483	0.2
51	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아 졸-5-카복실산 (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메 틸)-아미드	D	479	1.28	0.2
52	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [(S)-1-(4-사이클로프로필-티아졸-2-일)-에틸]- 아미드	L	504.13	4.75	0.4
53	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [(S)-1-(4-이소프로필-티아졸-2-일)-에틸]-아미 드	L	506.13	4.77	0.7
54	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((S)-1-티아졸-2-일-에틸)-아미드	L	464.1	4.47	0.2
55	2-(5-클로로-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸- 5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로 클로라이드	I	478	1.31	1.2
56	2-[2-(3-플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아 졸-5-카복실산 (2-메틸-피리미딘-4-일메틸)-아 미드 하이드로클로라이드	D	477	1.28	0.2
57	C-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]- 메틸아민	C			0.1

[0535]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
58	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	I	435	0.97	0.6
59	4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	C	458.31	3.99	0.1
60	2-(2-티오펜-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	I	450	1.15	0.1
61	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아미드 하이드로클로라이드	D	458	1.11	0.2
62	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드	D	461	1.29	0.3
63	2-((R)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미드	D	461	1.29	0.6
64	6-메틸-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-니코틴아미드	H	458.42	1.27	1.3
65	3,5-디메틸-이속사졸-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	462.41	1.33	0.2
66	2,5-디메틸-2H-피라졸-3-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	461.44	1.33	0.6
67	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	475.45	1.29	0.3
68	2-클로로-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	478.36	1.36	0.8
69	4-메틸-옥사졸-5-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	448.38	1.31	0.5
70	2-에틸-2H-피라졸-3-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	461.43	1.34	0.3
71	1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	461.43	1.28	0.7
72	1-에틸-1H-피라졸-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	461.42	1.29	0.3
73	2-메틸-티아졸-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	464.35	1.35	0.3
74	2-(3-메틸-피라졸-1-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	461.45	1.3	0.3
75	3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리디닐-4'-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	527.12	1.3	9.8
76	2-메톡시-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	474.41	1.35	5.6

[0536]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
77	2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	476.42	1.31	0.4
78	2,4-디메틸-옥사졸-5-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	462.38	1.31	0.3
79	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	444.38	1.27	0.2
80	3-클로로-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	478.34	1.32	0.2
81	3-플루오로-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	462.37	1.32	1.1
82	2-메틸-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	458.43	1.26	0.4
83	2-모르폴린-4-일-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	529.47	1.31	2.1
84	3-메틸-이속사졸-5-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	448.36	1.33	0.3
85	2-아미노-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	459.4	1.12	10.9
86	2-메틸-2H-피라졸-3-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	447.39	1.32	0.3
87	피리미딘-2-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	445.39	1.27	0.4
88	2-하이드록시-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-이소니코틴아미드	H	460.32	1.23	5.0
89	피리미딘-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	445.4	1.31	0.2
90	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-3-피라졸-1-일-프로피온아미드	H	461.44	1.28	0.6
91	2,6-디메틸-피리미딘-4-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	473.44	1.36	5.3
92	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-2-피라졸-1-일-아세트아미드	H	447.42	1.28	1.1
93	1-에틸-1H-피라졸-3-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	461.44	1.33	0.5
94	3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로피온아미드	H	490.46	1.31	0.9
95	2-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	479.3	1.19	0.6

[0537]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
96	2-[2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-6-일옥시]- 티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	H	502.48	1.12	0.8
97	2-[2-(3-이소프로폭시-페닐)-크로만-6-일옥시]- 티아졸-5-카복실산 [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4- 일)-에틸]-아미드	H	534.35	1.39	1.2
98	4-메틸-2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸 -5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드 로클로라이드	D	458	1.13	0.3
99	부틸-메틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸 -5-일메틸]-아민	J	409.34	4.99	0.7
100	(2R,6S)-2,6-디메틸-4-[2-(2-페닐-크로만-6-일 옥시)-티아졸-5-일메틸]-모르폴린	H	437.34	1.19	1.0
101	이소부틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸- 5-일메틸]-아민	H	395.29	1.16	0.4
102	1-메틸-4-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸- 5-일메틸]-피페라진-2-온	H	436.3	1.26	0.4
103	사이클로프로필-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-아민	H	379.26	1.13	0.2
104	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-5-피롤리딘-1-일메 틸-티아졸	H	393.29	1.13	0.4
105	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸] -(1,2,2-트리메틸-프로필)-아민	H	423.33	1.19	0.8
106	(1-에틸-프로필)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-아민	H	409.3	1.17	0.5
107	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸] -(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민	H	421.24	1.39	0.2
108	3-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메 틸]-3-아자-바이사이클로[3.2.2]노난	H	447.37	1.19	1.4
109	4,4-디플루오로-1-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시) -티아졸-5-일메틸]-피페리딘	H	443.28	1.28	0.7
110	사이클로부틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티 아졸-5-일메틸]-아민	H	393.28	1.14	0.2
111	(3-메틸-이속사졸-5-일)-[2-(2-페닐-크로만-6- 일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	420.26	1.28	0.8
112	(1,1-디메틸-프로필)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥 시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	409.31	1.15	0.3
113	이소프로필-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아 졸-5-일메틸]-아민	H	381.27	1.13	0.3
114	(2-메톡시-에틸)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)- 티아졸-5-일메틸]-아민	H	397.28	1.13	0.2

[0538]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
115	(3-메틸-부틸)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	409.29	1.4	0.6
116	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로필-아민	H	381.25	1.13	0.2
117	4-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-모르폴린	H	409.26	1.14	0.3
118	tert-부틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	395.26	1.13	0.4
119	디메틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	367.23	1.11	0.4
120	사이클로프로필메틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	393.1	1.02	0.3
121	7-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-7-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄	J	419.34	3.76	0.6
122	1-메틸-4-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피페라진	H	422.34	1.14	0.8
123	4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	550.3	1.36	1.1
124	2-메틸-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	550.24	1.35	0.9
125	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	511.29	1.31	9.2
126	2,4-디메틸-티아졸-5-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	514.25	1.34	0.6
127	2,3-디메틸-3H-이미다졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	497.3	1.22	1.1
128	2-메틸-2H-피라졸-3-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	483.26	1.32	0.3
129	1-메틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	483.24	1.29	0.9
130	1-이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	525.31	1.35	0.7
131	3,5-디메틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	497.24	1.27	23.8
132	1-에틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	497.27	1.31	0.3
133	1,5-디메틸-1H-피라졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	497.26	1.3	0.4

[0539]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
134	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]- 피리딘-4-일메틸]-아민	H	430.29	1.1	0.2
135	(5-메틸-피라진2-일메틸)-[2-(2-페닐-크로만-6- 일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	445.32	1.13	0.5
136	[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-에틸]-[2-(2-페닐-크 로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	447.33	1.16	0.5
137	(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-[2-(2-페닐- 크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	447.33	1.12	0.4
138	(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-[2-(2-페닐- 크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	447.33	1.12	0.3
139	(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-[2-(2-페 닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	461.36	1.13	0.5
140	(5-메틸-이속사졸-3-일메틸)-[2-(2-페닐-크로만 -6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	434.3	1.15	0.2
141	(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일메틸)-[2-(2-페닐- 크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	447.33	1.13	0.4
142	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸] -(3-피라졸-1-일-프로필)-아민	H	447.36	1.13	0.3
143	(4,6-디메틸-피리미딘-2-일메틸)-[2-(2-페닐-크 로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	459.35	1.15	0.5
144	(6,7-디하이드로-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘- 3-일메틸)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸 -5-일메틸]-아민	H	491.33	1.11	0.8
145	(2-모르폴린-4-일-피리딘-3-일메틸)-[2-(2-페닐 -크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	J	515.32	3.7	0.9
146	(2-메틸-2H-피라졸-3-일메틸)-[2-(2-페닐-크로 만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	433.32	1.12	0.2
147	(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-[2-(2-페닐- 크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	447.35	1.14	0.3
148	[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-에틸]-[2-(2- 페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	461.36	1.12	0.4
149	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸] -(2-피라졸-1-일-에틸)-아민	H	433.32	1.14	0.3
150	[2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-에틸]-[2-(2-페닐 -크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	461.37	1.17	0.8
151	[2-(4-메틸-티아졸-2-일)-에틸]-[2-(2-페닐-크 로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	464.32	1.16	0.4
152	(3,5-디메틸-이속사졸-4-일메틸)-[2-(2-페닐-크 로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	448.31	1.14	0.3

[0540]

실시예 번호	화합물명	LC/MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
153	[3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-프로필]-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	476.36	1.15	0.5
154	4-([2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-메틸-피리딘-2-올	H	446.3	1.08	0.3
155	4-([2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-메틸-피리딘-2-일아민	H	445.31	1.04	0.4
156	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일메틸-아민	H	470.34	1.15	0.4
157	5-([2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-메틸-피리딘-2-카보니트릴	H	455.3	1.16	0.2
158	이미다조[2,1-b]티아졸-6-일메틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	475.29	1.14	0.3
159	이속사졸-5-일메틸-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	420.28	1.15	0.1
160	(3-메틸-이속사졸-5-일메틸)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	434.3	1.16	0.2
161	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-피리미딘-4-일메틸-아민	H	431.29	1.12	0.3
162	(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일메틸)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	H	515.4	1.13	0.4
163	1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-설폰산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	H	497.3	1.26	0.4
164	2-(3-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	493.26	1.25	0.7
165	2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	464.26	1.25	0.5
166	4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	M	448	1.31	0.3
167	4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	M	492	1.39	0.5
168	4-메틸-2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	C	448.29	5.14	0.2
169	4-메틸-2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아미드 하이드로클로라이드	M	472	1.01	0.3
170	4-메틸-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아미드 하이드로클로라이드	M	472	1.02	0.3
171	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	C	434.27	5.05	0.1

[0541]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
172	2-((R)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	M	434	1.28	0.4
173	2-[2-(3-하이드록시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-에틸]-아미드	H	492.32	1.22	2.3
174	2-[2-(3-하이드록시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	H	460.24	1.07	0.8
175	2-((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	466.16	0.99	0.4
176	2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-에틸]-아미드	H	490.16	1.26	0.4
177	4-클로로-2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	D			0.3
178	4-메틸-2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	D			0.4
179	2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	H	458.07	1.08	0.5
180	(S)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르	H	453.26	1.36	0.2
181	{[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르	H	425.22	1.31	0.2
182	2-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 메틸 에스테르	H	453.25	1.35	0.6
183	(S)-3-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산 메틸 에스테르	H	481.34	1.41	1.2
184	(R)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 메틸 에스테르	H	439.25	1.34	0.4
185	(S)-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르	H	465.11	1.24	0.5
186	(S)-3-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산 에틸 에스테르	H	481.35	1.42	0.7
187	1-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르	H	479.31	1.38	0.6
188	1-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르	H	465.31	1.35	0.6
189	(1R,2S)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로헥산카복실산 에틸 에스테르	H	507.38	1.43	0.6

[0542]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
190	{메틸-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산	H	425.26	1.27	0.9
191	(S)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	425.26	1.28	0.6
192	{[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산	H	411.25	1.25	0.5
193	2-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	439.12	1.18	0.6
194	(R)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	425.12	1.16	0.7
195	1-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로헥탄카복실산	H	465.12	1.21	0.7
196	(S)-3-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	467.17	1.24	0.5
197	(S)-3-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산	H	453.14	1.21	0.6
198	{4-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피페라진-1-일}-아세트산	H	480.16	1.05	1.3
199	1-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로프로판카복실산	H	437.1	1.16	1.0
200	(1R,2S)-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-사이클로헥산카복실산	H	479.16	1.23	0.4
201	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸)-아미드	H	473.26	1.33	0.3
202	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1S,2S)-2-하이드록시-1-하이드록시메틸-프로필)-아미드	H	439.13	1.12	0.2
203	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-2-메틸-프로필)-아미드	H	439.28	1.32	0.4
204	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	397.03	1.14	0.1
205	((S)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메탄올	H	437.27	1.3	0.3
206	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1-사이클로프로필-3-하이드록시-프로필)-아미드	H	451.29	1.32	0.3
207	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1R,2R)-2-하이드록시-사이클로헥실메틸)-아미드	H	465.14	1.25	0.5
208	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1S,2S)-1-하이드록시메틸-2-메틸-부틸)-아미드	H	453.15	1.24	0.4
209	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1R,2R)-1-하이드록시메틸-2-메틸-부틸)-아미드	H	453.29	1.35	0.3

[0543]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
210	이속사졸-5-일메틸-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아민	O	420	1.17	0.1
211	2-(2-티오펜-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	F	484	4.7	0.4
212	2-(2-티오펜-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	F	440	4.45	0.3
213	(4-메틸-피페라진-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메탄올 하이드로클로라이드	F	436	4.4	0.8
214	모르폴린-4-일-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메탄올	F	423	4.57	0.5
215	2-(2- <i>o</i> -톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드	L	492.2	4.7	1.0
216	2-(2- <i>o</i> -톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드	L	479.29	4.35	0.3
217	2-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	O	470	1.83	0.2
218	2-메틸-3-페닐-2-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르	H	529.09	1.31	2.5
219	(S)-3-페닐-2-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르	H	529.08	1.31	4.8
220	(S)-3,3-디메틸-2-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-부티르산 메틸 에스테르	H	481.13	1.3	0.6
221	1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-4-트리플루오로메틸-피롤리딘-3-카복실산 메틸 에스테르	H	533.04	1.27	0.3
222	(1R,2S,5S)-3-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산 메틸 에스테르	H	477.09	1.25	0.9
223	(S)-4,4-디메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르	H	493.25	1.41	1.3
224	4-메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-3-카복실산 메틸 에스테르	H	479.22	1.37	0.3
225	3-메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-3-카복실산 메틸 에스테르	H	479.25	1.37	0.5
226	(2R,3S)-2-하이드록시-5-메틸-3-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-헥산산 메틸 에스테르	H	511.29	1.38	0.7
227	(3S,4S)-5-사이클로헥실-3-하이드록시-4-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-펜탄산 에틸 에스테르	H	579.33	1.46	30%(1)
228	(R)-4-메틸-2-[[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노]-펜탄산 tert-부틸 에스테르	H	523.32	1.48	46%(1)

[0544]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
229	(S)-4-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산 tert-부틸 에스테르	H	523.33	1.48	44%(1)
230	4-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-메틸)-펜탄산 에틸 에스테르	H	509.28	1.44	1.5
231	2,4-디메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산 메틸 에스테르	H	495.27	1.44	1.5
232	2-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	449.21	0.88	1.5
233	2-메틸-3-페닐-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	515.24	1.25	0.8
234	(S)-4,4-디메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산	H	479.21	1.22	1.0
235	4-메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-3-카복실산	H	465.21	1.18	0.5
236	(2R,3S)-2-하이드록시-5-메틸-3-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜산산	H	497.25	1.21	1.6
237	(R)-4-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	467.24	1.24	0.8
238	4-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-메틸)-펜탄산	H	481.26	1.24	0.3
239	3-메틸-1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-피롤리딘-3-카복실산	H	465.21	1.18	2.4
240	(3S,4S)-5-사이클로헥실-3-하이드록시-4-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	551.28	1.27	1.1
241	(S)-4-메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	467.24	1.24	0.6
242	2,4-디메틸-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	481.25	1.26	0.7
243	1-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-4-트리플루오로메틸-피롤리딘-3-카복실산	H	519.19	1.22	0.7
244	(S)-3-페닐-2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	501.23	1.23	0.6
245	{[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르	H	411.28	1.01	0.1
246	{[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노}-아세트산	H	397.19	1.13	0.6
247	2-[2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드	H	497.16	1.26	0.7

[0545]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
248	2-[2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	453.17	1.21	0.8
249	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	398.2	0.95	1.4
250	{[2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르	H	426.19	1.03	1.2
251	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸)-아미드	H	474.25	1.1	1.1
252	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (1-사이클로프로필-3-하이드록시-프로필)-아미드	J	452.22	2.95	3.2
253	2-[2-(5-플루오로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	416.18	1.14	0.6
254	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((3S,4S)-4-메톡시-피롤리딘-3-일)-아미드	H	450.39	1.14	0.4
255	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-아미드	H	434.21	1.14	0.3
256	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1S,2S)-2-아미노-사이클로프로필)-아미드	H	408.2	1.12	0.3
257	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-아미노-사이클로부틸)-아미드	H	422.22	1.13	0.4
258	2-((2-하이드록시-에틸)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-에탄올	H	427.25	1.08	0.2
259	((S)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타놀	J	438.25	2.79	1.8
260	{[2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산	H	412.17	0.95	38% (1)
261	(2S,3S)-3-메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산 메틸 에스테르	H	482.26	1.22	3.1
262	(S)-3-페닐-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르	H	530.27	1.24	0.8
263	(S)-3-메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산 에틸 에스테르	H	482.26	1.22	25.2
264	(S)-3,3-디메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산 메틸 에스테르	J	482.25	3.84	3.1
265	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-아미노-사이클로부틸)-아미드 하이드로클로라이드	H	423.2	0.87	7.3
266	2-([2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-에탄올	H	383.2	1.08	0.1

[0546]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
267	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1S,2S)-2-아미노-사이클로프로필)-아미드 하이드로클로라이드	H	409.17	0.86	0.6
268	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-아미드	H	435.18	0.88	2.5
269	2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((3S,4S)-4-메톡시-피롤리딘-3-일)-아미드 하이드로클로라이드	H	453.19	0.9	2.6
270	(2S,3S)-3-메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-펜탄산	H	468.23	1.12	12.5
271	(S)-3-페닐-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산	H	502.22	1.13	12.1
272	(S)-3-메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산	H	454.21	1.08	15.6
273	(S)-3,3-디메틸-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-부티르산	H	467.89	1.13	10.1
274	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	O	458	96.	0.4
275	(R)-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 메틸 에스테르	H	440.22	1.08	3.1
276	(S)-2-([2-(2-피리딘-3-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노)-프로피온산 에틸 에스테르	H	454.24	1.13	0.4
277	2-[2-(6-클로로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	H	469.13	1.26	2.0
278	2-[2-(6-클로로-피리딘-3-일)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드	H	513.12	1.3	1.3
279	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드	H	468.39	1.13	0.5
280	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (4-이소프로필-페닐)-아미드	H	471.19	1.47	38% (1)
281	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드	H	395.16	1.36	0.6
282	(3,3-디메틸-피페라진-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	450.2	1.13	1.2
283	(3aS,6aS)-헥사하이드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논 하이드로클로라이드	H	448.22	1.01	0.6
284	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((S)-2-아미노-사이클로프로필)-아미드 하이드로클로라이드	H	408.2	1	0.2
285	((3R,4R)-4-메틸-3-메틸아미노-피페리딘-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논 하이드로클로라이드	H	464.26	1.02	0.9

[0547]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
286	(2-디메틸아미노페닐-모르폴린-4-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	J	480.2	3.53	1.5
287	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (피페리딘2-일메틸)-아미드	H	450.22	1.14	0.5
288	[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-피페리딘1-일-메타논	H	421.23	1.27	0.4
289	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (3-아미노-프로필)-아미드	H	454.14	0.98	0.3
290	(2,7-디아자-스피로[4.5]덱-2-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	475.85	1	0.6
291	(2-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	436.21	1.14	0.4
292	(3-아미노-피롤리딘-1-일)-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	422.18	1.11	0.3
293	2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 ((1R,2R,3S,4S)-3-아미노메틸-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-아미드	H	476.25	1.17	1.0
294	{[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르	H	425.1	1.31	0.2
295	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	397.08	1.25	0.4
296	3-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-N-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로피온아미드	H	490.18	1.32	0.4
297	N-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-3-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-프로피온아미드	H	503.21	1.26	1.1
298	((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	423.12	1.26	0.6
299	2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	411.27	1.28	0.4
300	((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-[2-(2-o-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	437.17	1.3	0.2
301	2-[2-(4-메탄설포닐-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	512.15	1.19	6.9
302	2-아미노-N-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	H	396.13	1.12	0.4
303	(S)-2-아미노-N-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로피온아미드	H	410.15	1.14	0.3
304	(S)-2-아미노-3-페닐-N-[2-((S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로피온아미드	H	486.2	1.18	1.9

[0548]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
305	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2,3-디하이드록시-프로필)-아미드	H	427.13	1.23	0.3
306	{[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보 닐]-아미노}-아세트산 tert-부틸 에스테르	H	467.15	1.39	0.5
307	{[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보 닐]-아미노}-아세트산 이소프로필 에스테르	H	453.16	1.37	0.2
308	{[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카보 닐]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르	H	439.13	1.34	0.2
309	2-(2-피라진2-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카 복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	O	436	1.32	4.7
310	2-(2-피라진2-일-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카 복실산 (2-클로로-피리딘-4-일메틸)-아미드	O	480	1.49	2.6
311	2-([2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메 틸]-아미노)-에탄올	J	383.2	3.33	0.1
312	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 비스-(2-하이드록시-에틸)-아미드	H	441.21	1.1	0.1
313	(4-메틸-피페라진-1-일)-[2-(2-페닐-크로만-6- 일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	436.2	1.13	0.4
314	모르폴린-4-일-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티 아졸-5-일]-메타논	H	423.16	1.33	0.1
315	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 사이클로프로필아미드	K	393.3	1.2	0.0
316	[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-피 페리딘1-일-메타논	H	421.18	1.4	0.5
317	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 부틸아미드	H	409.18	1.4	0.1
318	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 이소부틸-아미드	K	409.34	1.25	0.1
319	2-((2-하이드록시-에틸)-[2-(2-페닐-크로만-6- 일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미노)-에탄올	H	427.2	1.12	0.8
320	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 이소프로필아미드	H	395.15	1.37	0.3
321	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드	H	395.22	1.36	0.4
322	2-[2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸- 5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에 틸]-아미드	H	493.23	1.31	1.1
323	2-[2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸- 5-카복실산 [2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-에 틸]-아미드	H	504.24	1.4	0.9

[0549]

실시예 번호	화합물명	LC/ MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
324	2-[2-(2-에틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	462.2	1.38	0.5
325	2-((R)-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	N	411.16	1.15	0.2
326	2-((S)-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	N	411.16	1.15	0.1
327	2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-N-[2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	K	478.21	1.16	0.5
328	2-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-N-[2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아세트아미드	K	493.26	1.13	0.9
329	이속사졸-5-카복실산 [2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드	K	448.2	1.21	0.6
330	2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드	K	409.27	1.25	0.3
331	2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	K	462.2	1.24	5.5
332	4-메틸-2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 프로필아미드	K	423.27	1.27	10.0
333	4-메틸-2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드	H	493.2	1.28	0.6
334	4-메틸-2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	462.18	1.36	0.5
335	4-메틸-2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	425.17	1.3	0.3
336	((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-[4-메틸-2-(2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일]-메타논	H	451.21	1.27	0.6
337	2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	425.15	1.29	7.6
338	2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 디메틸아미드	K	409.21	1.26	8.7
339	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 아미드	H	353.15	1.25	0.4
340	(S)-2-아미노-3-하이드록시-N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-프로피온아미드 하이드로클로라이드	H	426.16	1.09	0.9
341	(S)-피롤리딘-2-카복실산 [2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-아미드 하이드로클로라이드	H	436.19	1.11	0.9
342	2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	429.16	1.27	0.4

[0550]

실시예 번호	화합물명	LC/MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
343	2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 프로필아미드	H	427.2	1.38	0.5
344	2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	H	466.17	1.34	0.8
345	인산 모노-(2-([2-(S)-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카보닐]-아미노)-에틸) 에스테르 디소듐 염	J	491.19	4.36	0.07
346	N-[2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-일메틸]-2-피롤리딘-1-일-아세트아미드 하이드로클로라이드	K	450.24	1	0.17
347	2-[2-(2,6-디메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드	H	488.29	1.07	1.5
348	2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 디메틸아미드	H	413.15	1.35	0.64
349	2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드	H	497.18	1.27	0.20
350	2-(S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	H	397.06	1.26	0.12
351	2-(S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산 프로필아미드	H	395.07	1.38	0.11
352	2-(S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드	K	465.08	1.26	0.21
353	2-(S)-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-4-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	J	434.17	4.77	0.092
354	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-프로필)-아미드	K	411.22	1.14	0.16
355	2-(2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-사이클로펜틸)-아미드	K	437.29	1.17	0.25
356	{2-[2-(5-플루오로-2-메틸-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-일)-(R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메타논	K	455.08	1.29	0.54
357	2-(7-메틸-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	K	425.05	1.33	0.60
358	2-(7-메틸-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	K	462.15	1.24	0.83
359	2-(7-메틸-2-0-톨릴-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-에틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미드	K	487.24	1.25	1.5
360	2-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	K	445.05	1.25	1.8
361	2-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	K	482.06	1.31	9.6

[0551]

실시예 번호	화합물명	LC/MS	MS	Rt	NCX1rv IC ₅₀
362	2-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-에틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미드	K	509.09	1.32	1.5
363	2-(3-메틸-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	K	448.06	1.36	1.9
364	2-(3-메틸-2-페닐-크로만-6-일옥시)-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	K	411.06	1.3	0.96
365	2-[2-(3-플루오로-2-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-에틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미드	K	509.07	1.35	0.55
366	2-[2-(3-플루오로-2-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (이속사졸-5-일메틸)-아미드	J	482.11	4.84	0.18
367	2-[2-(3-플루오로-2-메톡시-페닐)-크로만-6-일옥시]-티아졸-5-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아미드	K	445.04	1.28	0.27

(1) 30 μM에서의 억제율(단위:%): IC₅₀값은 측정되지 않음

[0552]

(1) 30 μM에서의 억제율(단위:%): IC₅₀값은 측정되지 않음

[0553]

실시예 화합물의 예시적인 NMR 데이터

[0554]

실시예 2

[0555]

- [0556] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ (ppm) = 9.29 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.90-3.07 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H).
- [0557] 실시예 14
- [0558] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.72 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H).
- [0559] 실시예 39
- [0560] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 9.20 (t, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.48 (d, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H).
- [0561] 실시예 125
- [0562] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.90 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H).
- [0563] 실시예 134
- [0564] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 9.60-9.25 (br s, 2H), 8.70-8.60 (m, 2H), 7.52-7.30 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H).
- [0565] 실시예 321
- [0566] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.49 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).
- [0567] 실시예 326
- [0568] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 8.52 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H).
- [0569] 실시예 329
- [0570] $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 9.6 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.82-6.95 (m, 1H), 5.20-5.33 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H).
- [0571] 실시예 345
- [0572] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.73 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.33 (dd, 1H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H).
- [0573] 약리적 실시예
- [0574] A) NCX1 억제 활성을 측정하기 위한 분석법
- [0575] 나트륨/칼슘 교환체 NCX1은 세포막을 통해 칼슘 이온과 나트륨 이온을 수송할 수 있다. 이때 수송은 막의 전위와 이온 기울기에 따라 두 방향으로 Ca^{2+} 및 Na^+ 를 교환하는 것이다. "정방향 모드(forward mode)" 또는 "칼슘

외수송 모드(calcium export mode)"로 지칭되는 첫째 방향에서는, Ca^{2+} 가 세포 외부로 수송되고, Na^+ 는 세포 내부로 수송된다. "역방향 모드(reverse mode)" 또는 "칼슘 내수송 모드(calcium import mode)"로 지칭되는 다른 방향에서는, 수송 방향들이 상기와 반대이다. 본 발명의 화합물이 NCX1에 미치는 효과는 인간의 NCX1(유전자 기호 SLC8A1; WO 2009/115238 참조)을 안정적으로 발현하는 CHO 세포에서 측정되었다. 본 분석은 FLIPR 기기(Fluorimetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices사)를 통해 검출되는 칼슘-민감성 형광 염료를 사용하여 세포내 Ca^{2+} 농도를 모니터링하는 것에 기반한다.

[0576] 분석 기법 - 역방향 모드

[0577] 본 분석은 칼슘-민감성 염료 Fluo-4를 사용하여 세포내 Ca^{2+} 농도를 모니터링하는 것에 기반한다. NCX1을 발현하는 CHO 세포에, 에스테라제 활성에 의해 세포내 절단되어 자유 Fluo-4의 하전된 화학종들을 산출하는 아세톡시메틸 에스테르 Fluo-4 AM(Invitrogen사, F14202)을 통해 염료를 채웠다. 테스트 화합물을 사용한 전배향 기간이 지나면, 그라미시딘(Gramicidine)(Sigma사, G5002)을 첨가하였다. 그라미시딘은 세포내 Na^+ 이온의 증가를 중재하는 Na^+ 이온용 이온투과담체이다. 결과적으로, 세포내 Na^+ 이온은 세포의 Ca^{2+} 이온(Ca^{2+} 유입, 역방향 모드)에 맞서 교환된다. Ca^{2+} 이온의 세포내 상승은 FLIPR 기기로 520 nm의 파장에서 Fluo-4의 형광을 측정함으로써 검출하였다.

[0578] 간단히 설명하자면, 역방향 모드 수송 분석을 위해, 96-웰 마이크로플레이트(Corning COSTAR 3904)에 각 웰당 18000개의 세포를 분주하고, 밤새 배지(1X Nut Mix F12(Ham) (Gibco사, 21765-029)에서 10% (v/v) 소태아 혈청(PAA Gold, A15-649); 450 μ g/ml 게네티신(Gibco사, 10131-027))을 배양하였다. 각 웰당 총 부피량 100 μ l의 배지를 사용하였다. FLIPR 분석을 준비하기 위해, 배지를 플레이트에서 제거하고, 각 웰에 100 μ l의 염료 용액(2 μ M Fluo-4 AM; 0.02% (v/v) Pluronic F-127(20%, Invitrogen사, P3000MP); 분석용 완충액(133.8 mM NaCl(Sigma사, S5886) 내 0.1% (v/v) 소 알부민 용액(30% (v/v), Sigma사, A9205); 4.7 mM KCl(Sigma사, P3911); 1.25 mM $MgCl_2$ (Merck사, 1.05833.0250); 3.5 mM $CaCl_2$ (Merck사, 1.02083.0250); 5 mM 글루코오스(Sigma사, G7021); 10 mM HEPES(Sigma사, H4034); 0.01% (v/v) Pluronic F-127(5%, Sigma사, P2443); 2.5 mM 프로베네시드(Probenecid)(Maybridge, SB00915EB); pH 7.4))를 넣었다. 플레이트를 실온에서 80분 동안 어두운 곳에서 배양하였다. 배양 기간이 끝난 후, 염료 용액을 제거하고, 웰을 100 μ l의 분석용 완충액으로 세정하였다. 그런 후에는 다양한 농도의, 분석용 완충액 내 테스트 화합물의 용액 80 μ l를 웰에 넣었다. 플레이트를 45분 동안 16°C에서 배양하였다. 한편, 분석용 완충액(4°C) 내 60 μ M 그라미시딘 용액을 제조하고, 측정이 시작될 때까지 4°C에서 96-웰 마이크로플레이트(96-웰 마이크로플레이트, 폴리프로필렌, U자형 (Greiner Bio-One사, 650201))의 웰들에 보관하였다. 2초 간격으로 형광 모니터링을 240 군데의 측정점에서 수행하였다. 5번째 측정점 이후에는, 40 μ l의 그라미시딘 용액을 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하여, 최종 그라미시딘 농도가 20 μ M가 되도록 하였다. IC_{50} 값을 측정하기 위해, 모든 측정점에 대해 최대 형광값에서 최소 형광값을 뺐다. 테스트 화합물의 효과로 인한 세포로의 Ca^{2+} 유입(역방향 모드) 억제율을 통해 Biost@t Speed 2.0에서 IC_{50} 값 계산을 수행하였다. 본 발명의 화합물을 사용하였을 때 얻어진 결과를 표 1에 제공하였다.

[0579] 분석 기법 - 정방향 모드

[0580] 본 분석은 칼슘 표시제 염료 51-9000177BKa(BD, 640177)와 함께 BD(Becton, Dickinson and Company)의 PBX 칼슘 분석 키트를 사용하여 세포내 Ca^{2+} 농도를 모니터링하는 것에 기반한다. NCX1을 발현하는 CHO 세포에 염료를 채우고, 테스트 화합물을 사용한 전배향 기간이 지나면, 로노마이신(Ionomycin)(Calbiochem사, 407950)을 첨가하였다. 로노마이신은 세포내 Ca^{2+} 이온의 증가를 중재하는 Ca^{2+} 이온용 이온투과담체이다. 결과적으로, 세포내 Ca^{2+} 이온은 세포의 Na^+ 이온(Ca^{2+} 유출, 정방향 모드)에 맞서 교환된다. Ca^{2+} 이온의 세포내 감소는 FLIPR 기기로 520 nm의 파장에서 칼슘 표시제 염료의 형광을 측정함으로써 검출하였다.

[0581] 간단히 설명하자면, 역방향 모드에서와 유사하게, 정방향 모드 수송 분석을 위해, 96-웰 마이크로플레이트(Corning COSTAR 3904)에 각 웰 당 18000개의 세포를 분주하고, 밤새 배지(상기 설명 참조)에서 배양하였다. 각 웰 당 총 부피량 100 μ l의 배지를 사용하였다. FLIPR 분석을 준비하기 위해, 배지를 플레이트에서 제거하고, 세정 단계에서 각 웰에 100 μ l의 분석용 완충액(133.8 mM NaCl(Sigma사, S5886); 4.7 mM KCl(Sigma사, P3911); 1.25 mM $MgCl_2$ (Merck사, 1.05833.0250); 3.5 mM $CaCl_2$ (Merck사, 1.02083.0250); 5 mM 글루코오스

(Sigma사, G7021); 10 mM HEPES(Sigma사, H4034; pH 7.4))를 넣었다. 분석용 완충액을 제거하고, 다양한 농도의, 분석용 완충액 내 테스트 화합물의 용액 100 μ l를 웰에 넣었다. 또한, 각 웰에 100 μ l의 염료 용액(0.09% (v/v) 칼슘 표시제 염료, 9.1% (v/v) 신호 증강제 (PBX 칼슘 분석 키트에서 제공됨); 분석용 완충액 내)을 첨가하였다. 이들 플레이트를 60분 동안 실온 하에 어두운 곳에서 배양시켰다. 한편, (추가로 0.05% 소테아 혈청(상기 설명 참조)을 함유한) 분석용 완충액(4°C) 내 10 μ M 로노마이신 용액을 제조하고, 96-웰 마이크로플레이트(96-웰 마이크로플레이트, 폴리프로필렌, U자형 (Greiner Bio-One사, 650201))의 웰들에 보관하였다. 2초 간격으로 형광 모니터링을 60 군데의 측정점에서 수행하였다. 15번째 측정점 이후에는, 50 μ l의 로노마이신 용액을 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하여, 최종 로노마이신 농도가 2 μ M가 되도록 하였다. IC₅₀값을 측정하기 위해, 5번째 측정점부터 55번째 측정점까지 최대 형광값에서 최소 형광값을 뺀다. 테스트 화합물의 효과로 인한 세포외 부로의 Ca²⁺ 유출(정방향 모드) 억제율을 통해 Biostat Speed 2.0에서 IC₅₀값 계산을 수행하였다. 본 발명의 화합물을 사용하였을 때 얻어진 결과를 표 2에 제공하였다. 표 2에서 "NCX1fw IC₅₀"은 정방향 모드에서의 NCX1 억제에 대한 IC₅₀값(단위: μ M(micromol/liter))을 의미한다.

표 2

정방향 모드에서 실시예 화합물들의 NCX1 억제에 대한 IC₅₀값

실시예 번호	NCX1fw IC ₅₀	실시예 번호	NCX1fw IC ₅₀
2	1.9	243	19%(1)
13	0.9	255	0.6
14	2.2	275	9.9
18	0.6	299	0.6
20	1.2	315	3.3
32	27%(1)	321	1.5
39	1.2	325	26%(1)
58	8.3	326	0.2
59	0.2	327	3.0
103	3.1	329	2.5
125	20%(1)	330	0.35
134	2.6	334	2.1
158	46%(1)	335	0.9
177	0.8	342	0.7
182	8%(1)	343	0.8
189	17%(1)	348	0.8
206	1.6	352	31%(1)
214	4.5	345	3
216	1.9		

(1) 10 μ M에서의 억제율(단위:%): IC₅₀값은 측정되지 않음

[0582]

[0583] B) 심장 수축력에 미치는 영향을 측정하기 위한 생체내 방법

[0584]

체중이 340 내지 370 g 나가는 성인 수컷 Sprague-Dawley 래트들(Harlan Winkelmann, 독일 Brochen 소재)을 펜 토바르비탈(100 mg/kg i.p.)로 마취시키고, 1분 당 60번 숨 쉬는 속도로 1 ml/100 g의 정상 호흡량 조건 하에 산소(40%) 및 실내 공기(60%)의 혼합물로 환기시켰다. 가열 램프를 이용하여 체온을 36.5±0.3°C에 유지시키고, 항문 체온 센서를 통해 모니터링하였다. DC-브릿지-증폭기(PLUGSYS/ADC Type 663; Harvard Apparatus GmbH, 독일 March-Hugstetten 소재)에 연결된 압력 변환기(Combitrans; B. Braun Melsungen AG, 독일 Melsungen 소재)를 사용하여 좌측 경동맥에서 전신 혈압을 측정하였다. 심전도는 Heart-Rate-Module(PLUGSYS/HRM Type 669; Harvard Apparatus GmbH, 독일 March-Hugstetten 소재)에 연결되어 피부 밑에 위치한 전극들을 통해 납(II)으로 측정하였다. 마이크로-팁 카테터(2 French, SPR-320; Millar Instruments, 미국 텍사스주 Houston 소재)를 우측 경동맥을 통해 좌심실 내에 위치시키고, 좌심실압(LVP)과 이완기말압(EDP)을 지속적으로 측정하였다. 혈액학적 데이터는 Notocord 소프트웨어(HEM 버전 3.5)를 사용하여 개인용 컴퓨터로 아날로그 디지털 변환기를 통해 등록하였다. LVP 신호로부터 좌심실 수축력(dp/dt_{max}) 및 이완력(dp/dt_{min})을 산출하였다. 테스트 화합물들을 정맥내 투여하기 위해, 좌측 경정맥을 준비시키고, PP-50 카테터를 삽입하였다. 테스트 화합물을 정맥내 볼루스 주사로 투여하거나, 또는 투입 펌프(Unita; B. Braun Melsungen AG, 독일 Melsungen 소재)를 사용한 정맥내 투입(infusion)으로 투여하였다. 테스트 화합물들을 Glycofurol(75%) 및 Cremophor(25%)의 혼합물에 용해시키고, 그 용액을 증류수(1:4)로 더 희석하였다. 전형적인 실험 방법은 저용량에서 대용량 순으로 여러 용량의 테스트 화합물을 이어서 투여하는 것이다. 약물을 사용한 경우에서 입수된 데이터 대(vs) 용매가 투여된 대조군 실험에

서 입수된 데이터의 통계적 유의도를 2원 ANOVA 테스트(프로그램 Everstat)로 평가하였다. 표 3에서는 실시예 화합물들에 의한 좌심실 수축력 증가(증가율)를 용매가 투여된 대조군 실험과 비교하여 제공하였다.

표 3

실시예 화합물에 의한 좌심실 수축력 증가

실시예 번호	투여 방식	용량 (체중 kg 당 mg)	수축력 증가율 (%)
299	블루스 주사	0.1 mg/kg	36%
		0.3 mg/kg	62%
		1.0 mg/kg	95%
315	블루스 주사	0.1 mg/kg	28%
		0.3 mg/kg	41%
		1.0 mg/kg	64%
326	블루스 주사	0.1 mg/kg	67%
		0.3 mg/kg	105%
		1.0 mg/kg	138%
327	블루스 주사	0.1 mg/kg	9%
		0.3 mg/kg	27%
		1.0 mg/kg	55%
329	블루스 주사	0.1 mg/kg	24%
		0.3 mg/kg	53%
		1.0 mg/kg	101%
330	블루스 주사	0.1 mg/kg	50%
		0.3 mg/kg	86%
		1.0 mg/kg	161%
334	블루스 주사	0.1 mg/kg	19%
		0.3 mg/kg	41%
		1.0 mg/kg	59%
342	블루스 주사	0.1 mg/kg	38%
		0.3 mg/kg	73%
		1.0 mg/kg	146%
343	블루스 주사	0.1 mg/kg	20%
		0.3 mg/kg	25%
		1.0 mg/kg	39%
345	투입	0.03 mg/kg/min	32%
		0.1 mg/kg/min	85%

[0585]