



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월16일  
(11) 등록번호 10-1839365  
(24) 등록일자 2018년03월12일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)<br/>A61P 31/10 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7019234</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년12월19일<br/>심사청구일자 2016년11월25일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년07월19일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0003497</p> <p>(43) 공개일자 2014년01월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/073215</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/084804<br/>국제공개일자 2012년06월28일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>10196201.7 2010년12월21일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>WO2002034752 A1</p> | <p>(73) 특허권자<br/>얀센 파마슈티카 엔.브이.<br/>벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30</p> <p>(72) 발명자<br/>미르포엘 리벤<br/>벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이<br/>매스 루이 질 로게르 마리예<br/>벨기에 베-2000 엔트워프 프린스슈트라트 13 유니버시티 오브 엔트워프<br/>데 비트 켈리<br/>벨기에 베-2170 메르크셈 헨드릭 반 보우터셈슈트라트 15</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인한성</p> |
|--|--|

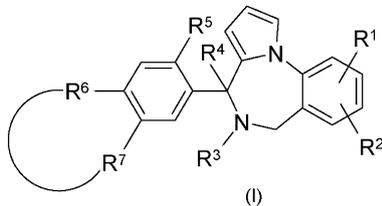
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **바이사이클릭 벤젠 유도체로 치환된 신규 항진균성 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 및 6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀**

**(57) 요약**

본 발명은 각각 화학식 (I)의 바이사이클릭 벤젠 유도체로 치환된 신규 항진균성 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 및 6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀]벤조디아제핀에 관한 것이다:



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 청구범위에 정의된 바와 같다.

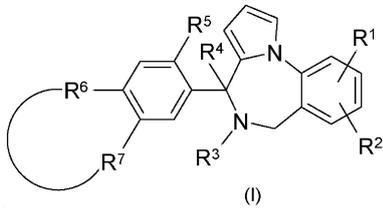
본 발명에 따른 화합물은 주로 피부사상균(dermatophytes) 및 진신성 진균 감염에 대해 활성을 나타낸다. 본 발명은 또한 상기 신규 화합물의 제조 방법, 이 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물 및 이 화합물의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 부가염 또는 용매화물:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;

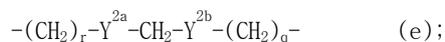
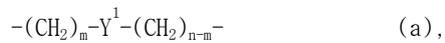
R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이거나;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

Y<sup>1</sup>은 O, NR<sup>8a</sup> 또는 S를 나타내고;

Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 O, NR<sup>8b</sup> 또는 S를 나타내고;

R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

n은 2, 3 또는 4를 나타내고;

s는 3, 4 또는 5를 나타내고;

t는 1, 2 또는 3을 나타내고;

r은 0 또는 1을 나타내고;

q는 0 또는 1을 나타내며;

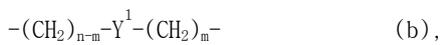
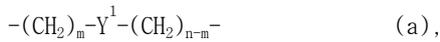
단, r 및 q의 적어도 하나는 1이나;

화합물은 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 또는 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl은 아니다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

Y<sup>1</sup>은 0 또는 NR<sup>8a</sup>를 나타내고;

Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 0 또는 NR<sup>8b</sup>를 나타내고;

R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

n은 2 또는 3을 나타내고;

s는 3 또는 4를 나타내고;

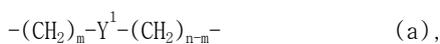
t는 1을 나타내는 화합물.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



여기에서, 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

$Y^1$ 은 0 또는 NH를 나타내고;

$Y^{2a}$ 는 0를 나타내고;

$Y^{2b}$ 는 0 또는 NH를 나타내고;

m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

n은 2 또는 3을 나타내고;

s는 3 또는 4를 나타내고;

t는 1을 나타내는

화합물.

#### 청구항 4

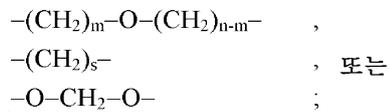
제 1 항에 있어서,

$R^1$ 은 할로이고;

$R^2$ 는 수소이고;

$R^5$ 는 수소이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:



여기에서, 2가 라디칼  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}-$  또는  $-(CH_2)_s-$ 는 경우에 따라 할로 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

2가 라디칼  $-O-CH_2-O-$ 는 할로 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

m은 0 또는 1을 나타내고;

n은 3을 나타내고;

s는 3 또는 4를 나타내는

화합물.

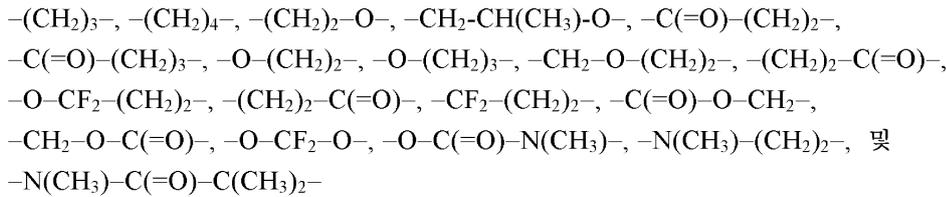
#### 청구항 5

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 은 할로인 화합물.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고: 여기에서, -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은



로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

### 청구항 7

제 1 항에 있어서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 식 -O-CH<sub>2</sub>-O-의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 여기에서 -O-CH<sub>2</sub>-O-는 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 화합물.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 함께 결합을 형성하는 화합물.

### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 화합물이

- 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 7-클로로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 6-(7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀, 또는
- 10-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀, 이들의 입체이성체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 부가염 또는 용매화물인 화합물.

### 청구항 10

약학적으로 허용가능한 담체 및, 활성 성분으로 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 진균 감염의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

### 청구항 11

제10항에 있어서, 진균 감염이 *Candida spp.*; *Aspergillus spp.*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium spp.*; *Trichophyton spp.*; *Fusarium spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus spp.*; *Malassezia furfur*; *Acremonium spp.*; *Paecilomyces*;

*Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffei;* 및 *Blastoschizomyces*로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 진균에 의해 유발된 것인 약학 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는, 진균 감염의 치료 또는 예방용 약제.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 진균 감염이 *Candida spp.; Aspergillus spp.; Cryptococcus neoformans; Sporothrix schenckii; Epidermophyton floccosum; Microsporium spp.; Trichophyton spp.; Fusarium spp.; Rhizomucor spp.; Mucor circinelloides; Rhizopus spp.; Malassezia furfur; Acremonium spp.; Paecilomyces; Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffei;* 및 *Blastoschizomyces*로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 진균에 의해 유발된 것인 약제.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 진균 감염이 *Candida parapsilosis, Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Microsporium spp.,* 및 *Trichophyton spp.*로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 진균에 의해 유발된 것인 약제.

**청구항 15**

제12항에 있어서, 진균 감염이 *Microsporium canis, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus fumigates*로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 진균에 의해 유발된 것인 약제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 주로 피부사상균(dermatophyte) 및 전신성 진균 감염에 대해 활성적인 신규 항진균성 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 및 6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 벤조디아제핀(둘 다 바이사이클릭 벤젠 유도체로 치환됨)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 신규 화합물의 제조 방법, 이 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물 및 이 화합물의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 피부사상균은 동물과 인간에서 피부 질환을 흔히 유발하는 3종 진균 그룹의 공통 명칭이다. 이러한 아나모픽(anamorphic)(무성 또는 불완전 균류) 속에는 마이크로스포럼(*Microsporium*), 에피더모파이톤(*Epidermophyton*) 및 트리코파이톤(*Tri-chophyton*)이 있다. 이 3가지 속에는 약 40종이 있다.

[0003] 피부사상균은 각화된 물질에서 영양분을 얻는 그의 능력 때문에 피부, 모발 및 손톱 감염을 일으킨다. 유기체는 케라틴 조직에 대량 서식하고 대사 부산물에 대한 숙주 반응으로 염증이 유발된다. 이들은 일반적으로 면역적격(immuno-competent) 숙주의 생조직을 침투할 수 없기 때문에 표피의 각질층으로 제한된다. 그러나, 이 유기체는 때로 피하 조직을 침습하여 독창(kerion)을 일으킨다. 침습은 경증에서 심각한 범위에 이르는 숙주 반응을 유도한다. 산 프로테이나제, 엘라스타제, 케라티나제 및 기타 프로테이나제가 독성 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 전신성 진균 감염(SFI)은 흔히 악성 질환을 치료하기 위한 치료적 개입으로 인해 면역이 감소된 환자에게서 가장 일반적으로 발생하는 생명을 위협하는 상태이다. 현대 병원에서 SFI의 수는 꾸준히 증가하고 있으며, SFI에 연루되는 상이한 진균의 수도 많고, 여전히 증가하고 있다. 많은 사례의 침습성 칸디다증 및 아스퍼질러스증에도 불구하고 *Scedosporium apiospermum, Fusarium spp.,* 및 *Zygomycetes, Rhizopus*와 *Mucor spp.* 등의 다른 사상균(mold)으로 인한 감염 발병이 증가되고 있다. 따라서, 이러한 모든 감염들을 아주 잘 치료하는 효과적인 치료제는 매우 광범위한 활성 스펙트럼을 가져야 한다. 지난 수 십년간, 이트라코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸 및 정맥내 또는 리포솜 암포테리신 B가 SFI에 사용되어 왔고, 이러한 약제들은 모두 스펙트럼, 안정성 또는 투

여 용이성과 관련하여 제한성을 가진다. 보다 최근에는 제3 세대 아졸이 연구되어 시장에 소개되면서 중환자실에서 치료방법에 개선이 있었다. 보리코나졸(Vfend™)과 포사코나졸(Noxafil™)은 칸디다증 및 아스퍼질러스증과 같은 생명을 위협하는 침습성 SFI, 및 임상 관련 투약에서 푸사리움(*Fusarium*) 속으로 인한 감염에 대해 유효히 개선된 치료를 나타낸다. 또한, 포사코나졸은 신생 *Zygomycetes spp.*로 인한 감염증에 효능을 나타낸다. 아니둘라핀진(anidulafungin), 카스포핀진(caspofungin) 및 미카핀진(micafungin)과 같은 에키노칸딘(Echinocandin)은 진균 세포벽에서 1,3-β-글루칸 합성의 비경쟁적 저해제이고, *Candida spp.*와 *Aspergillus spp.*에 대해 높은 효능을 나타내지만 *Cryptococcus*, *Fusarium*, 또는 *Zygomycetes spp.* 대해서는 활성이 없다. 모든 항진균제 중에서, 아졸은 여전히 진균의 에르고스테롤 생합성에 필수 효소인 14-α-데메틸라제의 저해를 통해 가장 광범위한 항진균 스펙트럼을 나타내는 특별한 종류의 화합물이다.

[0005] 조갑진균증(Onychomycosis)은 가장 흔한 손톱 질병이며 모든 손톱 기형의 약 절반을 차지한다. 조갑진균증의 유행율은 성인 인구의 약 6 내지 8%에 이른다. 조갑진균증의 원인성 병원균은 피부사상균, 칸디다(*Candida*) 및 비사상균성 균류이다. 피부사상균은 온대성 서구 국가들에서 조갑진균증의 가장 흔한 원인이 되는 진균이지만; 칸디다와 비사상균성 균류는 주로 열대지방과 아열대지방에 연관되어 있다. *Trichophyton rubrum*은 조갑진균증에 연관된 가장 흔한 피부사상균이다. 연관될 수 있는 다른 피부사상균은 *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* 및 *Trichophyton verrucosum*이다. 다른 원인성 병원균은 칸디다와 비사상균성 균류, 특히 균류 세대 *Scytalidium* (또한 *Neoscytalidium*), *Scopulariopsis* 및 *Aspergillus*의 멤버를 포함한다.

[0006] 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀이 문헌[J. Chem. Soc.(C), 2732-2734(1971)]; [J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]; 및 [J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244 (1979)]에 기술되어 있다. 이들 문헌에 기술된 화합물은 모두 4-위치의 페닐 잔기 상에 상이한 치환을 가지며, 더욱이 이 문헌들에서는 생물학적 활성이 보고되지 않았다.

[0007] 아릴(헤테로아릴)-환이 달린 피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀의 신규 합성 경로가 문헌[Org. Biomol. Chem., 8, 3316-3327 (2010)]에 기술되었다.

[0008] 화합물 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀(CAS Registry Number [845288-06-4]) 및 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl(CAS Registry Number [1215546-57-8])을 상업적으로 구입할 수 있으나, 이들 화합물에 대한 용도에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0009] W002/34752호는 새로운 종류의 항진균성 화합물로서 4-치환된 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀을 기재하였다. 그러나, W002/34752호는 페닐 부분상의 4-위치에서 본 발명의 치환 패턴에 대해서는 개시하지 않았다.

[0010] 드뷔 케이.(De Wit K.)의 박사 논문에 항진균성 피롤로벤조디아제핀의 시험관내 및 생체내 균학적 평가 플랫폼 및 활성 프로파일링 수행이 기재되었다 (PhD Thesis; University of Antwerp, Belgium; Faculty of Pharmaceutical, Biomedical 및 Veterinary Sciences; Department of Biomedical Sciences; 2011; 220 p.).

[0011] 본 발명의 항진균성 화합물 또는 본 발명의 일부 화합물은 선행기술에 공지된 화합물과 구조적으로 상이하고, 그에 비해 개선된 효능, 개선된 대사 안정성, 개선된 용해성, 개선된 혈장 결합, hERG 채널 억제 감소, 시토크롬 P450 장애 감소 또는 개선된 생체이용성을 가질 수 있다. 바람직하게, 상기 화합물은 광범위 항진균성 스펙트럼을 갖고, 충분히 높은 치료 효능 및 충분히 낮은 독성 또는 기타 부작용을 유지한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

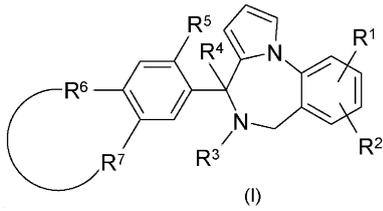
[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 종래기술의 단점 중 적어도 하나를 극복 또는 개선하거나 유용한 대체물을 제공하는 항진균 활성을 갖는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0013] 본 발명에 따라서 본 발명의 화합물이 항진균 화합물로서 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0014] 본 발명은 다음 화학식 (I)의 신규 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화

물에 관한 것이다:



[0015]

상기 식에서,

[0016]

$R^1$ 은 수소, 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시이고;

[0017]

$R^2$ 는 수소 또는 할로이고;

[0018]

$R^3$  및  $R^4$ 는 수소가거나;

[0019]

$R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;

[0020]

$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시이고;

[0021]

$R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:

[0022]

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$  (a),  $-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$  (d),

$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$  (b),  $-(CH_2)_r-Y^{2a}-CH_2-Y^{2b}-(CH_2)_q-$  (e);

$-(CH_2)_s-$  (c),

[0023]

여기에서, 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

[0024]

$Y^1$ 은 O,  $NR^{8a}$  또는 S를 나타내고;

[0025]

$Y^{2a}$  및  $Y^{2b}$ 는 각각 독립적으로 O,  $NR^{8b}$  또는 S를 나타내고;

[0026]

$R^{8a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;

[0027]

$R^{8b}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;

[0028]

m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

[0029]

n은 2, 3 또는 4를 나타내고;

[0030]

s는 3, 4 또는 5를 나타내고;

[0031]

t는 1, 2 또는 3을 나타내고;

[0032]

r은 0 또는 1을 나타내고;

[0033]

q는 0 또는 1을 나타내며;

[0034]

단, r 및 q의 적어도 하나는 1이나;

[0035]

화합물은 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 또는 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl은 아니다.

### 발명의 효과

[0037]

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 이를 포함하는 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

- [0038] 본 화합물은 생체 내 진균(fungi)을 퇴치하기에 유용한 제제이다.
- [0039] 본 발명에 기술된 신규 화합물은 피부사상균으로 인한 감염, 전신성 진균감염 및 조갑진균증의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.
- [0040] 본 발명에 기술된 신규 화합물들은 다음과 같은 다양한 진균에 대해 활성을 나타낼 수 있다: *Candida spp.*, 예를 들어 *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krucei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum spp.*, 예를 들어 *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*; *Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium spp.*, 예를 들어 *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor spp.*, 예를 들어 *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus spp.*, 예를 들어 *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium spp.*; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis spp.*; *Scytalidium*; *Scedosporium spp.*, 예를 들어 *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma spp.*; *Penicillium spp.*; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.
- [0041] 본 화합물의 상기한 약리학적 측면에 비추어 본 발명의 화합물은 의약으로 사용하기에 적합하다.
- [0042] 본 발명은 또한 진균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0043] 본 발명의 화합물 또는 일부 화합물의 이점은 종래기술에 기술된 화합물들과 비교하여 강화된 생체이용율, 개선된 대사 안정성, 개선된 PK 특성, 감소된 hERG 채널 저해, 또는 감소된 사이토크롬 P450 장애에 있다.
- [0044] 이하에 본 발명을 설명하기로 한다. 이후, 본 발명의 상이한 측면들이 더욱 상세히 정의된다. 정의되는 각 측면은 명백히 다르게 특정되지 않으면, 임의의 다른 측면(들)과 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 제시된 임의의 특징은 바람직하거나 유리한 것으로 제시된 임의의 다른 특징(들)과 조합될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0045] 상세한 설명
- [0046] 본 발명의 화합물을 기술하는데 있어서, 달리 언급이 없으면 사용되는 용어들은 다음의 정의에 따르는 것으로 이해하여야 한다.
- [0047] 용어 "치환된"이 본 발명에 사용되는 경우, 이는 달리 언급이 없거나 문맥으로부터 명확치 않으면, "치환된"을 사용한 표현에서 나타낸 원자 또는 라디칼 상의 하나 이상의 수소, 특히 1 내지 4개의 수소, 바람직하게는 1 내지 3개의 수소, 더욱 바람직하게는 1개의 수소가 제시한 그룹으로부터 선택된 것으로 정상 원자가를 넘지 않도록 대체되고, 치환에 의해 화학적으로 안정한 화합물, 즉 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리하고 치료제로 제제화하기에 충분히 확고한 화합물을 의미한다.
- [0048] 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-이 하나 이상의 치환체로 치환되는 경우에는 언제나, 이들 치환체는 탄소 원자에 결합된 임의의 수소 원자로 대체될 수 있다.
- [0049] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 달리 언급이 없거나 문맥으로부터 명확치 않으면, 하나의 그룹 또는 그룹의 일부로서 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도를 총칭한다.
- [0050] 용어 "C<sub>1-4</sub>알킬"은 하나의 그룹 또는 그룹의 일부로서 식 C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>의 하이드로카르빌 라디칼을 가리키고, 여기서 n은 1 내지 4 범위의 수이다. C<sub>1-4</sub>알킬 그룹은 1 내지 4개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬 그룹은 선형 또는 분지형일 수 있으며, 본 원에서 제시된 바와 같이 치환될 수 있다. 탄소 원자 다음에 기입된 아래첨자는 해당 그룹이 포함할 수 있는 탄소 원자의 수를 가리킨다. 따라서, 예를 들어, C<sub>1-4</sub>알킬은 탄소 원자 1 내지 4의 모든 선형, 또는 분지형 알킬 그룹을 포함하며, 즉 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 2-메틸-에틸, 부틸 및 그의 이성체 (예를 들면 n-부

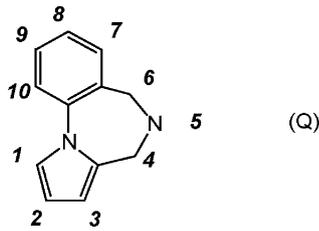
틸, 이소부틸 및 tert-부틸) 등을 포함한다.

[0051] 용어 "C<sub>1-4</sub>알킬옥시"는 하나의 그룹 또는 그룹의 일부로서 식 -OR<sup>a</sup>를 가지는 라디칼을 가리키며, 여기에서 R<sup>a</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 적합한 C<sub>1-4</sub>알킬옥시의 예는 메틸옥시 (또한 메톡시), 에틸옥시 (또한 에톡시), 프로필옥시, 이소프로필옥시, 부틸옥시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시 및 tert-부틸옥시를 포함하나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0052] 본 발명 화합물의 화학명은 Advanced Chemical Development, Inc.의 명명법 소프트웨어(ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006)를 사용하여 Chemical Abstracts Service에 의해 동의된 명명법 규칙에 따라 생성되었다.

[0053] 토토머의 경우, 기술되지 않은 다른 토토머도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 명백하다.

[0054] 삼환식 시스템(tricyclic system)에서 원자는 다음 식 (Q)에 나타낸 바와 같이 넘버링된다:



[0055]

[0056] 화학식 (I)의 화합물 일부와 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물은 하나 이상의 키랄성(chirality) 중심을 포함할 수 있고 입체이성체로 존재할 수 있다.

[0057] 본 원에서 용어 "화학식 (I)의 화합물(들)"이 사용되는 경우 이는 언제나 그의 입체이성체, 및 그의 약학적으로 허용가능한 부가염 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.

[0058] 본 원에서 상기 또는 이후에 용어 "입체이성체", "입체이성체 형태" 또는 "입체화학적 이성체"는 동일한 의미로 사용된다.

[0059] 상기 사용된 용어 "입체이성체 형태"는 화학식 (I) 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성체 형태를 의미한다. 달리 언급이나 제시가 없으면, 화합물의 화학적 표기는 모든 가능한 입체화학적 이성체의 혼합물을 나타낸다.

[0060] "화학식 (I)의 화합물"의 정의는 고유적으로 순수한 입체이성체 또는 2 이상의 입체이성체의 혼합물로서 화학식 (I)의 화합물의 모든 입체이성체를 포함한다. 에난티오머는 서로 포개어질 수 없는 거울상인 입체이성체이다. 에난티오머 쌍의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다. 디아스테레오머(diastereomer)(또는 부분입체이성체)는 에난티오머가 아닌 입체이성체이며, 즉 이들은 거울상으로서 연관되지 않는다. 더욱 특히, 입체적 중심은 R- 또는 S-배열을 가질 수 있다; 2가 사이클릭 (부분) 포화 라디칼상의 치환체는 시스 또는 트랜스 배열로 존재할 수 있다. 이중 결합을 포함하는 화합물은 상기 이중 결합에서 E- 또는 Z-입체화학을 가질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 입체이성체는 본 발명의 범위내에 포함된다. 따라서, 본 발명은 화학적으로 가능하다면 언제나 에난티오머, 디아스테레오머, 라세미이트, E 이성체, Z 이성체, 시스 이성체, 트랜스 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0061] 절대 배열은 Cahn-Ingold-Prelog 시스템에 따라 특정된다. 비대칭 탄소에서의 배열은 R 또는 S로 특정된다. 절대 배열이 알려지지 않은 분리된(resolved) 화합물은 이들이 평면 편광을 회전하는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 표시될 수 있다. 특정 입체이성체가 식별되면, 이것은 상기 입체이성체가 실질적으로 다른 이성체가 없는, 즉 다른 이성체가 50% 미만, 바람직하게 20% 미만, 더욱 바람직하게 10% 미만, 더욱 더 바람직하게 5% 미만, 특히 2% 미만, 가장 바람직하게 1% 미만과 연관된 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물이, 예를 들어 (R)로 특정된 경우, 이것은 이 화합물이 실질적으로 (S) 이성체가 없음을 의미하고; 본 발명의 화합물이, 예를 들어 E로 특정된 경우, 이것은 이 화합물이 실질적으로 Z 이성체가 없음을 의미하며; 본 발명의 화합물이, 예를 들어 시스로 특정된 경우, 이것은 이 화합물이 실질적으로 트랜스 이성체가 없음을 의미한다.

[0062] 화학식 (I)의 화합물의 일부는 또한 그의 토토머 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태가 상기 화학식에 명확히 나타내지 않았어도 본 발명의 범위내에 포함시키고자 한다.

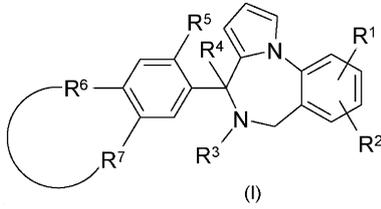
- [0063] 화학식 (I)의 화합물은 본 원에서 단일 토토머 형태로 나타내어졌으며, 상이한 토토머는 서로 등가적이고, 모든 가능한 토토머는 본 발명의 범위내에 포함된다.
- [0064] 치료 용도상, 화학식 (I) 화합물의 염은 상대이온(counterion)이 약학적으로 허용가능한 것들이다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 산과 염기의 염도, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다. 모든 염은, 약학적으로 허용가능한지와 상관없이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0065] 본 원에서 상기 또는 이후에 언급된 약학적으로 허용가능한 산 및 염기 부가염은 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성이며 비독성인 산 및 염기 부가염을 포함하는 것을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 염기 형태를 적절한 산으로 처리하여 편리하게 얻을 수 있다. 적절한 산은, 예를 들어 염산 또는 브롬산 같은 할로겐화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산; 또는 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노-살리실산, 팜산 등의 유기산을 포함한다. 한편, 상기 염 형태는 적절한 염기로 처리하여 자유 염기 형태로 전환할 수 있다.
- [0066] 산 프로톤을 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기로 처리하여 그의 비독성 금속 또는 아민 부가염으로 전환될 수 있다. 적절한 염기염 형태는, 예를 들어 암모늄염, 알칼리 금속염 및 알칼리 토 금속염, 예를 들어 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘염 등, 유기 염기와 염, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 지방족 및 방향족 아민, 예를 들어 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 4중 부틸아민 이성체, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-*n*-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 퀴놀리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린; 벤자틴, *N*-메틸-*D*-글루카민, 하이드라바민 염, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 반대로, 염 형태는 산으로 처리하여 자유 산 형태로 전환할 수 있다.
- [0067] 용매화물이란 용어는 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 수화물, 용매 부가 형태 및, 그의 염을 포함한다. 이러한 형태의 예는, 예를 들어 수화물, 알콜화물 등이다.
- [0068] 후술하는 방법으로 제조된 화학식 (I)의 화합물은 에난티오머의 혼합물 형태, 특히 에난티오머의 라세미 혼합물 형태로 합성되고 공지된 분리방법에 따라 서로 분리될 수 있다. 화학식 (I) 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 방법은 키랄 정지상(chiral stationary phase)을 사용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기한 순수 입체화학적 이성체 형태는 또한 반응이 입체 특이적으로 일어난다면 적절한 출발물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있다. 바람직하게, 특정한 입체이성체가 필요하다면 이 화합물은 입체특이적 제조 방법으로 합성할 수 있다. 이러한 방법에서는 에난티오머적으로 순수한 출발물질을 유리하게 이용한다.
- [0069] 본 원에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 본질적으로 그의 화학 원소의 모든 동위원소 조합을 포함한다. 본 원에 있어서, 화학 원소는, 특히 화학식 (I)에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때 이 원소의 모든 동위원소와 동위원소 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 수소를 언급할 경우,  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  및 그의 혼합물을 지칭한다.
- [0070] 그러므로, 본 발명에 따른 화합물은 본질적으로 하나 이상의 원소의 하나 이상의 동위원소를 갖는 화합물, 및 이들의 혼합물, 예를 들어 소위 방사능 표지된 화합물이라고 불리는 방사성 화합물을 포함하고, 여기에서 하나 이상의 비방사성 원자는 그의 방사성 동위원소 중 하나로 대체된다. "방사능 표지된 화합물"이란, 적어도 하나의 방사성 원자를 함유하는 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 예를 들어, 화합물은 양전자(positron) 또는 감마선 방사 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 방사리간드(radioligand) 결합 기술에 있어서는  $^3\text{H}$  원자 또는  $^{125}\text{I}$  원자가 대체될 선택 원자이다. 이미징에서 가장 통상적으로 사용된 양전자 방사(PET) 방사성 동위원소는  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 이며, 이들은 모두 생성된 가속제이고 각각 20, 100, 2 및 10 분의 반감기를 가진다. 이러한 방사성 동위원소의 반감기는 너무 짧기 때문에 이들의 생산 현장에서 가속제를 갖는 연구소에서 이들을 사용할 수 있을 뿐이므로 그 용도가 제한된다. 이들 중 가장 널리 사용되는 것은  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  및  $^{123}\text{I}$ 이다. 이러한 방사성 동위원소의 취급, 생산, 분리 및 분자 내 결합은 당업자들에게 공지되어 있다.
- [0071] 특히, 방사성 원자는 수소, 탄소, 질소, 황, 산소 및 할로겐의 군에서 선택된다. 특히, 방사성 동위원소는  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  및  $^{82}\text{Br}$ 의 군에서 선택된다.

[0072] 본 명세서와 특허청구범위에서 사용된 단수 형태는 내용이 명백하게 달리 지적하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 예를 들어, "화합물"은 하나의 화합물 또는 하나 이상의 화합물을 의미한다.

[0073] 상술된 용어와 본 명세서에 사용된 다른 용어들은 당업자에게 숙지되어 있다.

[0074] 본 발명의 화합물의 바람직한 특징을 이하에 열거하였다:

[0075] 본 발명은 다음 화학식 (I)의 신규 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다:



[0076] 상기 식에서,  
 [0077]

[0078] R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;

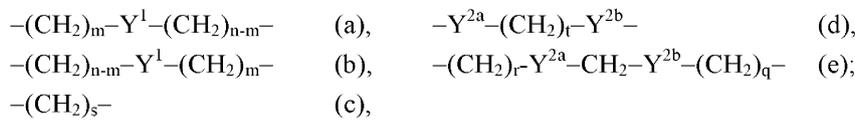
[0079] R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;

[0080] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소가거나;

[0081] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;

[0082] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;

[0083] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



[0085] 여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

[0086] Y<sup>1</sup>은 O, NR<sup>8a</sup> 또는 S를 나타내고;

[0087] Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 O, NR<sup>8b</sup> 또는 S를 나타내고;

[0088] R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

[0089] R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

[0090] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

[0091] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;

[0092] s는 3, 4 또는 5를 나타내고;

[0093] t는 1, 2 또는 3을 나타내고;

[0094] r은 0 또는 1을 나타내고;

[0095] q는 0 또는 1을 나타내되;

- [0096] r 및 q의 적어도 하나는 1이나;
- [0097] 단, 화합물은 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 또는 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl은 아니다.
- [0098] 일 구체예로, 본 발명은
- [0099] R<sup>1</sup>이 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고; 특히 R<sup>1</sup>은 할로이고;
- [0100] R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;
- [0101] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이거나;
- [0102] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;
- [0103] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0104] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:
 

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$	(a),	$-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$	(d),
$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$	(b),	$-(CH_2)_r-Y^{2a}-CH_2-Y^{2b}-(CH_2)_q-$	(e);
$-(CH_2)_s-$	(c),		
- [0105]
- [0106] 여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고,
- [0107] Y<sup>1</sup>은 O, NR<sup>8a</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0108] Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 O, NR<sup>8b</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0109] R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0110] R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0111] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0112] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;
- [0113] s는 3, 4 또는 5를 나타내고;
- [0114] t는 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0115] r은 0 또는 1을 나타내고;
- [0116] q는 0 또는 1을 나타내나;
- [0117] 단, r 및 q의 적어도 하나는 1인 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0118] 일 구체예로, 본 발명은
- [0119] R<sup>1</sup>이 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고; 특히 R<sup>1</sup>은 할로이고;
- [0120] R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;
- [0121] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이거나;
- [0122] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;

- [0123] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0124] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:  

$$\begin{array}{ll} \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Y}^1\text{-(CH}_2\text{)}_{n-m}\text{-} & \text{(a),} \quad \text{-Y}^{2a}\text{-(CH}_2\text{)}_t\text{-Y}^{2b}\text{-} & \text{(d),} \\ \text{-(CH}_2\text{)}_{n-m}\text{-Y}^1\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-} & \text{(b),} \quad \text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-Y}^{2a}\text{-CH}_2\text{-Y}^{2b}\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-} & \text{(e);} \\ \text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-} & \text{(c),} \end{array}$$
- [0125]
- [0126] 여기에서, 식 (a), (b), (c) 또는 (e)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0127] 식 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0128] Y<sup>1</sup>은 0, NR<sup>8a</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0129] Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 0, NR<sup>8b</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0130] R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0131] R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0132] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0133] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;
- [0134] s는 3, 4 또는 5를 나타내고;
- [0135] t는 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0136] r은 0 또는 1을 나타내고;
- [0137] q는 0 또는 1을 나타내나;
- [0138] 단, r 및 q의 적어도 하나는 1인
- [0139] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0140] 일 구체예로, 본 발명은
- [0141] R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0142] R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;
- [0143] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소가거나;
- [0144] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;
- [0145] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0146] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:  

$$\begin{array}{ll} \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Y}^1\text{-(CH}_2\text{)}_{n-m}\text{-} & \text{(a),} \quad \text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-} & \text{(c),} \\ \text{-(CH}_2\text{)}_{n-m}\text{-Y}^1\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-} & \text{(b),} \quad \text{-Y}^{2a}\text{-(CH}_2\text{)}_t\text{-Y}^{2b}\text{-} & \text{(d);} \end{array}$$
- [0147]
- [0148] 여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치

환체로 치환될 수 있고;

- [0149]  $Y^1$ 은 0 또는  $NR^{8a}$ 를 나타내고;
- [0150]  $Y^{2a}$  및  $Y^{2b}$ 는 각각 독립적으로 0 또는  $NR^{8b}$ 를 나타내고;
- [0151]  $R^{8a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고; 특히  $R^{8a}$ 는 수소를 나타내고;
- [0152]  $R^{8b}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고; 특히  $R^{8b}$ 는 수소를 나타내고;
- [0153] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0154] n은 2 또는 3을 나타내고;
- [0155] s는 3 또는 4를 나타내고;
- [0156] t는 1을 나타내는
- [0157] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이나,
- [0158] 단, 화합물은 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 또는 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl은 아니다.
- [0159] 일 구체예로, 본 발명은
- [0160]  $R^1$ 이 수소, 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시이고;
- [0161]  $R^2$ 는 수소 또는 할로이고;
- [0162]  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소가거나;
- [0163]  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;
- [0164]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시이고;
- [0165]  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
 

	$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$	(a),	$-(CH_2)_s-$	(c),
[0166]	$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$	(b),	$-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$	(d);
- [0167] 여기에서, 식 (a), (b) 또는 (c)를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0168] 식 (d)를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0169]  $Y^1$ 은 0 또는  $NR^{8a}$ 를 나타내고;
- [0170]  $Y^{2a}$  및  $Y^{2b}$ 는 각각 독립적으로 0 또는  $NR^{8b}$ 를 나타내고;
- [0171]  $R^{8a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고; 특히  $R^{8a}$ 는 수소를 나타내고;
- [0172]  $R^{8b}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고; 특히  $R^{8b}$ 는 수소를 나타내고;
- [0173] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0174] n은 2 또는 3을 나타내고;

- [0175] s는 3 또는 4를 나타내고;
- [0176] t는 1을 나타내는
- [0177] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0178] 일 구체예로, 본 발명은
- [0179] R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0180] R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고;
- [0181] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이거나;
- [0182] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하고;
- [0183] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시이고;
- [0184] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:
- [0185] 
$$\begin{array}{ll} -(\text{CH}_2)_m-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_{n-m}- & \text{(a),} & -\text{Y}^{2a}-(\text{CH}_2)_r-\text{Y}^{2b}- & \text{(d),} \\ -(\text{CH}_2)_{n-m}-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_m- & \text{(b),} & -(\text{CH}_2)_r-\text{Y}^{2a}-\text{CH}_2-\text{Y}^{2b}-(\text{CH}_2)_q- & \text{(e);} \\ -(\text{CH}_2)_s- & \text{(c),} & & \end{array}$$
- [0186] 여기에서, 식 (a), (b), (c) 또는 (e)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0187] 식 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0188] Y<sup>1</sup>은 O, NR<sup>8a</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0189] Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 O, NR<sup>8b</sup> 또는 S를 나타내고;
- [0190] R<sup>8a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0191] R<sup>8b</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;
- [0192] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0193] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;
- [0194] s는 3, 4 또는 5를 나타내고;
- [0195] t는 1, 2 또는 3을 나타내고;
- [0196] r은 0 또는 1을 나타내고;
- [0197] q는 0 또는 1을 나타내나;
- [0198] 단, r 및 q의 적어도 하나는 1인
- [0199] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0200] 일 구체예로, 본 발명은
- [0201] R<sup>1</sup>이 수소, 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시; 특히 수소, 클로로, 플루오로 또는 메톡시이고;

- [0202]  $R^2$ 는 수소 또는 할로; 특히 수소, 클로로 또는 플루오로이고;
- [0203]  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이거나;
- [0204]  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;
- [0205]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시; 특히 수소, 메톡시 또는 에톡시이고;
- [0206]  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- [0207]  $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$  (a),  $-(CH_2)_s-$  (c),  
 $-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$  (d);
- [0208] 여기에서, 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소; 특히 플루오로, 메틸 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0209]  $Y^1$ 은 0 또는 H를 나타내고;
- [0210]  $Y^{2a}$ 는 0를 나타내고;
- [0211]  $Y^{2b}$ 는 0 또는 NH를 나타내고;
- [0212] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0213] n은 2 또는 3을 나타내고;
- [0214] s는 3 또는 4를 나타내고;
- [0215] t는 1을 나타내는
- [0216] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이나,
- [0217] 단, 화합물은 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀 또는 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl은 아니다.
- [0218] 일 구체예로, 본 발명은
- [0219]  $R^1$ 이 수소, 할로 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시; 특히 수소, 클로로, 플루오로 또는 메톡시이고;
- [0220]  $R^2$ 는 수소 또는 할로; 특히 수소, 클로로 또는 플루오로이고;
- [0221]  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이거나;
- [0222]  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;
- [0223]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시; 특히 수소, 메톡시 또는 에톡시이고;
- [0224]  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- [0225]  $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$  (a),  $-(CH_2)_s-$  (c),  
 $-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$  (d);
- [0226] 여기에서, 식 (a) 또는 (c)를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소; 특히 플루오로, 메틸 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0227] 식 (d)를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 할로,  $C_{1-4}$ 알킬 및 옥소; 특히 할로; 더욱 특히 플루오로로 구성된 군에서

선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

- [0228]  $Y^1$ 은 0 또는 NH를 나타내고;
- [0229]  $Y^{2a}$ 는 0를 나타내고;
- [0230]  $Y^{2b}$ 는 0 또는 NH를 나타내고;
- [0231] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0232] n은 2 또는 3을 나타내고;
- [0233] s는 3 또는 4를 나타내고;
- [0234] t는 1을 나타내는
- [0235] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0236] 일 구체예로, 본 발명은
- [0237]  $R^1$ 이 할로; 특히 클로로 또는 플루오로이고;
- [0238]  $R^2$ 는 수소이고;
- [0239]  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이거나;  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고; 특히  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;
- [0240]  $R^5$ 는 수소이고;
- [0241]  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- [0242]  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}-$   
 $-(CH_2)_s-$   
 $-O-CH_2-O-$
- [0243] 여기에서, 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로 및 옥소; 특히 할로로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0244] m은 0 또는 1을 나타내고;
- [0245] n은 3을 나타내고;
- [0246] s는 3 또는 4를 나타내는
- [0247] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0248] 일 구체예로, 본 발명은
- [0249]  $R^1$ 이 할로; 특히 클로로 또는 플루오로이고;
- [0250]  $R^2$ 는 수소이고;
- [0251]  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이거나;  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고; 특히  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합을 형성하고;
- [0252]  $R^5$ 는 수소이고;
- [0253]  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- [0254]  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}-$   
 $-(CH_2)_s-$   
 $-O-CH_2-O-$

- [0255] 여기에서, 2가 라디칼  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n-m}-$  또는  $-(\text{CH}_2)_s-$ 는 경우에 따라 할로 및 옥소; 특히 할로로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0256] 2가 라디칼  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 는 할로 및 옥소; 특히 할로; 더욱 특히 플루오로로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0257] m은 0 또는 1을 나타내고;
- [0258] n은 3을 나타내고;
- [0259] s는 3 또는 4를 나타내는
- [0260] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0261] 본 발명의 일 구체예는 식 (d)를 가지는 경우 2가 라디칼  $-\text{R}^6-\text{R}^7-$ 이 항상 할로,  $\text{C}_{1-4}$ 알킬 및 옥소; 특히 할로; 더욱 특히 플루오로로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0262] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0263] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0264] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^5$ 가 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0265] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0266] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로,  $\text{C}_{1-4}$ 알킬 또는  $\text{C}_{1-4}$ 알킬옥시인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0267] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^2$ 가 할로인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0268] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로이고,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0269] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로이고 7-위치에 있고,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0270] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^2$ 가 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0271] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로이고,  $\text{R}^2$ 는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0272] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로이고 9-위치에 있고; 특히  $\text{R}^1$ 은 클로로 또는 플루오로이고 9-위치에 있고; 더욱 특히  $\text{R}^1$ 은 클로로이고 9-위치에 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0273] 본 발명의 일 구체예는  $\text{R}^1$ 이 할로이고 7-위치에 있고; 특히  $\text{R}^1$ 은 클로로 또는 플루오로이고 7-위치에 있고; 더욱 특히  $\text{R}^1$ 은 클로로이고 7-위치에 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의

하위그룹에 관한 것이다.

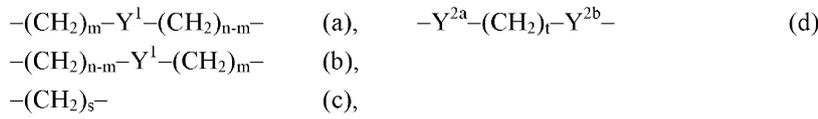
- [0274] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>1</sup>이 할로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소가거나; 특히 R<sup>1</sup>은 클로로 또는 플루오로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소이고; 더욱 특히 R<sup>1</sup>은 클로로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0275] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>1</sup>이 할로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 할로이고 9-위치에 있고; 특히 R<sup>1</sup>은 클로로 또는 플루오로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소, 클로로 또는 플루오로이고 9-위치에 있고; 더욱 특히 R<sup>1</sup>은 클로로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 클로로이고 9-위치에 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0276] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>1</sup>이 할로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0277] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>1</sup>이 클로로이고 7-위치에 있고, R<sup>2</sup>는 수소이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0278] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (a), (b), (c) 또는 (d), 특히 식 (a), (c) 또는 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0279] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (a), (b), (c) 또는 (e), 특히 화학식 (a), (b) 또는 (c)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0280] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (a) 또는 (b)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0281] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (c)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0282] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (d) 또는 (e), 특히 식 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0283] 본 발명의 일 구체예는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 식 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고, 상기 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 임의의 다른 구체예에 따라 치환될 수 있으며; 여기에서 t는 1을 나타내고; Y<sup>2a</sup> 및 Y<sup>2b</sup>는 각각 독립적으로 0 또는 NR<sup>8b</sup>, 특히 0를 나타내는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0284] 본 발명의 일 구체예는
- [0285] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-m</sub>-Y<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O- 또는 -O-C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)-을 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고,
- [0286] 여기에서, 2가 라디칼 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n-m</sub>-Y<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-는 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

- [0287]  $Y^1$ 은 0,  $NR^{8a}$  또는 S를 나타내고;
- [0288]  $R^{8a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;
- [0289] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0290] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;
- [0291] s는 3, 4 또는 5를 나타내는
- [0292] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0293] 본 발명의 일 구체예는
- [0294]  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께  $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$ ,  $-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_s-$ ,  $-O-CF_2-O-$  또는  $-O-C(=O)-N(CH_3)-$ 을 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고,
- [0295] 여기에서, 2가 라디칼  $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$ ,  $-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$  또는  $-(CH_2)_s-$ 는 경우에 따라 할로,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0296]  $Y^1$ 은 0,  $NR^{8a}$  또는 S를 나타내고;
- [0297]  $R^{8a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;
- [0298] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0299] n은 2, 3 또는 4를 나타내고;
- [0300] s는 3, 4 또는 5를 나타내는
- [0301] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0302] 본 발명의 일 구체예는
- [0303]  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- $$\begin{aligned} &-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}- \\ &-(CH_2)_s- \\ &-O-CH_2-O- \end{aligned}$$
- [0304]
- [0305] 여기에서, 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 은 경우에 따라 할로 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는
- [0306] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0307] 본 발명의 일 구체예는
- [0308]  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께 하기 식의 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고:
- $$\begin{aligned} &-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}- \\ &-(CH_2)_s- \\ &-O-CH_2-O- \end{aligned}$$
- [0309]
- [0310] 여기에서, 2가 라디칼  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}-$  또는  $-(CH_2)_s-$ 는 경우에 따라 할로 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고; 2가 라디칼  $-O-CH_2-O-$ 는 할로 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는
- [0311] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.

[0312] 본 발명의 일 구체예는 m이 0, 1 또는 2를 나타내고; n은 2 또는 3을 나타내고; s는 3 또는 4를 나타내고; t는 1을 나타내고; r은 0 또는 1을 나타내고; q는 0 또는 1을 나타내나; q 및 r 중 단 하나가 0를 나타내고, 다른 하나는 1을 나타내는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.

[0313] 본 발명의 일 구체예는

[0314] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



[0316] 여기에서, 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

[0317] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

[0318] n은 2 또는 3을 나타내고;

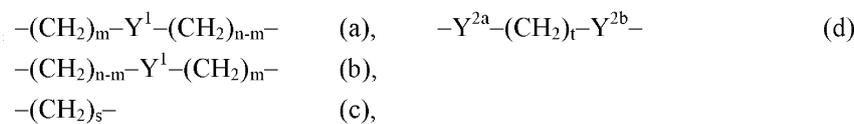
[0319] s는 3 또는 4를 나타내고;

[0320] t는 1을 나타내는

[0321] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.

[0322] 본 발명의 일 구체예는

[0323] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께 하기 식의 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-을 형성하고:



[0325] 여기에서, 식 (a), (b) 또는 (c)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 경우에 따라 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

[0326] 식 (d)를 가지는 2가 라디칼 -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-은 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬옥시 및 옥소로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0327] m은 0, 1 또는 2를 나타내고;

[0328] n은 2 또는 3을 나타내고;

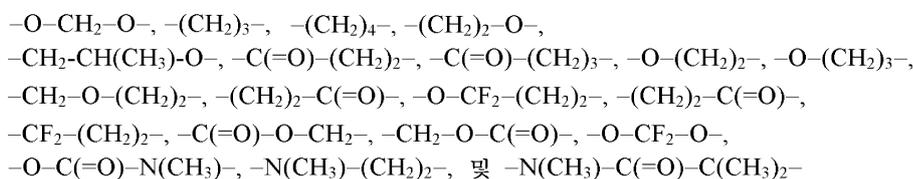
[0329] s는 3 또는 4를 나타내고;

[0330] t는 1을 나타내내는

[0331] 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.

[0332] 본 발명의 일 구체예는

[0333] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 함께



- [0335] 로 구성된 군에서 선택되는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고,
- [0336] 특히  $R^6$  및  $R^7$ 은  
 $-(CH_2)_3-$ ,  $(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_2-O-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_2-$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_3-$ ,  
 $-O-(CH_2)_2-$ ,  $-O-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(=O)-$ ,  $-O-CF_2-(CH_2)_2-$ ,  
 $-(CH_2)_2-C(=O)-$ ,  $-CF_2-(CH_2)_2-$ ,  $-C(=O)-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-C(=O)-$ ,  $-O-CF_2-O-$ ,  
 $-O-C(=O)-N(CH_3)-$ ,  $-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ , 및  $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$
- [0337]
- [0338] 로 구성된 군에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0339] 본 발명의 일 구체예는  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고, 여기에서  $-R^6-R^7-$ 은  $-O-CH_2-O-$  및  $-O-CF_2-O-$ 로 구성된 군에서 선택되고; 특히  $-R^6-R^7-$ 은  $-O-CF_2-O-$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0340] 본 발명의 일 구체예는  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께 식  $-O-CH_2-O-$ 를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고, 여기에서  $-O-CH_2-O-$ 는 할로,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 및 옥소; 특히 할로 및  $C_{1-4}$ 알킬로 구성된 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0341] 본 발명의 일 구체예는  $R^6$  및  $R^7$ 이 함께 식  $-O-CH_2-O-$ 를 가지는 2가 라디칼  $-R^6-R^7-$ 을 형성하고, 여기에서  $-O-CH_2-O-$ 는 할로,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 및 옥소; 특히 할로 및  $C_{1-4}$ 알킬; 더욱 특히 할로; 더 더욱 특히 플루오로로 구성된 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0342] 본 발명의 일 구체예는 식 (d)의 2가 라디칼을 나타내는 경우  $-R^6-R^7-$ 은 항상 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 치환체로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0343] 본 발명의 일 구체예는  $R^{8a}$  및  $R^{8b}$ 가 수소를 나타내는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0344] 본 발명의 일 구체예는  $Y^{2a}$  및  $Y^{2b}$ 가 0를 나타내는 화학식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 구체예에서 언급된 바와 같은 그의 하위그룹에 관한 것이다.
- [0345] 다음 구체예로, 화학식 (I)의 화합물은
- [0346] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0347] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0348] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0349] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0350] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-8-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0351] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-9-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0352] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-9-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0353] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-10-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0354] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-10-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0355] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-7-메톡시-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,

- [0356] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,6-디하이드로-7-메톡시-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0357] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0358] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0359] 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-8-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0360] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0361] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0362] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0363] 7-클로로-4-(6-에톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0364] 7-클로로-4-(6-에톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0365] 7-클로로-5,6-디하이드로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-3-메톡시-2-나프탈레닐)-4H-피롤로-[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0366] 7-클로로-5,6-디하이드로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-3-메톡시-2-나프탈레닐)-4H-피롤로-[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0367] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0368] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0369] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0370] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0371] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0372] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0373] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0374] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0375] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0376] 7-클로로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0377] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0378] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0379] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0380] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0381] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0382] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0383] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0384] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0385] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0386] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0387] 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0388] 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0389] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,

- [0390] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0391] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0392] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0393] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0394] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0395] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0396] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0397] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0398] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0399] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0400] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0401] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0402] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0403] 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0404] 4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0405] 9-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0406] 9-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0407] 10-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0408] 7,8-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0409] 7,9-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0410] 4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0411] 7,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-6-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0412] 8,10-디클로로-4-(2,3-디하이드로-5-벤조푸라닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0413] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-5-메톡시-2-메틸-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0414] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-5-메톡시-2-메틸-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0415] 7-클로로-4-(5-에톡시-2,3-디하이드로-2-메틸-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0416] 7-클로로-4-(5-에톡시-2,3-디하이드로-2-메틸-6-벤조푸라닐)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0417] 5-(7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온.HCl,
- [0418] 5-(7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온,
- [0419] 6-(7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온,
- [0420] 6-(7-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온.HCl,
- [0421] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7-플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,

- [0422] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7-플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0423] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7,9-디플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0424] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7,9-디플루오로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0425] 6-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-온,
- [0426] 5-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-온,
- [0427] 5-(10-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-온,
- [0428] 6-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0429] 6-(7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0430] 6-(9-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0431] 6-(10-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0432] 6-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-1(3H)-이소벤조푸라논,
- [0433] 6-(7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-1(3H)-이소벤조푸라논,
- [0434] 6-(7,9-디클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-1(3H)-이소벤조푸라논,
- [0435] 5-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-1(3H)-이소벤조푸라논,
- [0436] 7-클로로-4-(1,1-디플루오로-2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0437] 9-클로로-4-(1,1-디플루오로-2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0438] 10-클로로-4-(1,1-디플루오로-2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0439] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0440] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0441] 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0442] 10-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0443] 4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0444] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0445] 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0446] 10-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0447] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0448] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0449] 7,9-디클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0450] 5-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3-메틸-2(3H)-벤족사졸론,
- [0451] 4-(2,3-디하이드로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0452] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1-메틸-1H-인돌-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0453] 10-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0454] 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,

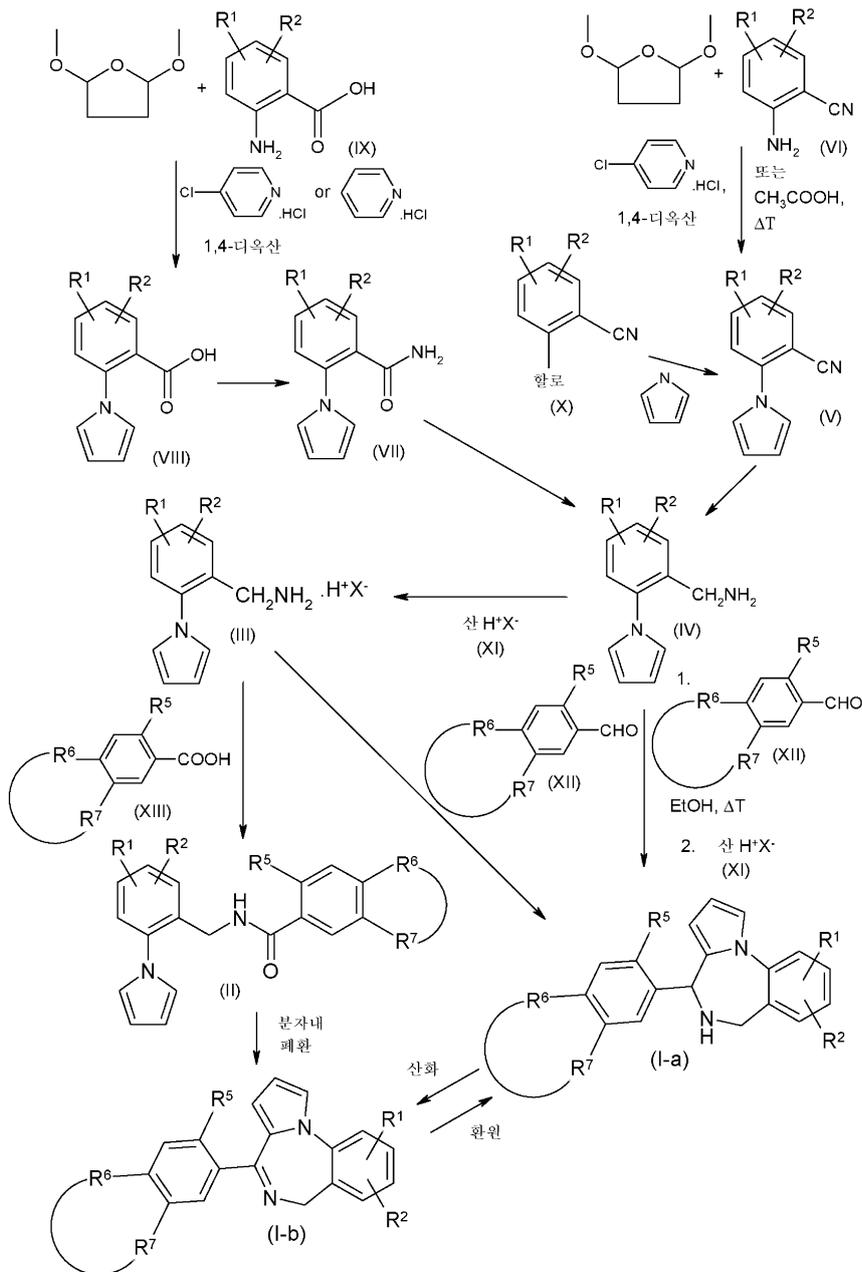
- [0455] 5-(10-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온,
- [0456] 5-(10-클로로-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온.HCl,
- [0457] 9-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0458] 10-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0459] 7-클로로-4-(1,1-디플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-9-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0460] 5-(7-클로로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-1,3-디하이드로-1,3,3-트리메틸-2H-인돌-2-온,
- [0461] 이들의 입체이성체, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 부가염 및 용매화물로 구성된 군에서 선택된다.
- [0462] 다음 구체예로, 화학식 (I)의 화합물은
- [0463] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0464] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0465] 7-클로로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0466] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0467] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0468] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0469] 6-(7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0470] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0471] 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0472] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0473] 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀, 및
- [0474] 10-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0475] 다음 구체예로, 화학식 (I)의 화합물은
- [0476] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0477] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HCl,
- [0478] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀.HBr,
- [0479] 7-클로로-4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0480] 7-클로로-4-(5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈레닐)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0481] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0482] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7,9-디플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0483] 4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0484] 6-(7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-4-일)-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논,
- [0485] 7-클로로-4-(2,2-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0486] 4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-7-플루오로-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0487] 7-클로로-4-(3,4-디하이드로-1H-2-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,
- [0488] 9-클로로-4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀, 및

[0489] 10-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-6H-피롤로[1,2-a][1,4]벤조디아제핀,  
 [0490] 이들의 입체이성체, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 부가염 및 용매화물로 구성된 군에서 선택된다.  
 [0491] 상기 유용한 구체예들의 모든 가능한 조합은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.  
 [0492] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물과 그의 서브그룹의 제조방법을 포함한다.

[0493] 화학식 (I)의 화합물과 그의 서브그룹은 이하에 기술된 연속 단계에 의해 제조할 수 있다. 이들은 일반적으로 상업적으로 입수할 수 있거나 당업자들에게 자명한 표준방법에 의해 제조된 출발물질로부터 제조된다. 본 발명의 화합물은 또한 유기화학 분야의 숙련자들이 일반적으로 이용하는 표준 합성방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0494] 본 발명의 화합물은 다음 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

[0495] 반응식 1



[0496]  
 [0497] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 함께 추가 결합을 형성하는 화학식 (I)의 화합물은, 화학식 (I-b)로 표시되며 업계에 공지된 아민을 이민으로 산화시키는 반응에 따라 화학식 (I-a)로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다. 이러한 산화반응은 화학식 (I-a)의 화합물을 산화제, 예를 들어 사아세트산납 또는 이산화망간과 반응 불활성 용매, 예를 들어 디

클로로메탄(DCM) 또는 트리클로로메탄 같은 할로겐화 탄화수소 중에서 반응시켜 수행할 수 있다. 반응 속도는 반응 혼합물을 교반하고 임의로 가열하여 증가시킬 수 있다.

- [0498] 선택적으로, 화학식 (I-b)의 화합물은 화학식 (II)의 중간체의 분자 내 폐환에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, POCl<sub>3</sub> 같은 산 존재 하에 화학식 (II)의 중간체 내의 아미드는 C-친전자체(electrophile)로서 작용할 수 있어서 폐환을 일으킨다. 이 반응은, 예를 들어 DCM(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 같은 적합한 용매 중에서 수행할 수 있다. 교반과 가열로 반응 속도를 증가시킬 수 있다.
- [0499] 화학식 (I-a)의 화합물은 화학식 (XI)의 산 H<sup>+</sup>X<sup>-</sup>와의 반응에 의해 화학식 (IV)의 중간체를 염 (III)으로 전환하고, 화학식 (III)의 염을 화학식 (XII)의 알데히드와 적절한 용매, 예를 들어 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소프로판올 같은 알콜에서 높은 온도, 바람직하게 환류 온도에서 반응시켜서 화학식 (IV)의 중간체로부터 제조할 수 있다.
- [0500] 선택적으로, 화학식 (IV)의 중간체를 먼저 화학식 (XII)의 알데히드와 반응시키고, 이렇게 형성된 이민을 화학식 (XI)의 산 H<sup>+</sup>X<sup>-</sup>의 존재하에 화학식 (I-a)의 화합물로 폐환시킬 수 있다.
- [0501] 선택적으로, 화학식 (I-a)의 화합물은 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 화학식 (I-b)의 화합물을 환원하여 얻을 수 있다.
- [0502] 화학식 (II)의 중간체는 화학식 (III)과 (XIII)의 중간체 간의 커플링 반응으로 제조할 수 있다. 상기 반응은 커플링제의 존재 하에서 수행할 수 있으며, 커플링제는 예를 들어 전형적으로 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸(HOBt) 및 N<sup>'</sup>-(에틸카보이미도일)-N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 모노하이드로클로라이드(EDCI)이다. 반응은 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N) 같은 염기와, 예를 들어 DCM 같은 적합한 용매 존재 하에서 수행할 수 있다. 선택적으로, 화학식 (II)의 중간체를 제조하기 위해 (XIII)의 산 염화물 유도체 또는 (XIII)의 반응성 에스테르 유도체가 또한 이러한 종류의 반응에 사용될 수 있다. 화학식 (XIII)의 중간체 또는 그의 산 염화물 또는 에스테르 유도체는 당업자들에게 의해 용이하게 제조될 수 있다.
- [0503] 화학식 (III)과 (IV)의 중간체는 화학식 (V)의 1-(2-시아노페닐)피롤 유도체를 환원하여 제조된다. 예를 들어 다음과 같이, 당업자들에게 공지된 여러 가지 방법을 사용하여 니트릴 작용기를 환원시킬 수 있다:
- [0504] 1. LiAlH<sub>4</sub>/THF [S. Raines, S.Y. Chai and F.P. Palopoli; J. Hetero-cyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]
- [0505] 2. i. 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄에이트(Red-Al<sup>®</sup>) 70% w/w 톨루엔, RT :
- [0506] ii. NaOH 10%, RT [G.W.H. Cheeseman and S.G. Greenberg; J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244(1979)]
- [0507] 3a. i. KBH<sub>4</sub>/CF<sub>3</sub>COOH, THF; ii. H<sub>2</sub>O; iii. HCl [P. Trinka, P. Slegel and J. Reiter; J. Prakt. Chem., 338, 675-678(1996)]
- [0508] 3b. 보란-디메틸 실파이드 (1:1), THF
- [0509] 4a. RaNi (라니 니켈) / H<sub>2</sub>
- [0510] 4b. RaNi / 티오펜 용액 / (MeOH/NH<sub>3</sub>)
- [0511] 또한, 니트릴 작용기를 환원하는 다른 공지의 방법도 사용할 수 있다.
- [0512] 다음으로, 화학식 (V)의 중간체는 상업적으로 입수하거나, 선택적으로, 예를 들어 화학식 (VI)의 2-아미노벤조 니트릴 유도체를 테트라하이드로-2,5-디메톡시푸란으로 불활성 용매, 예를 들어 디옥산 또는 테트라하이드로푸란(THF) 중에서 산, 예를 들어 4-클로로피리딘 하이드로클로라이드의 존재 하, 또는 산성 용매, 예를 들어 빙초산 중에서 고온, 바람직하게 환류 온도에서 처리하여 용이하게 제조할 수 있다. 선택적으로, 화학식 (V)의 중간체는 또한 화학식 (X)의 중간체로부터 제조할 수 있다. 전형적으로, 할로가 Br, I, Cl 또는 F로 정의되는 화학식 (X)의 중간체를 염기, 예를 들어 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 NaH의 존재 하, 전형적으로 DMF 같은 적합한 용매 중에서 피롤과 반응시킨다.

- [0513] 선택적으로, 화학식 (IV)의 중간체는 화학식 (VII)의 중간체를 보란-디메틸 설과이드(1:1)로 적합한 용매, 예를 들어 THF 중에서 처리하여 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 HCl 같은 산 존재 하에서 수행할 수 있다. 반응 진행 후, 반응 혼합물을 적합한 염기, 예를 들어 NaOH로 염기화할 수 있다. 반응은 고온, 바람직하게는 환류 온도에서 수행할 수 있다.
- [0514] 화학식 (VII)의 중간체는 화학식 (VIII)의 중간체로부터 제조할 수 있다. 화학식 (VIII)의 중간체를 HOBt 및 EDCI의 존재 하에서 질소 공급원, 예를 들어  $NH_3 \cdot H_2O$ 와 반응시킬 수 있다. 이같은 종류의 반응은 전형적으로 DMF 같은 적합한 용매 중에서 수행할 수 있다. 반응 혼합물의 교반은 반응 속도를 증가시킬 수 있다.
- [0515] 화학식 (VIII)의 중간체는 화학식 (IX)의 중간체를 디옥산 같은 불활성 용매 중에서 피리딘 하이드로클로라이드 (1:1) 같은 산 존재 하에 고온, 바람직하게 환류 온도에서 테트라하이드로-2,5-디메톡시피루란으로 처리하여 용이하게 제조할 수 있다. 선택적으로, (IX)의 반응성 에스테르 유도체를 또한 이러한 종류의 반응에 사용하여 화학식 (VIII)의 중간체를 제조할 수 있다.
- [0516] 모든 중간체 및 출발물질은 상업적으로 입수하거나 당업자에 의해 용이하게 제조할 수 있다. 일부 중간체 및 일부 출발물질의 합성을 실험 부분에 예시하였다.
- [0517] 당업자들이라면 상기 언급된 일부 반응에서 무수 조건이 적용될 필요가 있고/있거나, 불활성 보호 분위기, 예를 들면  $N_2$  또는 아르곤이 사용되어야 함을 인지할 것이다.
- [0518] 이러한 모든 제조에서 반응 생성물은 반응 매질로부터 분리할 수 있고, 필요하다면 추출, 결정화, 연마 및 크로마토그래피 같은 당분야에서 일반적으로 알려진 방법에 따라 추가로 정제될 수 있다. 특히, 입체이성체는, 예를 들어 일본의 Daicel Chemical Industries, Ltd가 판매하는 Chiralpak® AD (아밀로스 3,5 디메틸페닐 카바메이트) 또는 Chiralpak® AS 같은 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피로 분리할 수 있다.
- [0519] 본 발명의 화합물 및 중간체의 순수 입체이성체는 공지 방법을 적용하여 얻을 수 있다. 에난티오머는 그의 부분 입체이성체 염을 광학적으로 활성인 산으로 선택적으로 결정화하여 서로 분리할 수 있다. 선택적으로, 에난티오머는 키랄 정지상을 사용하는 크로마토그래피 기술에 의해 분리할 수 있다. 상기 순수한 입체이성체는 또한 적절한 출발물질의 상응하는 순수 입체이성체로부터 유도될 수 있으나, 단 반응은 입체선택적 또는 입체특이적으로 일어난다. 바람직하게, 특정한 입체이성체가 필요한 경우, 화합물은 입체선택적 또는 입체특이적 제조방법으로 합성할 수 있다. 이러한 방법은 유리하게는 키랄성 순수 출발물질을 유리하게 사용할 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 입체이성체는 명백하게 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0520] 화학식 (I) 화합물의 키랄성 순수 형태는 화합물의 바람직한 그룹을 형성한다. 따라서, 중간체의 키랄성 순수 형태와 이들의 염 형태는 화학식 (I)의 키랄성 순수 화합물의 제조에 특히 유용하다. 또한 중간체의 에난티오머 혼합물은 상응하는 배열을 갖는 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유용하다.
- [0521] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 흑색 도열병균류(dematiaecous hyphomycetes), 이형성 병원균(dimorphic pathogens), 피부사상균, 접합 균류(zygomycetes), 히알린 도열병균류(hyaline hyphomycetes), 효모 및 효모유사 유기체에 대해 활성일 수 있다.
- [0522] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 이형성 병원균, 효모 및 효모유사 유기체에 대해 활성일 수 있다.
- [0523] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 사상균(mould)에 대해 활성일 수 있다.
- [0524] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 예를 들어 *Candida spp.*, 예를 들어 *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida kruselii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium spp.*, 예를 들어 *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium spp.*, 예를 들어 *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor spp.*, 예를 들어 *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor*

*circinelloides; Rhizopus spp.*, 예를 들어 *Rhizopus oryzae, Rhizopus microspores; Malassezia furfur; Acremonium spp.; Paecilomyces; Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.*, 예를 들어 *Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffeii; Blastoschizomyces*와 같은 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.

[0525] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 예를 들어 *Candida parapsilosis; Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus; Cryptococcus neoformans; Sporothrix schenckii; Epidermophyton floccosum; Microsporium spp.*, 예를 들어 *Microsporium canis, Microsporium gypseum; Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton quinckeanum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum, Trichophyton interdigitale, Trichophyton soudanense; Fusarium spp.*, 예를 들어 *Fusarium solani, Fusarium oxysporum, Fusarium proliferatum, Fusarium verticillioides; Rhizomucor spp.*, 예를 들어 *Rhizomucor miehei, Rhizomucor pusillus; Mucor circinelloides; Rhizopus spp.*, 예를 들어 *Rhizopus oryzae, Rhizopus microspores; Acremonium spp.; Paecilomyces; Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.*, 예를 들어 *Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffeii; Blastoschizomyces*와 같은 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.

[0526] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 예를 들어 *Candida parapsilosis; Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus; Cryptococcus neoformans; Epidermophyton floccosum; Microsporium spp.*, 예를 들어 *Microsporium canis, Microsporium gypseum; Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton quinckeanum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum, Trichophyton interdigitale, Trichophyton soudanense; Fusarium spp.*, 예를 들어 *Fusarium solani, Fusarium oxysporum, Fusarium proliferatum, Fusarium verticillioides; Rhizomucor spp.*, 예를 들어 *Rhizomucor miehei, Rhizomucor pusillus; Mucor circinelloides; Rhizopus spp.*, 예를 들어 *Rhizopus oryzae, Rhizopus microspores; Acremonium spp.; Paecilomyces; Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.*, 예를 들어 *Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffeii; Blastoschizomyces*; 특히 *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus; Cryptococcus neoformans; Epidermophyton floccosum; Microsporium spp.*, 예를 들어 *Microsporium canis, Microsporium gypseum; Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton quinckeanum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum, Trichophyton interdigitale, Trichophyton soudanense; Fusarium spp.*, 예를 들어 *Fusarium solani, Fusarium oxysporum, Fusarium proliferatum, Fusarium verticillioides; Rhizomucor spp.*, 예를 들어 *Rhizomucor miehei, Rhizomucor pusillus; Mucor circinelloides; Rhizopus spp.*, 예를 들어 *Rhizopus oryzae, Rhizopus microspores; Acremonium spp.; Paecilomyces; Scopulariopsis; Arthrographis spp.; Scytalidium; Scedosporium spp.*, 예를 들어 *Scedosporium apiospermum, Scedosporium prolificans; Trichoderma spp.; Penicillium spp.; Penicillium marneffeii; Blastoschizomyces*와 같은 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.

[0527] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은, 예컨대 *Candida parapsilosis; Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans; Sporothrix schenckii; Microsporium spp.; Fusarium spp.; Scedosporium spp.*; 특히 *Candida parapsilosis; Aspergillus spp.; Cryptococcus neoformans; Microsporium spp.; Fusarium spp.; Scedosporium spp.*; 더욱 특히 *Aspergillus spp.; Cryptococcus neoformans; Microsporium spp.; Fusarium spp.; Scedosporium spp.*와 같은 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.

[0528] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은, 예컨대 *Candida parapsilosis; Aspergillus spp.; Cryptococcus neoformans; Trichophyton spp.; Sporothrix schenckii; Microsporium spp.; Fusarium spp.; Scedosporium spp.*; 특히 *Aspergillus spp.; Microsporium spp.; Trichophyton spp.*와 같은 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.

[0529] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은, 예컨대 *Candida parapsilosis, Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Microsporium spp.*, 및 *Trichophyton*

spp.와 같은 진균에 대해 활성일 수 있다.

- [0530] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은, 예컨대 *Candida parapsilosis*; *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; 특히 *Candida parapsilosis*; *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; 더욱 특히 *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton spp.*, 예를 들어 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*와 같은 진균에 대해 활성일 수 있다.
- [0531] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* 및 *Scedosporium prolificans*; 특히 *Aspergillus fumigatus*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* 및 *Scedosporium prolificans*에 대해 활성일 수 있다.
- [0532] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은, 예컨대 *Candida parapsilosis*; *Aspergillus spp.*; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium spp.*; *Trichophyton spp.*; *Scedosporium spp.*와 같은 진균에 대해 활성일 수 있다.
- [0533] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; 특히 *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* 및 *Scedosporium prolificans*; 더욱 특히 *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* 및 *Scedosporium prolificans*에 대해 활성일 수 있다.
- [0534] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor miehei*에 대해 활성일 수 있다.
- [0535] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B 70554, *Trichophyton rubrum* B 68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817, *Scedosporium prolificans* IHEM21157에 대해 활성일 수 있다.
- [0536] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817, *Scedosporium prolificans* IHEM21157, *Rhizopus oryzae* IHEM5223 및 *Rhizomucor miehei* IHEM13391에 대해 활성일 수 있다.
- [0537] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*.에 대해 활성일 수 있다.
- [0538] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* 및 *Trichophyton mentagrophytes*; 특히 *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton rubrum* B68183, *Aspergillus fumigatus*

B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663 및 *Trichophyton mentagrophytes* B70554에 대해 활성일 수 있다.

- [0539] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporum canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Rhizopus oryzae* IHEM5223, *Rhizomucor miehei* IHEM13391에 대해 활성일 수 있다.
- [0540] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporum canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183에 대해 활성일 수 있다.
- [0541] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 피하 및 전신적 진균성 병원균뿐만 아니라 피부, 모발 및 손톱을 감염시키는 다양한 진균에 대해 활성일 수 있다.
- [0542] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 3 피부사상균 속; *Trichophyton*, *Microsporum* 및 *Epidermophyton*, 특히 *Trichophyton* 및 *Microsporum*에 대해 활성일 수 있다.
- [0543] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 피부사상균과 *Aspergillus spp.*, 특히 *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus fumigatus*; 더욱 특히 *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* 및 *Trichophyton rubrum*에 대해 활성일 수 있다.
- [0544] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus spp.*, 특히 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus fumigatus*에 대해 활성일 수 있다.
- [0545] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus spp.*, 예를 들어 *Aspergillus fumigatus*; *Fusarium spp.*; *Mucor spp.*; *Zygomycetes spp.*; *Scedosporium spp.*; *Microsporum canis*; *Sporothrix schenckii*; *Cryptococcus neoformans* 및 *Candida parapsilosis*에 대해 활성일 수 있다.
- [0546] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 피부사상균에 대해 활성일 수 있다.
- [0547] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Aspergillus fumigatus*에 대해 활성일 수 있다.
- [0548] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Microsporum canis*, 특히 *Microsporum canis* B68128에 대해 활성일 수 있다.
- [0549] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 *Trichophyton rubrum*, 특히 *Trichophyton rubrum* B68183에 대해 활성일 수 있다.
- [0550] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 광범위 진균, 예컨대 앞서 언급된 하나 이상의 진균에 대해 활성일 수 있다.
- [0551] 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 이들의 부가염과 용매화물은 경구 또는 국소적으로 투여되는 경우 강력한 항진균제이다.
- [0552] 본 발명의 화합물은 에르고스테롤(ergosterol) 합성 저해제로서 유용할 수 있다.
- [0553] 화학식 (I)의 화합물의 유용성 측면에서, 상기 언급된 질환 중 어느 하나를 앓고 있는 사람을 포함한 온혈동물을 치료하는 방법 또는 사람을 포함한 온혈동물을 상기 질환을 앓지 않도록 예방하는 방법이 제공된다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 의약으로 사용하도록 제공된다. 또한, 진균 감염을 치료하는데 유용한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 진균 감염의 치료에 사용되도록 제공된다.
- [0554] 본 원에 사용된 "치료"란 용어는 감염 진행의 감속, 중단(interrupting), 저지(arresting) 또는 정지될 수 있는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도되었으나, 반드시 모든 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

- [0555] 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0556] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0557] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료를 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0558] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0559] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0560] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 진균으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방, 특히 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0561] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0562] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0563] 본 발명은 또한 진균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물에 관한 것으로, 여기에서 진균 감염은 *Candida spp.*; *Aspergillus spp.*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum spp.*; *Trichophyton spp.*; *Fusarium spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus spp.*; *Malassezia furfur*; *Acremonium spp.*; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis spp.*; *Scytalidium*; *Scedosporium spp.*; *Trichoderma spp.*; *Penicillium spp.*; *Penicillium marneffei*; 및 *Blastoschizomyces*로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 진균으로 유발되고; 특히 여기에서 진균 감염은 *Candida parapsilosis*; *Aspergillus spp.*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum spp.*; *Trichophyton spp.*; *Fusarium spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus spp.*; *Acremonium spp.*; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis spp.*; *Scytalidium*; *Scedosporium spp.*; *Trichoderma spp.*; *Penicillium spp.*; *Penicillium marneffei*; 및 *Blastoschizomyces*로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 진균으로 유발되며; 더욱 특히 여기에서 진균 감염은 *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* 및 *Aspergillus fumigatus*로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 진균으로 유발된다.
- [0564] 본 발명에 기술된 신규 화합물은 피부사상균으로 유발된 감염, 전신성 진균 감염 및 조갑진균증으로 구성되는 군에서 선택된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.
- [0565] 본 발명에 기술된 신규 화합물은, 예를 들어 피부사상균으로 유발된 감염, 전신성 진균 감염 또는 조갑진균증 같은 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.
- [0566] 본 발명은 또한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 또는 염기 부가염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0567] 본 발명은 또한 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방, 특히 치료용 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)에 따른 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 이들의 산

또는 염기 부가염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.

- [0568] 본 발명의 화합물은 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염의 치료 또는 예방, 특히 치료를 위해 포유동물, 바람직하게 사람에게 투여할 수 있다.
- [0569] 화학식 (I)의 화합물의 유용성 측면에서, 진균 감염, 특히 상기 언급된 하나 이상의 진균으로 유발된 진균 감염을 앓고 있는 사람을 포함한 온혈동물을 치료하는 방법 또는 사람을 포함한 온혈동물을 상기 질환을 앓지 않도록 예방하는 방법이 제공된다.
- [0570] 이 방법은 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성체 및, 약학적으로 허용가능한 그의 부가염 또는 용매화물의 유효량을 사람을 포함한 온혈동물에게 투여, 즉 전신 또는 국소 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0571] 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 사람을 포함한 온혈동물에게 투여, 즉 전신 또는 국소 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0572] 상기 질환들의 치료에 숙련된 사람들이라면 이후에 제공되는 시험 결과로부터 효과적인 일일 치료량을 결정할 수 있을 것이다. 효과적인 일일 치료량은 체중 1 kg 당 약 0.005 mg 내지 50 mg, 특히 0.01 mg 내지 50 mg, 더욱 특히 0.01 mg 내지 25 mg, 바람직하게 약 0.01 mg 내지 약 15 mg, 더욱 바람직하게 약 0.01 mg 내지 약 10 mg/kg, 더욱 더 바람직하게 약 0.01 mg 내지 약 1 mg, 가장 바람직하게 약 0.05 mg 내지 1 mg이다. 치료 효과를 얻기 위해 필요한, 본원에서 활성 성분으로도 언급되는 본 발명에 따른 화합물의 양은 물론 경우에 따라서, 예를 들어 특정 화합물, 투여 경로, 수용자의 연령 및 상태, 및 치료되는 특정 장애 또는 질환에 따라 달라질 수 있다.
- [0573] 치료방법은 또한 1일 1 내지 4회 복용 요법으로 활성 성분을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 치료방법에서 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 투여 전에 제제화된다. 하기한 바와 같이, 적합한 약학 제제는 용이하게 입수가 가능한 공지된 성분을 사용하여 공지 방법으로 제조된다.
- [0574] 활성 성분이 단독 투여될 수 있지만, 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다.
- [0575] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량과 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 진균 감염의 치료 또는 예방용 조성물을 제공한다.
- [0576] 담체 또는 희석제는 조성물의 다른 성분과 화합할 수 있고 그의 수용자에 유해하지 않아야 한다는 점에서 "허용 가능한" 것이어야 한다.
- [0577] 진균 감염을 치료 또는 예방하는데 적합한 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 병용 요법(combination therapy)은 화학식 (I)의 화합물과 하나 이상의 추가 치료제를 함유하는 단일 약학적 투여제제의 투여와, 화학식 (I)의 화합물과 각각의 추가 치료제 자체를 별도 약학적 투여제제로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물과 치료제를 함께 정제 또는 캡슐제 같은 단일 경구투여 조성물로 환자에게 투여하거나, 각각의 제제를 별도의 경구투여 제제로 투여할 수 있다.
- [0578] 이들의 유용한 약물학적 특성면에서, 본 화합물은 투여 목적을 위한 다양한 약학적 형태로 제제화될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 (I)에 따른 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 산 또는 염기 부가염, 그의 입체화학적 이성체, 또는 임의의 서브그룹 또는 그의 조합은 투여 목적을 위해 다양한 약학적 형태로 제제화될 수 있다. 적절한 조성물로서 전신적으로 약물을 투여하기 위해 일반적으로 이용되는 모든 조성물이 언급될 수 있다.
- [0579] 본 발명의 약학 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 특정 화합물의 유효량을 임의로 부가염 형태로 약학적으로 허용가능한 담체와 긴밀 혼합물로 조합하며, 담체는 투여에 바람직한 제조물의 형태에 따라 다양한 형태를 가질 수 있다. 이러한 약학적 조성물은, 특히 경구, 직장, 경피 투여, 비경구 주입 또는 흡입에 의한 투여를 위해 적합한 단일 투약 형태가 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구 투약 형태로 제조하는데 있어서, 현탁액, 시럽, 엘릭서, 에멀전 및 용액 같은 경구 액체 제조물의 경우에는, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜 등의 일반적 약학 매질이 사용될 수 있거나; 또는 분말, 필제(pill), 캡슐 및 정제의 경우에는, 예를 들어 전분, 당, 카올린, 희석제, 윤활제, 바인더, 봉해제 등의 고체 담체가 사용될 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투약 단위 형태이며, 이 경우에 당연히 고체 약학 담체가 사용된다. 비경구 조성물의 경우, 담체는, 예를 들어 용해성을 돕기 위한 다른 성분이 포함될 수 있지만, 일반적으로 적어도 다량의 멸균수를 포함할 것이다. 주사용액은, 예를 들어 생리식염수, 글루코스 용액 또는 생리식염수와 글루코스 용액의 혼합물

을 포함하는 담체로 제조될 수 있다. 주사용액은, 예를 들어 생리식염수, 글루코스 용액 또는 생리식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 담체로 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 주사용액은 장기 작용을 위해 오일중에 제제화될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적절한 오일은, 예를 들어 땅콩유, 참깨유, 면실유, 옥수수유, 대두유, 장쇄 지방산의 합성 글리세롤 에스테르 및 이들과 다른 오일의 혼합물이다. 적절한 액체 담체, 현탁화제 등을 적용하여 주사가 가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있다. 또한 사용 직전에, 액체 형태 제조물로 전환하도록 의도된 고체 형태 제조물이 포함된다. 경피 투여에 적합한 조성물의 경우, 담체는 임의로 침투 강화제 및/또는 적합한 습윤제를 포함하고, 소량의 임의 성질의 적합한 첨가제와 임의로 조합되며, 첨가제는 피부에 유의할 만한 유해 효과를 유발하지 않는다. 상기 첨가제는 피부에 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 원하는 조성물을 제조하는데 도움이 될 수 있다. 이러한 조성물은 다양한 방법, 예를 들어 경피 패치, 스팟-온(spot-on), 연고로서 투여될 수 있다. 상응하는 염기 또는 산 형태에 따라 증가되는 수용성으로 인하여 화학식 (I)의 화합물의 산 또는 염기 부가염이 수성 조성물의 제조에 더 적합하다.

- [0580] 손발톱을 통한(transungual) 조성물은 용액 형태이며 담체는 임의로 손발톱의 각화된 손발톱층 내 및 이를 관통하는 항균제의 침투에 유리한 침투 강화제를 포함한다. 용매 매질은 2 내지 6개 탄소 원자를 가지는 알콜, 예를 들어 에탄올 같은 공용매와 혼합된 물을 포함한다.
- [0581] 약학 조성물에서 화학식 (I) 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 강화하기 위해서,  $\alpha$ -,  $\beta$ - 또는  $\gamma$ -사이클로덱스트린 또는 그의 유도체, 특히 하이드록시알킬 치환된 사이클로덱스트린, 예를 들어 2-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린 또는 설포부틸- $\beta$ -사이클로덱스트린을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 또한, 알콜 같은 공용매는 약학 조성물에서 본 발명에 따른 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 개선할 수 있다.
- [0582] 사이클로덱스트린에 대한 활성 성분의 비율은 광범위하게 변화될 수 있다. 예를 들어, 1/100 내지 100/1의 비율이 적용가능하다. 활성 성분 대 사이클로덱스트린의 바람직한 비율은 약 1/10 내지 10/1의 범위이다. 활성 성분 대 사이클로덱스트린의 더욱 바람직한 비율은 약 1/5 내지 5/1의 범위이다.
- [0583] 투여방법에 따라, 약학 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 보다 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 보다 더 바람직하게는 50 내지 99.9 중량%의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 모든 백분율은 조성물의 전체 중량에 대한 것이다.
- [0584] 비경구 조성물의 경우, 용해도를 지원하는 다른 성분, 예를 들어 사이클로덱스트린이 또한 포함될 수 있다. 적합한 사이클로덱스트린은  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -사이클로덱스트린 또는 그의 에테르 및 혼합 에테르이며, 여기에서 사이클로덱스트린의 무수 글루코스(anhydroglucose) 단위의 하나 이상의 하이드록시 그룹은 C<sub>1-6</sub>알킬(특히 메틸, 에틸 또는 이소프로필)에 의해 치환되거나(예를 들어 불규칙하게 메틸화된  $\beta$ -CD); 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, 특히 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 또는 하이드록시부틸; 카복시C<sub>1-6</sub>알킬, 특히 카복시메틸 또는 카복시에틸; C<sub>1-6</sub>알킬카보닐, 특히 아세틸로 치환된다. 착화제(complexant) 및/또는 가용화제로서 특히 유용한 것은  $\beta$ -CD, 불규칙하게 메틸화된  $\beta$ -CD, 2,6-디메틸- $\beta$ -CD, 2-하이드록시에틸- $\beta$ -CD, 2-하이드록시에틸- $\gamma$ -CD, 2-하이드록시프로필- $\gamma$ -CD 및 (2-카복시메톡시)프로필- $\beta$ -CD, 및 특히 2-하이드록시프로필- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD)이다.
- [0585] 혼합 에테르라는 용어는 적어도 두개의 사이클로덱스트린 하이드록시 그룹이, 예를 들어 하이드록시프로필 및 하이드록시에틸과 같은 상이한 그룹에 의해 에테르화된 사이클로덱스트린 유도체를 나타낸다.
- [0586] 평균 몰 치환도(M.S.)는 무수 글루코스 1몰 당 알콕시 단위의 평균 몰수의 척도로서 사용된다. 평균 치환도(D.S.)는 무수 글루코스 단위 당 치환된 하이드록실의 평균수를 지칭한다. M.S. 및 D.S. 값은 핵자기 공명(NMR), 질량 분광분석법(MS) 및 적외선 분광학(IR) 같은 다양한 분석 기술에 의해 결정할 수 있다. 사용된 기술에 따라, 주어진 하나의 사이클로덱스트린 유도체에 대해 약간 상이한 값이 얻어질 수 있다. 바람직하게, 질량 분광분석법에 의해 측정된 경우, M.S.는 0.125 내지 10의 범위이고, D.S.는 0.125 내지 3의 범위이다.
- [0587] 경구투여 또는 직장투여에 적합한 다른 조성물은 화학식 (I)의 화합물과 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 적절한 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산물로 구성되는 입자를 포함한다.
- [0588] "고체 분산물"이란 용어는 적어도 2개 성분을 포함하는 (액체 또는 기체 상태와 대조되는) 고체 상태의 계(system)를 정의하는 것으로, 화학식 (I)의 화합물과 수용성 폴리머의 경우에 하나의 성분은 다른 성분(들)(가소제, 보온제 등과 같은 당업계에서 일반적으로 알려진 추가의 약학적으로 허용가능한 배합제가 포함된다) 전체에 거의 고르게 분산된다. 성분들의 상기한 분산이 열역학에서 정의된 하나의 상으로 화학적 및 물리적으로 균

일 또는 균질하거나 하나의 상으로 구성되는 계라면 이러한 고체 분산물은 "고용체"라 한다. 고용체 내의 성분들은 일반적으로 이들이 투여되는 유기체에서 용이하게 생체내 이용될 수 있기 때문에 고용체가 바람직한 물리적 계이다. 이러한 이점은 아마도 상기 고용체가 위장관액 같은 액체 매질과 접촉할 때 액체 용액을 형성할 수 있다는 용이성으로 설명될 수 있다. 용해의 용이성은 적어도 부분적으로는 고용체로부터 성분들을 용해하는데 필요한 에너지가 결정 또는 미정질 고체상으로부터 성분을 용해하는데 필요한 것 미만이라는 사실에 기인할 수 있다.

[0589] "고체 분산물"이란 용어는 또한 고용체보다 완전하게 균질하지 않은 분산물을 포함한다. 이러한 분산물은 화학적 및 물리적으로 완전하게 균일하지 않거나 하나 이상의 상을 포함한다. 예를 들어, "고체 분산물"이란 용어는 또한 화학식 (I)의 무정형, 미정질 또는 결정성 화합물 또는 무정형, 미정질 또는 결정성 수용성 폴리머, 또는 이들 모두가 수용성 폴리머, 또는 화학식 (I)의 화합물, 또는 화학식 (I)의 화합물과 수용성 폴리머를 포함하는 고용체를 포함하는 다른 상에서 거의 고르게 분산된 도메인 또는 소영역을 가지는 계에 관한 것이다. 상기 도메인은 일부 물리적 특징인 작은 크기에 의해 특징적으로 표시되고, 고체 분산물 전체에 고르게 불규칙적으로 분포된 고체 분산물 내의 영역이다.

[0590] 1000 nm 미만의 유효한 평균 입자크기를 유지하는데 충분한 양으로 표면에 흡착된 표면 개질제를 갖는 나노입자의 형태로 본 발명의 항진균 화합물을 제제화하는 것이 또한 편리할 수 있다. 유용한 표면 개질제는 항진균제의 표면에 물리적으로 부착하지만 항진균제와 화학적으로는 결합하지 않는 것을 포함할 것으로 판단된다.

[0591] 적합한 표면 개질제는 바람직하게 공지된 약학적 유기 및 무기 부형제로부터 선택될 수 있다. 이러한 부형제는 다양한 폴리머, 저분자량 올리고머, 천연 생성물 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 개질제는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다.

[0592] 본 발명의 화합물을 제제화하는 또 다른 흥미로운 방법은 본 발명의 항진균제를 친수성 폴리머에 도입시키고 이 혼합물을 많은 작은 비드상에 코팅 필름으로 적용하여, 편리하게 제조될 수 있고 경구 투여용 약학적 투약 형태를 제조하는데 적합한 조성물을 얻을 수 있는 약학 조성물을 포함한다.

[0593] 상기 비드는 중심의 둥근 또는 구형 코어, 친수성 폴리머와 항진균제의 코팅 필름 및 밀봉-코팅 층을 포함한다.

[0594] 비드의 코어로서 사용하는데 적합한 물질은 약학적으로 허용가능하고 적절한 크기와 견고성을 갖는 한 다양하다. 이러한 물질의 예는 폴리머, 무기 물질, 유기 물질, 및 사카라이드와 그의 유도체이다.

[0595] 투여의 용이성과 복용량의 균일성을 위해 앞서 언급된 약학 조성물을 단위용량 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다.

[0596] 본 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 단위용량 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 필요한 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 내도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 단위용량 형태의 예로는 정제(분할정(scored tablet) 또는 코팅정 포함), 캡슐제, 필제, 좌약제, 분말 팩킷, 웨이퍼, 주사용 용액제 또는 현탁액제, 찻숟가락량 제제, 큰숟가락량(tablespoonful) 제제 등, 및 이들의 분할된 다중회분(segreated multiples)이 있다.

[0597] 본 발명에 따른 화합물은 강력한 경구 투여가능한 화합물이므로 경구적으로 투여하기 위한 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물이 특히 유리하다.

[0598] 이하, 실시예로 본 발명이 설명된다.

[0599] **실험부**

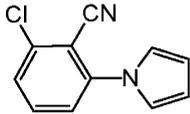
[0600] 이후, 용어 "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고; "LCMS"는 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법을 의미하고; "Pd(OAc)<sub>2</sub>"는 팔라듐(II) 아세테이트를 의미하고; "Et<sub>3</sub>N"은 트리에틸아민을 의미하고; "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 의미하고; "TLC"는 박층 크로마토그래피를 의미하고; "PE"는 석유 에테르를 의미하고; "TFA"는 트리플루오로아세트산을 의미하고; "psi"는 평방 인치당 파운드력을 의미하고; "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고; "r.t."는 실온을 의미하고; "m.p."는 융점을 의미하고; "min"은 분을 의미하고; "h"는 시간을 의미하고; "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고; "EtOH"는 에탄올을 의미하고; "MeOH"는 메탄올을 의미하고; "r.m."은 반응 혼합물(들)을 의미하고; "q.s."는 충분한 양을 의미하고; "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하고; "HOAc"는 아세트산을 의미하고; "DPPP"는 1,1'-(1,3-프로판디일)비스[1,1-디페닐포스핀]을 의미하고;

"HOBT"는 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸을 의미하고; "Me<sub>2</sub>S"는 디메틸 설펜아이드를 의미하고; "EDCI"는 N'-(에틸 카보이미도일)-N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 모노하이드로클로라이드를 의미한다.

[0601] 당업자들이라면 실시예의 일부 반응을 위해 무수 조건이 적용될 필요가 있고/있거나, 불활성 보호 분위기, 예를 들어, N<sub>2</sub> 또는 아르곤 등이 사용되어야 함을 인식할 것이다.

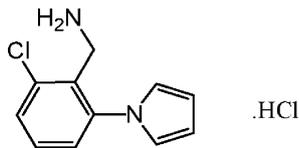
[0602] 실시예 A1

[0603] a) 중간체 1의 제조



[0604] HOAc (100 ml) 중 2-아미노-6-클로로벤조니트릴 (17.72 g, 0.116 mol) 및 테트라하이드로-2,5-디메톡시푸란 (0.116 mol)의 혼합물을 30 분동안 교반하고 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 냉각하고, 증발시켰다. 잔사를 유리 필터상에 실리카겔을 통해 정제하였다 (용리제: DCM). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 EtOH에서 결정화하였다. 수율: 18.83 g의 중간체 1(80% 수율).

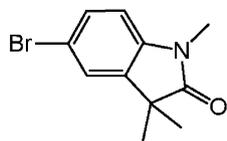
[0606] b) 중간체 2의 제조



[0607] [0608] 보란-디메틸 설펜아이드 (1:1) (2.5 ml의 Me<sub>2</sub>S 중 BH<sub>3</sub> 10 N 용액, 0.0247 mol)를 r.t.에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 THF (20 ml) 중 중간체 1(5.0 g, 0.0247 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 시간동안 가열 환류시켰다. r.t.로 냉각 후, HCl (6 N 수용액; 15 ml)을 적가하였다. 이어서 혼합물을 환류하에 30 분동안 가열하였다. 용액을 0 °C로 냉각한 뒤, NaOH (6 N; q.s.)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 (50 ml x 3), 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 증발시켜 오일을 얻었다. HCl/디옥산 (6 N; 5 ml) 및 디옥산 (20 ml)을 첨가하고, 침전을 여과하여 수집하고, 건조시켰다. 수율: 5.14 g의 중간체 2 (86% 수율; .HCl).

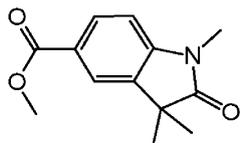
[0609] 실시예 A2

[0610] a) 중간체 3의 제조



[0611] [0612] NaH (광유중 60%; 5.66 g, 141.48 mmol)를 0 °C에서 THF (100 ml) 중 5-브로모-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온 (10.0 g, 47.16 mmol)의 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 30 분동안 교반한 뒤, CH<sub>3</sub>I (21.42 g, 150.91 mmol)를 첨가하였다. r.m.을 0 °C에서 30 분동안 교반하였다. 이어서, H<sub>2</sub>O (2 ml)를 적가하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 H<sub>2</sub>O (q.s.)에 용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 분리한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공중에 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 20/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 9.5 g의 중간체 3 (79% 수율).

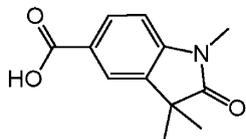
[0613] b) 중간체 4의 제조



[0614]

[0615] Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.31 g, 1.38 mmol)를 MeOH (200 ml) 및 DMF (200 ml) 중 중간체 3 (5.0 g, 19.7 mmol), DPPP (0.568 g, 1.38 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (27 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 용액을 교반하고, 70 °C에서 4 시간동안 CO로 40 psi 까지 가압하였다. 이어서, 혼합물을 r.t.로 냉각하고, H<sub>2</sub>O로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 분리한 유기상을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 진공중에 농축하였다. 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 10/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.4 g의 중간체 4 (52% 수율).

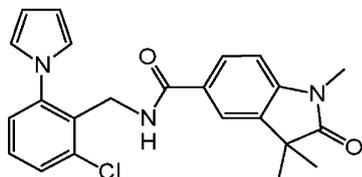
[0616] c) 중간체 5의 제조



[0617]

[0618] EtOH (30 ml) 및 NaOH (2N; 20 ml) 중 중간체 4 (2.4 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 4 시간동안 교반하였다. 이어서, HCl을 pH 1-2이 되도록 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 진공중에 증발시켜 2.1 g의 중간체 5를 백색 고체로 수득하였다 (100% 수율).

[0619] d) 중간체 6의 제조

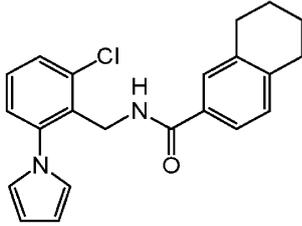


[0620]

[0621] 중간체 5 (1.35 g, 6.17 mmol)를 DCM (30 ml)에 용해시켰다. Et<sub>3</sub>N (4.5 ml, 30.86 mmol), HOBT (0.83 g, 6.17 mmol), EDCI (1.18 g, 6.17 mmol) 및 중간체 2 (1.5 g, 6.17 mmol)를 용액에 첨가하였다. r.m.을 r.t.에서 밤새 교반하고, 혼합물을 농축한 후, 및 H<sub>2</sub>O를 잔사에 첨가하였다 이 수성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 HPLC로 정제하였다 (YMC 칼럼 25 x 150 mm; 이동상: 35%-45% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA); 유량 20 ml/min; 20 min). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.77 g의 중간체 6 (34% 수율).

[0622] 실시예 A3

[0623] 중간체 7의 제조

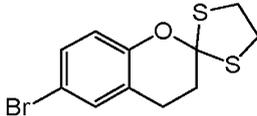


[0624]

[0625] DCM (50 ml) 중 중간체 2 (1.0 g, 4.2 mmol), 5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프탈렌카복실산 (0.88 g, 5.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 ml, 36.2 mmol), HOBT (0.62 g, 4.6 mmol) 및 EDCI (0.96 g, 5.0 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척한 후 (3 x 100 ml), 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사를 MeOH로 세척하였다. 고체를 수집하고, 진공중에 건조시켰다. 수율: 0.9 g의 중간체 7 (59% 수율).

[0626] 실시예 A4

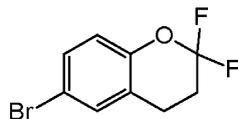
[0627] a) 중간체 8의 제조



[0628]

[0629] DCM (20 ml) 중 1,2-에탄디티올 (1.88 g, 20 mmol)의 혼합물을 -78 °C에서 트리메틸알루미늄 (20 ml)에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 30 분동안 r.t.로 가온하였다. 이어서, 혼합물을 -20 °C로 재냉각하고, DCM (80 ml) 중 6-브로모-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-2-온 (4.54 g, 20 mmol)의 혼합물을 적가하였다. r.m.을 r.t.에서 밤새 교반하고, 빙수에 부어, 산성화하고 (진한 HCl), DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 100/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 3.5 g의 중간체 8 (58% 수율; 백색 고체)을 수득하였다.

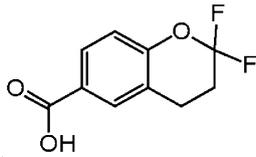
[0630] b) 중간체 9의 제조



[0631]

[0632] 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (8.05 g, 50 mmol, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N · 3HF)를 -78 °C에서 DCM (50 ml) 중 중간체 8 (3.0 g, 10 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어, DCM (30 ml) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸-2,4-이미다졸리딘온 (14.3 g, 50 mmol)을 30 분내에 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2 시간동안 교반하였다. 이어서, 용액을 NaOH (1N, q.s.)로 퀀칭하고, DCM (200 ml)으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2 g의 중간체 9 (80% 수율; 오일).

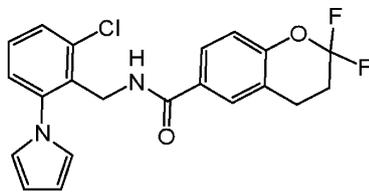
[0633] c) 중간체 10의 제조



[0634]

[0635] Et<sub>3</sub>N (13 ml, 92.4 mmol)을 H<sub>2</sub>O (40 ml) 및 CH<sub>3</sub>CN (100 ml) 중 중간체 9 (2.0 g, 8.03 mmol), DPPP (0.267 g, 0.646 mol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.145 g, 0.646 mol)의 혼합물에 첨가하였다. r.m.을 교반하고, 100 °C에서 24 시간 동안 CO로 4 MPa 까지 가압하였다. 이어, 혼합물을 r.t.로 냉각하고, H<sub>2</sub>O로 희석하였다. 침전을 여과하고, 여액을 HCl로 조절하였다. 침전을 여과하고, H<sub>2</sub>O로 세척한 후, 진공중에 건조시켜 0.3 g의 중간체 10 (17% 수율)을 수득하였다.

[0636] d) 중간체 11의 제조

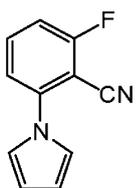


[0637]

[0638] Et<sub>3</sub>N (2 ml, 12.18 mmol), HOBT (0.1 g, 0.77 mmol), EDCI (0.15 g, 0.77 mmol) 및 중간체 2 (0.17 g, 0.7 mmol)를 DCM (15 ml) 중 중간체 10 (0.17 g, 0.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. r.m.을 r.t.에서 밤새 교반하였다. H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 수성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 15/1 내지 10/1). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켜 0.180 g의 중간체 11(64% 수율)을 수득하였다.

[0639] 실시예 A5

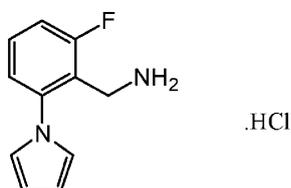
[0640] a) 중간체 12의 제조



[0641]

[0642] DMF (500 ml) 중 2,6-디플루오로벤조니트릴 (27.8 g, 200 mmol), 피롤 (13.4 g, 400 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 g, 600 mmol)의 혼합물을 교반하고, 밤새 80 °C로 가열하였다. 혼합물을 r.t.로 냉각하고, 고체를 여과한 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 5/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 19 g의 중간체 12 (51% 수율; 백색 고체)를 수득하였다.

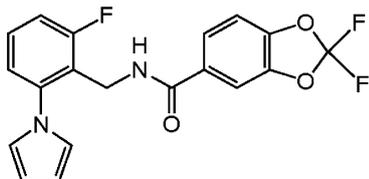
[0643] b) 중간체 13의 제조



[0644]

[0645] 보란-디메틸 설파이드 (1:1) (12 ml의 Me<sub>2</sub>S 중 BH<sub>3</sub> 10 M 용액, 0.120 mol)를 r.t.에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 THF (250 ml) 중 중간체 12 (19 g, 0.102 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 N<sub>2</sub> 하에 가열 환류시켰다. 이어, 혼합물을 빙수조에서 냉각하면서 HCl (6 N; 10 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 재환류시키고, 혼합물을 빙수조에서 냉각하면서 고체 NaOH를 pH>9이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (2 x 300 ml). 유기층을 분리하고, 건조시킨 후 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. HCl/2-프로판올을 사용하여 갈색 잔사를 HCl 염 (1:1)으로 전환시켰다. 수율: 17 g의 중간체 13 (75% 수율; .HCl).

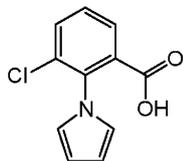
[0646] c) 중간체 14의 제조



[0647] DCM (50 ml) 중 중간체 13 (0.95 g, 4.2 mmol), 2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-카복실산 (1.0 g, 5.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 ml, 36 mmol), HOBT (0.62 g) 및 EDCI (0.95 g)의 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척한 후 (3 x 100 ml), 건조시킨 뒤 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 20/1내지 10/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 0.8 g의 중간체 14 (51% 수율).

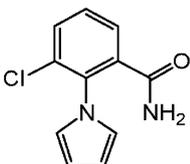
[0649] 실시예 A6

[0650] a) 중간체 15의 제조



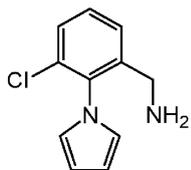
[0651] 디옥산 (300 ml) 중 2-아미노-3-클로로벤조산 (25 g, 145.7 mmol), 테트라하이드로-2,5-디메톡시푸란 (145.7 mmol), 및 4-클로로피리딘 하이드로클로라이드 (1:1)의 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척한 후 (3 x 300 ml), DCM으로 추출하였다 (3 x 200 ml). 분리한 유기상을 건조시킨 후, 진공중에 증발시켰다. 수율: 32 g의 조 중간체 15 (99% 수율)를 얻고, 다음 반응 단계에 그대로 사용하였다.

[0653] b) 중간체 16의 제조



[0654] DMF (300 ml) 중 중간체 15 (32 g, 미정제, 약 145 mmol), HOBT (22.3 g, 165 mmol), EDCI (31.6 g, 165 mmol) 및 NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (35 ml)의 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>O (300 ml)로 퀀칭한 후, 생성물을 여과하였다. 수율: 23 g의 중간체 16 (72% 수율).

[0656] c) 중간체 17의 제조

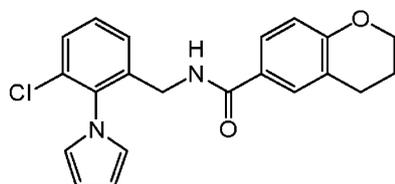


[0657]

[0658] N<sub>2</sub> 분위기하에 반응.

[0659] 중간체 16 (2.0 g, 9.1 mmol)을 THF (50 ml)에 용해시켰다. 용액을 빙수조에서 냉각하면서 LiAlH<sub>4</sub> (1.7 g, 45.5 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 3 시간동안 가열 환류시키고, 용액을 r.t.로 냉각하였다. r.m.을 빙수조에서 냉각하면서 H<sub>2</sub>O (5 ml)를 첨가하였다. EtOAc (50 ml)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 EtOAc (3 x 25 ml)로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 진공중에 증발시켰다. 수율: 1.2 g의 중간체 17 (64% 수율).

[0660] d) 중간체 18의 제조

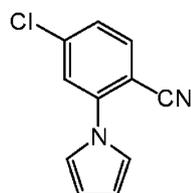


[0661]

[0662] DCM (40 ml) 중 중간체 17 (1.1 g, 5.3 mmol), 3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-6-카복실산 (1.1 g, 6.4 mmol) Et<sub>3</sub>N (7.5 ml, 47.7 mmol), HOBT (0.77 g, 5.7 mmol) 및 EDCI (1.1 g, 5.8 mmol)의 혼합물을 5 시간동안 가열 환류시킨 후, r.t.로 냉각하였다. 용액을 빙수에 부었다. 2 M NaOH 용액을 pH 8 까지 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (3 x 50 ml). 유기층을 합하고, H<sub>2</sub>O로 세척한 후 (3 x 20 ml), 염수로 세척하고 (3 x 20 ml), 건조시킨 뒤 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 HPLC로 정제하였다 (Luna 칼럼 50 x 300 mm; 이동상: 0%-30% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA); 유량 80 ml/min; 25 min). 생성물 분획을 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.8 g의 중간체 18 (41% 수율).

[0663] 실시예 A7

[0664] a) 중간체 19의 제조

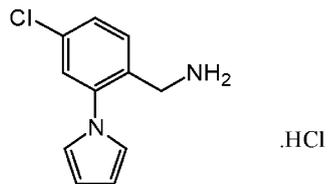


[0665]

[0666] N<sub>2</sub> 분위기하에 반응.

[0667] 테트라하이드로-2,5-디메톡시푸란 (11.1 g, 83.6 mmol)을 아세트산 (45 ml) 중 2-아미노-4-클로로벤조니트릴 (10 g, 65.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 1 시간동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 4/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 13.0 g의 중간체 19 (98% 수율).

[0668] b) 중간체 20의 제조

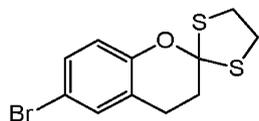


[0669]

[0670] 중간체 19 (13 g, 64.2 mmol)를 THF (80 ml)에 용해시켰다. N<sub>2</sub> 하에서 보란-디메틸 실리카이드 (1:1) (6.9 ml)의 Me<sub>2</sub>S 중 BH<sub>3</sub> 10 M 용액, 69.3 mmol)를 용액에 천천히 첨가하였다. r.m.을 교반하고, 밤새 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 식혔다. MeOH (15 ml)를 혼합물에 첨가하였다 (빙수조에서 냉각하면서). 혼합물을 30 분동안 교반하였다. HCl/MeOH (4 N 용액 15 ml)을 천천히 첨가하였다. 혼합물의 용매를 진공중에 증발시키고, 추가량의 HCl/MeOH (20 ml의 4 N 용액)를 잔사에 첨가하였다 혼합물의 용매를 진공중에 증발시켰다. 조 중간체 20 (15 g)을 다음 반응 단계에 그대로 사용하였다.

[0671] 실시예 A8

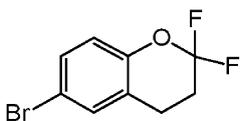
[0672] a) 중간체 21의 제조



[0673]

[0674] DCM (100 ml) 중의 1,2-에탄디티올 (4.7 g, 50 mmol)을 -78 °C에서 트리메틸알루미늄 (50 ml의 톨루엔중 2 M 용액; 100 mmol)에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 30 분동안 r.t.로 가온하였다. 혼합물을 -20 °C로 냉각한 뒤, DCM (200 ml) 중의 6-브로모-3,4-디하이드로-2H-1-벤조피란-2-온 (11.35 g, 50 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수에 부어, 진한 HCl로 산성화하고, DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (구배 용리제: PE/EtOAc 80/1 내지 50/1). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켜 2 g의 중간체 21(15% 수율)을 수득하였다.

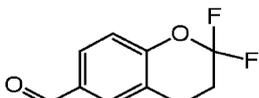
[0675] b) 중간체 22의 제조



[0676]

[0677] -78 °C에서 트리에틸아민 삼(불화수소) (5.36 g, 33.24 mmol)를 DCM (100 ml) 중 중간체 21(2 g, 6.59 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어, DCM (100 ml) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸-2,4-이미다졸리딘디온 (9.54 g, 33.24 mmol)을 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 r.t.에서 2 시간동안 교반하였다 이어서, 혼합물을 고NaOH (1N)로 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (구배 용리제: PE/EtOAc 50/1 - 30/1). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켜 1.1 g의 중간체 22 (69% 수율; 오일)를 수득하였다.

[0678] c) 중간체 23의 제조



[0679]

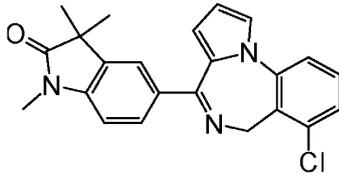
[0680] 무수 조건하의 반응.

[0681] n-헥산중 n-부틸리튬 2.5 M 용액 (4.02 ml, 10 mmol)을 THF (30 ml) 중 중간체 22 (1.25 g, 5.02 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 적가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 2 시간동안 교반하였다. DMF (0.78 ml, 10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭하고, DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 1.0 g의 중간체 23 (100% 수율).

[0682] B. 화합물의 제조

[0683] 실시예 B1

[0684] 화합물 1의 제조

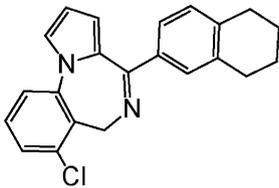


[0685]

[0686] 중간체 6 (0.77 g, 1.88 mmol)을 POCl<sub>3</sub> (5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 교반하고, 밤새 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 냉각하고, H<sub>2</sub>O (q.s.)에 부었다. 수성 혼합물을 NaOH로 pH 7 까지 중화하고, DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (MgSO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사를 이소프로필 에테르로 세척하였다. 고체를 여과하고, 진공중에 건조시켰다. 수율: 0.587 g의 화합물 82 (80% 수율).

[0687] 실시예 B2

[0688] 화합물 21의 제조

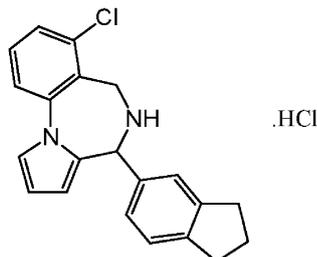


[0689]

[0690] 중간체 7 (0.9 g, 2.5 mmol)을 POCl<sub>3</sub> (12.0 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하고, 빙수에 부었다. 수성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 여액을 진공중에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 10/1 - 5/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 0.450 g의 화합물 21(52% 수율).

[0691] 실시예 B3

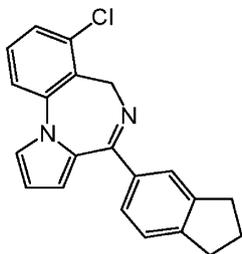
[0692] a) 화합물 12의 제조



[0693]

[0694] EtOH (20 ml) 중 중간체 2 (1.00 g, 0.004 mol) 및 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카복스알데히드 (0.004 mol)의 혼합물을 교반하고, 3 시간동안 환류시켰다. 혼합물을 밤새 결정화하였다. 생성물을 여과하고, EtOH로 3회 세척한 후, 건조시켰다. 수율: 1.02 g의 화합물 12 (69% 수율; .HCl).

[0695] b) 화합물 20의 제조

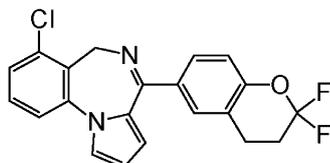


[0696]

[0697] H<sub>2</sub>O (20 ml) 및 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml)의 혼합물을 DCM (10 ml) 중 화합물 12 (0.185 g, 0.0005 mol)의 용액에 첨가하였다. 층을 분리하고, 건조시킨 후, 여과하고, MnO<sub>2</sub> (1.2 g)를 첨가하였다. r.m.을 25 °C에서 96 시간동안 반응시켰다. 침전을 구조토에서 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 정제용 TLC로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 5/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.04 g의 화합물 20 (25% 수율).

[0698] 실시예 B4

[0699] 화합물 69의 제조

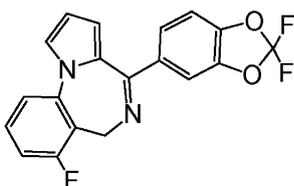


[0700]

[0701] 중간체 11(0.18 g, 0.45 mmol)을 POCl<sub>3</sub> (4 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 교반하고, 밤새 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 냉각하고, H<sub>2</sub>O에 부었다. 수성 혼합물을 NaOH로 pH 7 까지 중화하고, DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 정제용 HPLC로 정제하였다 (Synergy 칼럼 30 x 150 mm; 이동상: 33%-63% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA); 유량 25 ml/min; 19 min). 생성물 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화하였다. 유기층을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.050 g의 화합물 69 (29% 수율).

[0702] 실시예 B5

[0703] 화합물 77의 제조



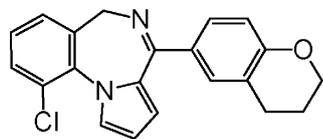
[0704]

[0705] 중간체 14 (0.80 g, 2.1 mmol)를 POCl<sub>3</sub> (3 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하고, 빙수에 부었다. NaOH를 pH 8-9 까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 여액을 진공중에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 10/1 - 5/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 0.5 g의 화합물 77 (67% 수

을).

[0706] 실시예 B6

[0707] 화합물 43의 제조

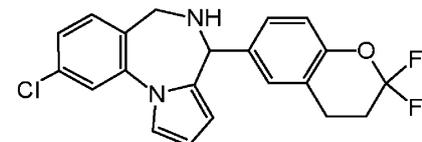


[0708]

[0709] 중간체 18 (0.8 g, 2.18 mmol)을 POCl<sub>3</sub> (5 ml)에 용해시켰다. 용액을 5 시간동안 가열 환류시키고, r.t.로 냉각하였다. 용액을 얼음에 부었다. 2 M NaOH 용액을 pH 8 까지 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (3 x 50 ml). 모아진 유기층을 H<sub>2</sub>O (3 x 20 ml), 염수 (3 x 20 ml)로 세척하고, 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 HPLC로 정제하였다 (Luna 칼럼 50 x 300 mm; 이동상: 35%-50% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA); 유량 80 ml/min; 25 min). 생성물 분획을 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리한 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.560 g의 화합물 43 (74% 수율).

[0710] 실시예 B7

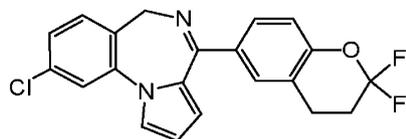
[0711] a) 화합물 84의 제조



[0712]

[0713] 중간체 23 (0.3 g, 1.5 mmol)을 EtOH (1 ml) 중 중간체 20 (0.36 g, 1.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. r.m.을 환류 온도까지 가열하고, 밤새 교반하였다. 용액을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 수집하였다. 여액의 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 HPLC로 정제하였다 (Synergy 칼럼 25 x 150 mm; 이동상: 35%-50% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA); 유량 25 ml/min; 14.4 min). 생성물 분획을 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시킨 후 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.120 g의 화합물 84 (21% 수율).

[0714] b) 화합물 71의 제조



[0715]

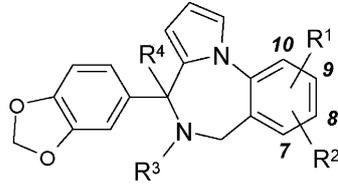
[0716] 화합물 84 (0.120 g, 0.31 mmol)를 DCM (10 ml)에 용해시켰다. MnO<sub>2</sub> (0.27 g, 3.1 mmol)를 용액에 첨가하였다. r.m.을 밤새 교반한 후, 규조토를 통해 여과하였다. 여액을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리제: PE/EtOAc 10/1 내지 5/1). 목적 분획을 수집하고, 용매를 진공중에 증발시켰다. 수율: 0.040 g의 화합물 71(34% 수율).

[0717] 상기 실시예에 기술된 것과 유사한 반응 프로토콜을 사용하여 다음 화합물을 제조하였다. 'Co. No.'는 화합물 번호를 의미한다. 'Pr.'은 화합물이 합성된 프로토콜에 따른 실시예 번호를 나타낸다. 염 형태가 표시되지 않은 경우, 화합물은 자유 염기로 얻어졌다.

[0718] HCl 염 형태는 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 얻었다. 전형적인 과정이 W002/34752호에 기술되었다.

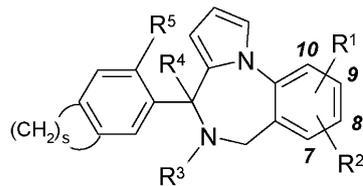
[0719] 표 1a, 1b, 1c 또는 1d에서 입체중심에 대해 특정 입체화학이 표시되지 않은 화합물은 R 및 S 에난티오머의 라세미 혼합물로서 얻어진 것이다.

표 1a:



Co. No.	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	염 형태
2	B3.a	H	H	H	H	.HBr
3	B3.a	7-Cl	H	H	H	
4	B3.a	7-Cl	H	H	H	.HBr
5	B3.a	8-Cl	H	H	H	.HBr
6	B3.a	9-Cl	H	H	H	.HBr
7	B3.a	10-Cl	H	H	H	.HBr
8	B3.a	7-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	.HBr
9	B3.b	H	H	결합		
10	B3.b	7-Cl	H	결합		
11	B3.b	8-Cl	H	결합		

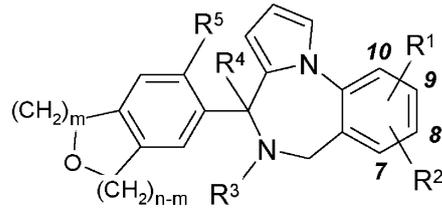
표 1b:



Co. No.	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	s	염 형태
12	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	3	.HCl
13	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	3	.HBr
14	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	.HBr
15	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	4	.HBr
16	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	3	.HCl
17	B3.a	8-Cl	10-Cl	H	H	H	3	.HCl
18	B3.a	7-Cl	8-Cl	H	H	H	3	.HCl
19	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H	H	3	.HCl
20	B3.b	7-Cl	H	결합		H	3	
21	B2	7-Cl	H	결합		H	4	
22	B3.b	7-Cl	8-Cl	결합		H	3	
23	B3.b	7-Cl	9-Cl	결합		H	3	
24	B3.b	7-Cl	10-Cl	결합		H	3	
25	B3.b	8-Cl	10-Cl	결합		H	3	

[0720]

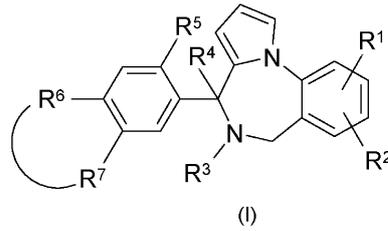
표 1c:



Co. No.	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	m	n	염 형태
26	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	0	2	.HCl
27	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	2	2	.HCl
28	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	1	3	.HCl
29	B3.a	7-F	H	H	H	H	1	3	.HCl
30	B3.a	7-Cl	8-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
31	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
32	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
33	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	2	2	.HCl
34	B3.a	8-Cl	10-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
85	B7.a	9-Cl	H	H	H	H	1	3	
35	B3.b	7-Cl	H	결합		H	0	2	
36	B3.b	7-Cl	H	결합		H	2	2	
37	B3.b	7-Cl	H	결합		H	1	3	
38	B6	7-Cl	H	결합		H	0	3	
39	B6	7-F	H	결합		H	1	3	
40	B3.b 또는 B6	7-F	H	결합		H	0	3	
41	B3.b 또는 B7.b	9-Cl	H	결합		H	1	3	
42	B6	9-Cl	H	결합		H	0	3	
82	B6	10-Cl	H	결합		H	1	3	
43	B6	10-Cl	H	결합		H	0	3	
44	B3.b	7-Cl	8-Cl	결합		H	0	2	
45	B3.b	7-Cl	9-Cl	결합		H	0	2	
46	B6	7-F	9-F	결합		H	0	3	
47	B3.b	7-Cl	10-Cl	결합		H	2	2	
48	B3.b	8-Cl	10-Cl	결합		H	0	2	

[0721]

표 1d:



Co. No.	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup> -R <sup>7</sup> -	염 형태
49	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-	.HBr
50	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-	.HBr
51	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	.HCl
52	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)-	.HCl
53	B3.a	7-F	H	H	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	.HCl
54	B3.a	7-F	9-F	H	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	.HCl
84	B7.a	9-Cl	H	H	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
86	B7.a	10-Cl	H	H	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
87	B3.a	10-Cl	H	H	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	.HCl
55	B3.b	7-Cl	H	결합	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)-	
56	B3.b	7-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
57	B3.b	10-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
58	B2	7-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
59	B2	7-F	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
60	B2	9-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
61	B2	10-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
62	B1	7-Cl	H	결합	H	H	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-	
63	B1	7-F	H	결합	H	H	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-	
64	B1	7-Cl	9-Cl	결합	H	H	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-	
65	B1	7-Cl	H	결합	H	H	-C(=O)-O-CH <sub>2</sub> -	
66	B2	7-Cl	H	결합	H	H	-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
67	B2	9-Cl	H	결합	H	H	-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
68	B2	10-Cl	H	결합	H	H	-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
88	B2	9-F	7-Cl	결합	H	H	-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
69	B4	7-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
70	B3.b	7-F	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
71	B3.b or B7.b	9-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
72	B3.b or B7.b	10-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
73	B3.b	7-F	9-F	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
74	B5	7-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	
75	B5	9-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	
76	B5	10-Cl	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	
77	B5	7-F	H	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	
78	B1	7-F	9-F	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	
79	B1	7-Cl	9-Cl	결합	H	H	-O-CF <sub>2</sub> -O-	

[0722]

Co. No.	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	-R <sup>6</sup> -R <sup>7</sup> -	염 형태
80	B1	7-Cl	H	결합	H	H	-O-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-	
81	B1	7-F	H	결합	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
83	B1	7-Cl	H	결합	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
1	B1	7-Cl	H	결합	H	H	-N(CH <sub>3</sub> )-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	

[0723]

[0724]

C. 분석 결과

[0725]

LCMS - 일반적인 방법

[0726]

펌프, 다이오드-어레이 검출기 (DAD) (사용된 파장 220 nm), 칼럼 히터 및 이하 각 방법에 명시되어 있는 칼럼을 포함하는 Agilent 1100 모듈을 사용하여 HPLC 측정을 수행하였다. 칼럼으로부터의 유동을 Agilent MSD 시리

즈 G1946C 및 G1956A로 분배하였다. MS 검출기에는 API-ES (대기압 전기스프레이 이온화)가 설치되어 있다. 100 내지 1000회 스캔하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 모세 바늘 전압은 양이온화 모드의 경우 2500 V이고 음이온화 모드의 경우 3000 V이었다. 프래그멘테이션 전압(fragmentation voltage)은 50 V이었다. 건조 가스 온도는 10 l/min의 유량으로 350 °C로 유지하였다.

[0727] LCMS 방법 1

[0728] 일반적인 방법 외에: 역상 HPLC를 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 μm 칼럼에서 0.8 ml/min의 유량으로 수행하였다. 두 이동상 (이동상 A: 물+0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴+0.05% TFA)을 사용하였다. 먼저, 100% A를 1 분 유지하였다. 이어, 구배를 40% A 및 60% B로 4 분 적용하고, 2.5 분 유지하였다. 2 μl의 전형적인 주입 부피를 이용하였다. 오븐 온도는 50 °C이었다. (MS 극성: 양).

[0729] LCMS 방법 2

[0730] 일반적인 방법 외에: 역상 HPLC를 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 μm 칼럼에서 0.8 ml/min의 유량으로 수행하였다. 두 이동상 (이동상 A: 물+0.1% TFA; 이동상 B: CH<sub>3</sub>CN+0.05% TFA)을 사용하였다. 먼저, 90% A 및 10% B를 0.8 분 유지하였다. 이어, 구배를 20% A 및 80% B로 3.7 분 적용하고, 3 분 유지하였다. 2 μl의 전형적인 주입 부피를 이용하였다. 오븐 온도는 50 °C이었다. (MS 극성: 양).

[0731] LCMS 방법 3

[0732] 일반적인 방법 외에: 역상 HPLC를 Ultimate XB-C18, 50x2.1 mm 5 μm 칼럼에서 0.8 ml/min의 유량으로 수행하였다. 두 이동상 (이동상 C: 10 mmol/l NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; 이동상 D: CH<sub>3</sub>CN)을 사용하였다. 먼저, 100% C를 1 분 유지하였다. 이어, 구배를 40% C 및 60% D로 4 분 적용하고, 2.5 분 유지하였다. 2 μl의 전형적인 주입 부피를 이용하였다. 오븐 온도는 50 °C이었다. (MS 극성: 양).

[0733] 용점

[0734] 많은 화합물들에 대하여 용점(m.p.)을 Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.에서 구매한 WRS-2A 용점 장치로 측정하였다. 용점은 0.2-5.0 °C/분의 선형 가열속도로 측정되었다. 기재한 값은 녹는 범위이다. 최대 온도는 300 °C였다.

[0735] 분석 측정 결과를 표 2에 나타내었다.

[0736] 표 2: 체류 시간(R<sub>t</sub>)(분), [M+H]<sup>+</sup> 피크(프로톤화된 분자), m.p.(용점, °C). ("n.d."는 측정되지 않음을 의미하고; "dec"는 분해된 것을 의미한다)

Co. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 방법	m.p. (°C)
2	n.d.	n.d.	-	n.d.
3	n.d.	n.d.	-	n.d.
4	n.d.	n.d.	-	n.d.
5	n.d.	n.d.	-	n.d.
6	n.d.	n.d.	-	n.d.
7	n.d.	n.d.	-	n.d.
8	n.d.	n.d.	-	n.d.
9	n.d.	n.d.	-	n.d.
10	n.d.	n.d.	-	n.d.
11	n.d.	n.d.	-	n.d.
12	3.81	335	2	242.7-243.5
13	n.d.	n.d.	-	n.d.
14	n.d.	n.d.	-	n.d.
15	n.d.	n.d.	-	n.d.
16	4.10	369	2	172.5-176.6
17	4.04	369	2	n.d.
18	3.99	369	2	238.8-240.2
19	4.16	369	2	205.7-207.3
20	3.74	333	2	181.3-182.7
21	3.92	347	2	180.0-181.5
22	3.87	367	2	199.3-201.6
23	4.12	367	2	n.d.
24	3.89	367	2	194.0-194.2
25	2.62	367	2	178.5-180.2
26	3.22	337	2	237.9-239.7
27	3.47	337	2	165.1-167.2
28	2.79	351	2	n.d.
29	3.90	335	1	n.d.
30	3.44	371	2	224.9-226.0
31	3.83	371	2	257.7-260.6

Co. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 방법	m.p. (°C)
32	3.69	371	2	n.d.
33	3.62	371	2	262.9-264.4
34	3.75	371	2	261.7-263.6
35	3.17	335	2	206.4-208.9
36	3.42	335	2	180.5-181.2
37	2.78	349	2	190.5-193.4
38	3.23	349	2	>280
39	3.96	333	1	168.6-169.0
40	3.75	333	2	>280
41	3.63	349	2	n.d.
42	3.86	349	2	>280
43	3.79	349	2	103.7-103.7
44	3.39	369	2	n.d.
45	3.80	369	2	190.0-191.8
46	3.70	351	2	n.d.
47	7.06	369	3	203.5-205.2
48	3.65	369	2	102.7-105.6
49	n.d.	n.d.	-	n.d.
50	n.d.	n.d.	-	n.d.
51	2.95	349	2	>280
52	3.04	349	2	n.d.
53	3.21	371	2	n.d.
54	3.29	389	2	n.d.
55	5.86	347	3	214.0-217.0
56	5.89	347	3	226.7-227.6
57	3.41	347	2	n.d.
58	3.04	361	2	209.8-210.7
59	2.93	345	2	n.d.
60	3.70	361	2	>280°C
61	3.65	361	2	n.d.

[0737]

Co. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 방법	m.p. (°C)
62	3.76	349	1	107.9 (dec)
63	3.60	333	1	224.6-246.0
64	3.33	383	2	210.5-212.0
65	3.84	349	1	251.2-253.0
66	3.90	369	2	193.4-193.8
67	3.95	369	2	>280°C
68	3.95	369	2	n.d.
69	4.38	385	1	199.7-201.2
70	3.16	369	2	158.9-159.3
71	3.99	385	2	n.d.
72	3.88	385	2	n.d.
73	3.88	387	2	n.d.

Co. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 방법	m.p. (°C)
74	3.66	373	2	184.9-186.0
75	4.39	373	1	151.3-152.7
76	4.34	373	1	139.3-141.1
77	3.39	357	2	n.d.
78	3.46	375	2	n.d.
79	3.61	407	2	85.3-87.3
80	4.15	364	1	218.6-221.0
81	3.36	332	2	164.0-165.4
82	6.00	349	3	n.d.
83	4.63	348	2	n.d.
88	3.84	387	2	170.2-171.8
l	3.49	390	2	233.7-235.1

[0738]

[0739]

<sup>1</sup>H NMR

[0740]

많은 화합물들에 대하여, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 표준 펄스(pulse) 시퀀스로, 각각 300 MHz, 400 MHz 및 600 MHz에서 작동하는 Bruker DPX-300, Bruker DPX-400 또는 Bruker DPX-600 분광계에서 용매로서 클로로포름-d(중수소화 클로로포름, CDCl<sub>3</sub>) 또는 DMSO-d<sub>6</sub> (중수소화 DMSO, 디메틸-d<sub>6</sub> 설폭사이드)를 사용하여 기록하였다. 화학적 시프트(δ)는 내부 표준으로 사용된 테트라메틸실란(TMS)에 대해 백만분율(ppm)로 나타내었다.

[0741]

화합물 17: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.04 (quin, J=7.4 Hz, 2 H), 2.79 - 2.97 (m, 4 H), 3.59 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 5.92 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 6.27 (t, J=3.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=3.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.51(d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H),

7.78 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 10.01(br. s, 1 H), 10.62 (br. s, 1 H).

- [0742] 화합물 20:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.99 - 2.13 (m, 2 H) 2.79 - 2.97 (m, 4 H) 4.15 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 6.43 (br. s., 1 H) 6.51(br. s., 1 H) 7.18 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.36 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H).
- [0743] 화합물 22:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.80 - 2.98 (m, 4 H) 4.19 (br. s., 1 H) 5.52 (br. s., 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.53 (br. s., 1 H) 7.21(m, J=9.2, 9.2 Hz, 2 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.43 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H).
- [0744] 화합물 23:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.08 (quin, J=7.4 Hz, 2 H) 2.80 - 3.02 (m, 4 H) 4.11(br. s., 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 6.46 (br. s., 1 H) 6.54 (br. s., 1 H) 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.31(br. s., 1 H) 7.36 - 7.40 (m, 1 H) 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H).
- [0745] 화합물 24:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.02 (quin, J=7.4 Hz, 2 H) 2.78 - 2.99 (m, 4 H) 3.94 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 5.20 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 6.43 - 6.48 (m, 1 H) 6.48 - 6.52 (m, 1 H) 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.53- 7.60 (m, 2 H) 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.66 - 7.69 (m, 1 H).
- [0746] 화합물 25:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.08 (quin, J=7.4 Hz, 2 H) 2.91(m, J=8.0, 8.0, 8.0 Hz, 4 H) 4.23 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=11.0 Hz, 1 H) 6.39 (t, J=3.0 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.51(d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H).
- [0747] 화합물 27:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.22 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 3.83 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 4.57 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 5.15 (br. s., 1 H), 5.88 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.29 (t, J=3.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31(d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.58 - 7.74 (m, 3 H), 10.21(br. s, 1 H), 10.56 (br. s, 1 H).
- [0748] 화합물 28:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.71 - 2.86 (m, 2 H), 3.83 (br. s, 1 H), 3.88 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 4.53 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 5.16 (br. s, 1 H), 5.90 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.28 (t, J=3.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.67 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 10.05 (br. s, 1 H), 10.40 (br. s, 1 H).
- [0749] 화합물 31:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.14 - 3.30 (m, 2 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 4.49 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 4.59 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 5.17 - 5.25 (m, 1 H), 5.93 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 6.30 (t, J=3.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.51(m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.78 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 10.08 (br. s, 1 H), 10.41(br. s, 1 H).
- [0750] 화합물 36:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.21(t, J=8.7 Hz, 2 H), 4.14 (br. s, 1 H), 4.57 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 5.47 (br. s, 1 H), 6.37 - 6.47 (m, 1 H), 6.47 - 6.59 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.21(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 (d, J=7.0 Hz, 1 H).
- [0751] 화합물 37:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.88 (br. s, 2 H), 3.97 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 4.16 (br. s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 5.49 (br. s, 1 H), 6.42 - 6.48 (m, 1 H), 6.48 - 6.55 (m, 1 H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.38 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H).
- [0752] 화합물 39:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.87 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.96 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 4.61(br. s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 6.44 (dd, J=3.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.51(dd, J=3.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.27 - 7.38 (m, 2 H), 7.45 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.51(s, 1 H).
- [0753] 화합물 42:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.01(quin, J=6.4 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.5 Hz, 2 H)

4.21(t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.80 (br. s., 1 H) 6.45 (t, J=3.3 Hz, 1 H) 6.54 (dd, J=305.0, 1.3 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 3 H) 7.47 (s, 1 H).

[0754] 화합물 43:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.70 - 2.91(m, 2 H) 4.17 - 4.22 (m, 2 H) 4.24 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 6.40 (dd, J=3.8, 3.0 Hz, 1 H) 6.51(dd, J=3.8, 1.8 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 7.41(dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.53 (ddd, J=3.3, 2.1, 1.8 Hz, 2 H).

[0755] 화합물 44:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.20 - 3.38 (m, 2 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.66 - 4.80 (m, 2 H) 5.68 (br. s., 1 H) 6.69 - 6.80 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.75 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 1 H).

[0756] 화합물 45:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.22 (t, J=9.5 Hz, 2 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.62 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 5.41(br. s., 1 H) 6.47 (t, J=2.8 Hz, 1 H) 6.56 (br. s., 1 H) 6.74 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.66 (br. s., 1 H).

[0757] 화합물 46:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.00 (qd, J=6.2, 4.5 Hz, 2 H), 2.79 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.03 (br. s, 1 H), 4.20 (dd, J=5.8, 4.5 Hz, 2 H), 5.19 (br. s, 1 H), 6.45 (dd, J=3.8, 2.9 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J=3.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.81(td, J=9.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.92 (dt, J=9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=2.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

[0758] 화합물 47:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.21(t, J=8.6 Hz, 2 H), 4.03 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 4.57 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 5.39 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 6.34 - 6.45 (m, 1 H), 6.51(dd, J=3.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.48 (dd, J=2.7, 1.4 Hz, 1 H).

[0759] 화합물 53:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 2.42 - 2.48 (m, 2 H), 2.86 - 3.06 (m, 2 H), 3.72 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 4.43 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 5.90 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.29 (t, J=3.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 3 H), 10.30 (br. s., 1 H), 10.62 (br. s., 1 H).

[0760] 화합물 55:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.71 - 2.76 (m, 2 H), 3.15 - 3.26 (m, 2 H), 5.39 (br. s, 2 H), 6.49 - 6.54 (m, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 7.27 - 7.31(m, 1 H), 7.34 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1 H).

[0761] 화합물 56:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.61 - 2.83 (m, 2 H) 3.02 - 3.27 (m, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 5.51(br. s., 1 H) 6.37 - 6.60 (m, 2 H) 7.27 - 7.44 (m, 4 H) 7.63 - 7.78 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H).

[0762] 화합물 57:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.61 - 2.81(m, 2 H) 3.03 - 3.28 (m, 2 H) 4.31(d, J=10.9 Hz, 1 H) 4.89 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 6.40 - 6.46 (m, 1 H) 6.46 - 6.51(m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.2 Hz, 1 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.69 - 7.84 (m, 2 H) 7.91(s, 1 H).

[0763] 화합물 58:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.15 (quin, J=6.3 Hz, 2 H), 2.68 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 2.99 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 4.20 (br. s, 1 H), 5.54 (br. s, 1 H), 6.44 - 6.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.29 (m, 1 H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=2.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.01(d, J=8.1 Hz, 1 H).

[0764] 화합물 59:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.14 (m, 2 H), 2.67 (dd, J=7.3, 5.8 Hz, 2 H), 2.98 (t,

J=6.0 Hz, 2 H), 4.72 (br. s., 2 H), 6.45 (dd, J=3.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J=3.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.33 (td, J=8.2, 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=2.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1 H).

- [0765] 화합물 60:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.14 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.63 - 2.73 (m, 2 H) 2.99 (t, J=5.9 Hz, 2 H) 4.63 (br. s., 2 H) 6.43 - 6.52 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=2.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 8.01(d, J=8.0 Hz, 1 H)
- [0766] 화합물 61:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.13 (quin, J=6.3 Hz, 2 H), 2.63 - 2.70 (m, 2 H), 2.91 - 3.05 (m, 2 H), 4.28 (d, J=11.1 Hz, 1 H), 4.86 (d, J=11.1 Hz, 1 H), 6.41(dd, J=3.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J=3.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=2.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.01(d, J=8.1 Hz, 1 H).
- [0767] 화합물 63:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 4.62 (br. s, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.44 - 6.50 (m, 2 H), 7.08 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.35 (td, J=8.2, 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 7.51(d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.15 - 8.21(m, 2 H).
- [0768] 화합물 64:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 4.12 (br. s., 1 H) 5.27 (br. s., 1 H) 5.48 (s, 2 H) 6.47 - 6.61(m, 2 H) 7.65 - 7.78 (m, 3 H) 7.86 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1 H).
- [0769] 화합물 65:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 4.26 (br. s, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 5.50 (br. s, 1 H), 6.37 - 6.62 (m, 2 H), 7.27 - 7.47 (m, 4 H), 7.79 - 7.98 (m, 3 H).
- [0770] 화합물 66:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.60 (tt, J=13.9, 6.9 Hz, 2 H), 3.04 (br. s, 2 H), 4.18 (br. s, 1 H), 5.52 (br. s, 1 H), 6.39 - 6.54 (m, 2 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.31(t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.51(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H).
- [0771] 화합물 67:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.50 - 2.73 (m, 2 H) 2.97 - 3.17 (m, 2 H) 4.64 (br. s., 2 H) 6.43- 6.51(m, 2 H) 7.29 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=2.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.65 (br. s., 1 H).
- [0772] 화합물 68:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.54 - 2.68 (m, 2 H) 2.99 - 3.13 (m, 2 H) 4.30 (d, J=11.0 Hz, 1 H) 4.89 (d, J=11.5 Hz, 1 H) 6.45 (t, J=2.9 Hz, 1 H) 6.53 (br. s., 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.76 (m, J=7.8 Hz, 2 H).
- [0773] 화합물 69:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.34 (tdd, J=7.8, 7.8, 7.7, 7.4 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 4.17 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 6.42 - 6.47 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.20 - 7.42 (m, 4 H) 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.61(s, 1 H).
- [0774] 화합물 70:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.28 - 2.39 (m, 2 H), 2.98 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.15 (br. s, 1 H), 5.20 (br. s, 1 H), 6.44 (dd, J=3.9, 2.9 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=3.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=2.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.32 (td, J=8.2, 5.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=2.3 Hz, 1 H).
- [0775] 화합물 71:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.34 (quin, J=7.7 Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 4.38 (br. s, 1 H), 4.75 (br. s, 1 H), 6.44 - 6.48 (m, 1 H), 6.48 - 6.52 (m, 1 H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H).
- [0776] 화합물 72:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.34 (quin, J=7.8 Hz, 2 H), 2.89 - 3.08 (m, 2 H), 4.25

(d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 6.41(t, J=3.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H).

[0777] 화합물 79: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.11(br. s, 1 H), 5.43 (br. s, 1 H), 6.45 - 6.49 (m, 1 H), 6.49 - 6.54 (m, 1 H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

[0778] 화합물 80: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.47 (s, 3 H), 4.21(br. s, 1 H), 5.58 (br. s, 1 H), 6.50 - 6.58 (m, 1 H), 6.65 (br. s, 1 H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.31(m, 1 H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 3 H), 7.73 (br. s, 1 H).

[0779] 화합물 81: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.78 (s, 3 H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 3.37 (t, J=8.3 Hz, 2 H), 4.06 (br. s, 1 H), 5.23 (br. s, 1 H), 6.35 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J=3.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=3.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.03 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.41(dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

[0780] 화합물 82: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 3.97 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 4.27 (d, J=11.0 Hz, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 4.83 (d, J=11.5 Hz, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 (br. s., 1 H) 6.99 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H).

[0781] D. 약물학적 실시예

[0782] 실시예 D.1 : 시험관 내 항진균 활성 측정

[0783] 표준 감수성 스크린을 96-웰 플레이트(U자형 바닥, Greiner Bio-One)에서 수행하였다. 100% DMSO로 20 mM 화합물 저장용액의 연속 희석물(2배 또는 4배)을 만들고 물로 중간 희석 단계를 수행하였다. 이후, 연속 희석물(10 μl)을 4 °C, 암소에서 최대 2주 동안 저장할 수 있는 시험 플레이트에 스팟하였다. 최고 시험(in-test) 농도로서 64 μM과 함께 충분히 넓은 투여 범위가 포함되었다. 배양배지 RPMI-1640에 L-글루타민, 2% 글루코스를 보충하고 pH 7.0 ± 0.1의 3-(N-모폴리노)-프로판설폰산 (MOPS)으로 완충시켰다.

[0784] 상이한 진균종/단리물(표 3a)을 극저온냉동(cryopreserved)하여 사용하기 직전에 배지에서 1/1000 희석하였다. 이후, 10<sup>3</sup> 콜로니 형성단위(cfu)를 함유하는 200 μl의 표준 접종원을 각 웰에 첨가하였다. 양성 대조군(100% 증식 = 항진균제가 없는 진균 배양물)과 음성 대조군(0% 증식 = RPMI-MOPS 배지)을 각 플레이트에 포함시켰다. 최적의 인큐베이션 시간과 온도는 진균의 종에 따라 다르며 효모(37 °C)에 대한 24시간부터 피부사상균(27 °C)에 대한 1주 이상까지 다양하였다. 진균 증식의 저해는 각 웰에 10 μl의 0.005% (w/v) 레사주린(resazurin) (Sigma Aldrich)을 첨가한 후에 측정하였으며, 이는 생세포가 비형광성 블루 레사주린을 핑크와 형광 레소루핀(resorufin)으로 전환하여 추가의 인큐베이션 기간(표 3a에 언급된 'resa' 시간) 후에 형광판독(λ<sub>ex</sub> 550 nm 및 λ<sub>em</sub> 590 nm) 할 수 있다는 원리에 기초한다. 결과를 표 3b에서 pIC<sub>50</sub>값으로 나타내었다.

[0785] 표 3a: 상이한 진균종에 대한 인큐베이션 조건. 'Resa 시간'은 레사주린을 시험 시스템에 첨가한 후의 추가 인큐베이션 시간을 나타낸다.

종	온도 (°C)	시간	Resa 시간
<i>Microsporium canis</i>	27	9 일	24 시간
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	27	7 일	24 시간
<i>Trichophyton rubrum</i>	27	7 일	24 시간
<i>Scedosporium apiospermum</i>	37	48 시간	17 시간
<i>Scedosporium prolificans</i>	37	48 시간	17 시간
<i>Sporothrix schenkii</i>	27	4 일	24 시간
<i>Aspergillus fumigatus</i>	27	48 시간	17 시간
<i>Candida parapsilosis</i>	37	24 시간	4 시간
<i>Cryptococcus neoformans</i>	37	24 시간	4 시간
<i>Rhizopus oryzae</i>	37	24 시간	6 시간
<i>Rhizomucor miehei</i>	37	48 시간	17 시간

[0786]

[0787] 표 3b: 시험관 내에서 시험 화합물의 활성

[0788] ('n.d.'는 측정되지 않았음을 의미하고; 'Inf.'는 감염을 의미하며; 값은 pIC<sub>50</sub>값이다)

Inf. 'A': *Sporothrix schenkii* B62482      Inf. 'G': *Trichophyton mentagrophytes* B70554  
 Inf. 'B': *Microsporium canis* B68128      Inf. 'H': *Scedosporium apiospermum* IHEM3817  
 Inf. 'C': *Trichophyton rubrum* B68183      Inf. 'I': *Scedosporium prolificans* IHEM21157  
 Inf. 'D': *Candida parapsilosis* B66126      Inf. 'J': *Rhizopus oryzae* IHEM5223  
 Inf. 'E': *Aspergillus fumigatus* B42928      Inf. 'K': *Rhizomucor miehei* IHEM13391  
 Inf. 'F': *Cryptococcus neoformans*  
 B66663

Co. No.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
3	<4.19	4.91	4.47	<4.19	<4.19	4.30	4.71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	<4.19	5.09	5.70	<4.19	<4.19	4.38	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	<4.19	4.42	4.96	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17	<4.19	<4.19	5.70	<4.19	5.46	<4.19	4.71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25	5.70	6.08	6.10	<4.19	6.81	6.00	6.42	<4.19	n.d.	<4.19	4.40
12	4.19	6.42	6.86	6.24	6.82	5.52	7.23	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19
13	5.15	6.36	6.47	5.52	5.70	5.30	6.95	4.52	5.72	<4.19	<4.19
18	<4.19	4.62	5.70	<4.19	4.67	<4.19	5.26	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	<4.49	5.52	6.00	<4.49	4.85	5.60	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
20	5.70	6.89	7.15	6.47	6.57	6.42	n.d.	5.05	6.07	<4.95	4.86
34	<4.19	5.70	5.70	<4.19	<4.19	5.52	4.96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
48	5.40	6.30	6.78	<4.19	5.00	5.70	6.29	4.94	5.79	<4.19	<4.19

[0789]

Co. No.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
26	<4.19	6.00	6.25	4.25	4.85	<4.19	5.70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
30	<4.19	6.00	5.22	<4.19	<4.19	5.22	5.00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	<4.19	5.30	5.40	<4.19	<4.19	4.64	4.47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	4.21	5.00	5.15	<4.19	<4.19	5.10	4.50	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	<4.19	4.66	5.22	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	<4.19	5.11	5.05	<4.19	<4.19	4.42	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
49	<4.19	5.05	5.10	<4.19	<4.19	4.34	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50	<4.19	4.92	5.52	<4.19	<4.19	4.74	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14	<4.19	5.10	5.52	<4.19	<4.19	4.82	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	<4.19	<4.19	5.40	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
31	<4.19	5.52	6.00	<4.19	<4.19	<4.19	5.80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
16	<4.19	5.00	5.40	<4.19	<4.19	<4.19	4.52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
19	<4.19	5.40	6.00	<4.19	4.96	5.70	5.63	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45	5.52	6.59	6.48	5.10	6.00	6.00	6.48	4.49	5.21	<4.19	<4.19
24	<4.49	5.05	5.40	<4.49	<4.49	<4.49	5.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23	4.47	6.00	6.17	5.70	6.04	6.34	6.10	4.62	6.22	<4.19	<4.19
44	5.30	5.30	5.30	4.92	<4.19	5.15	5.10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	4.85	6.00	6.36	5.70	5.70	5.30	6.10	4.41	5.89	<4.19	4.27
32	<4.19	5.52	5.22	<4.19	<4.19	4.64	4.92	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10	<4.19	5.00	5.70	<4.19	<4.19	4.48	5.30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	n.d.										
9	n.d.										
27	<4.19	5.15	6.32	<4.19	<4.19	<4.19	4.96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33	<4.19	5.52	5.15	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	4.89	6.17	6.88	4.68	5.70	4.30	6.62	5.55	5.92	<4.19	<4.19
47	<4.19	5.40	5.92	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
62	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1	<4.19	5.03	5.10	<4.19	5.65	5.37	4.58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	5.86	6.31	6.77	5.85	7.33	6.47	6.22	6.92	7.40	5.70	6.03
65	5.11	5.69	5.74	5.29	6.43	4.99	5.72	6.12	6.23	<4.19	<4.19
64	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
74	<4.19	6.87	7.39	<4.19	7.08	<4.19	6.58	5.5	7.05	<4.19	<4.19
78	5.28	6.26	6.85	5.64	6.44	<4.19	6.24	4.19	5.98	<4.19	<4.19
77	5.45	6.87	7.71	5.47	7.25	5.27	6.94	4.65	5.76	4.92	<4.19
80	5.04	5.80	5.94	4.65	6.25	<4.19	5.27	4.25	4.65	<4.19	<4.19
52	<4.19	<4.80	4.55	<4.19	<4.19	<4.19	4.31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
55	<4.19	5.41	5.71	<4.19	<4.19	<4.19	4.60	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
51	4.46	5.59	5.84	4.91	5.24	4.74	5.32	4.67	5.32	<4.19	4.29
79	4.90	6.28	6.29	5.62	5.71	5.60	5.79	5.72	5.98	<4.19	<4.19
63	<4.19	4.26	5.13	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	6.03	5.8	<4.19	<4.19
56	5.65	6.77	6.74	5.54	6.44	5.88	6.25	6.35	6.96	<4.19	5.32
58	5.67	6.78	6.69	<4.19	6.87	6.38	6.49	5.23	5.03	4.31	5.16
59	5.37	6.43	6.89	5.56	6.40	5.95	6.47	6.13	5.83	<4.89	5.83
81	4.49	5.28	5.65	4.60	4.39	5.29	4.90	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

[0790]

Co. No.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
69	5.98	6.89	6.91	6.15	6.89	7.02	6.42	6.64	6.15	5.92	6.33
28	<4.19	6.24	6.66	5.53	5.99	4.71	6.29	4.97	4.63	<4.19	4.39
29	<4.19	<4.19	4.44	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	4.95	6.36	6.89	5.83	6.77	5.21	6.54	5.40	5.76	<4.19	4.38
37	5.26	6.62	6.89	5.79	6.77	5.88	6.47	4.48	5.85	<4.19	<4.19
75	4.85	5.74	6.85	5.09	6.24	5.84	6.42	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19
76	5.69	6.70	6.82	5.18	5.94	5.82	6.38	5.13	5.04	4.57	4.98
68	<4.19	<4.19	<4.19	<4.19	4.19	<4.19	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
61	4.50	<4.19	4.31	5.36	4.49	5.09	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	4.52	<4.19	<4.19	5.44	<4.19	5.15	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
41	<4.19	4.48	<4.19	5.60	<4.19	4.52	4.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
67	5.10	5.09	<4.19	5.90	5.10	5.36	5.09	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
66	4.46	4.49	<4.19	5.55	5.09	6.11	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	<4.19	4.49	<4.19	5.56	<4.19	5.87	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
46	4.49	4.48	4.44	5.79	4.49	5.49	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
38	n.d.										
54	<4.19	5.09	5.10	<4.19	<4.19	5.11	4.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
53	<4.19	4.49	4.50	<4.19	4.97	4.87	4.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
42	5.10	4.49	<4.19	5.63	<4.19	6.82	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
73	4.50	5.03	4.49	5.67	<4.19	5.33	4.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
70	<4.19	4.19	<4.19	6.12	<4.19	6.02	<4.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
43	6.04	6.80	6.89	5.36	6.85	6.68	6.66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
71	5.71	6.21	6.57	5.09	6.66	7.00	6.51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
72	5.58	6.39	6.39	4.96	6.21	6.42	5.79	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
57	5.65	5.70	5.80	<4.19	5.62	5.23	5.40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	5.06	5.69	5.95	4.77	5.56	5.26	5.56	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
83	5.14	5.66	5.71	5.28	5.89	5.57	5.06	4.76	5.85	<4.19	<4.19
88	4.27	6.27	6.35	<4.19	6.38	6.39	6.06	6.77	5.59	<4.19	<4.19

[0791]

[0792] E. 조성물 실시예

[0793] 본 실시예에서 사용되는 "활성 성분"이란 입체화학적 이성체를 포함한 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이들의 염 또는 용매화물; 특히 예시된 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0794] 실시예 E1: 주사 용액

[0795] 1.8 그램의 메틸 4-하이드록시벤조에이트 및 0.2 그램의 수산화나트륨을 주사용의 약 0.5 l 비등수에 용해시켰다. 약 50 °C로 냉각한 후, 교반하면서 0.05 그램의 프로필렌 글리콜 및 4 그램의 활성 성분을 첨가했다. 용액을 실온으로 냉각시키고 1 l가 되기에 적당한 양의 주사용수를 보충하여 활성 성분 4 mg/ml를 포함하는 용액을 얻었다. 용액을 여과에 의해 멸균시키고 멸균 용기에 채웠다.

[0796] 실시예 E2 : 손발톱처리용(Transungual) 조성물

[0797] 0.144 g의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9 g의 NaCl 및 0.528 g의 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O를 800 ml의 H<sub>2</sub>O에 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. NaOH로 pH를 7.4로 조절한 후, 500 mg의 NaN<sub>3</sub>를 첨가하였다. 에탄올(42 v/v%)을 첨가하고, HCl로 pH를 2.3으로 조절하였다. 활성 성분 15 mg을 2.25 ml의 PBS(인산염 완충 식염수)/에탄올(42%; pH 2.3)에 첨가하고, 혼합물을 교반한 후, 초음파처리하였다. 0.25 ml의 PBS/에탄올(42%; pH 2.3)을 첨가하고, 혼합물을 더 교반한 후, 모든 활성 성분이 용해될 때까지 초음파처리하여 목적하는 손발톱처리용 조성물을 얻었다.

[0798] 실시예 E3: 경구 드립

[0799] 500 그램의 A.I.를 0.5 l의 수산화나트륨 용액 및 1.5 l의 폴리에틸렌 글리콜에 60-80 °C에서 용해시켰다. 30-40 °C로 냉각시킨 후, 35 l의 폴리에틸렌 글리콜을 첨가하고 혼합물을 잘 교반하였다. 이후, 2.5 l의 정제수 중의 소듐 사카린 1750 그램의 용액을 첨가하고, 교반하면서 2.5 l의 코코아 향미제 및 폴리에틸렌 글리콜 적량을

50 l의 부피가 되게 첨가하여 10 mg/ml의 활성 성분을 포함하는 경구 드롭 용액을 얻었다. 얻어진 용액을 적당한 용기에 충전하였다.

[0800] 실시에 E4: 캡슐

[0801] 20 그램의 A.I., 6 그램의 소듐 라우릴 설페이트, 56 그램의 전분, 56 그램의 락토스, 0.8 그램의 콜로이드성 이산화규소, 및 1.2 그램의 마그네슘 스테아레이트를 격렬하게 함께 교반하였다. 이어, 생성된 혼합물을 각각 20 mg의 활성 성분을 포함하는 1000 개의 적합한 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

[0802] 실시에 E5: 필름-코팅된 정제

[0803] 정제 코어의 제조

[0804] 100 그램의 A.I., 570 그램의 락토스 및 200 그램의 전분의 혼합물을 잘 혼합한 후, 약 200 ml의 물 중의 5 그램 소듐 도데실 설페이트 및 10 그램 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 습윤화시켰다. 습윤 분말 혼합물을 체에 내리고, 건조시켜서, 다시 체에 내렸다. 이어서 100 그램의 미세결정성 셀룰로스 및 15 그램의 수소화 식물성 오일을 첨가하였다. 전체를 잘 혼합하고, 정제로 압축하여 각각 10 mg의 활성 성분을 함유하는 10,000개의 정제를 얻었다.

[0805] 코팅

[0806] 75 ml 변성 에탄올 중의 10 그램 메틸 셀룰로스의 용액에 150 ml 디클로로메탄 중의 5 그램 에틸 셀룰로스의 용액을 첨가하였다. 이어서 75 ml의 디클로로메탄 및 2.5 ml의 1,2,3-프로판트리올을 첨가하였다. 10 그램의 폴리 에틸렌 글리콜을 용융시키고, 75 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 후자 용액을 전자에 첨가하고, 이어서 2.5 그램의 마그네슘 옥타데카노에이트, 5 그램의 폴리비닐피롤리돈 및 30 ml의 진한색 현탁액을 첨가하고, 전체를 균질화시켰다. 코팅 장치 중에서 정제 코어에 상기 얻은 혼합물을 코팅하였다.

[0807] 실시에 E6: 2% 크림

[0808] 스테아릴 알콜(75 mg), 세틸 알콜(20 mg), 소르비탄 모노스테아레이트(20 mg) 및 이소프로필 미리스테이트(10 mg)를 이중벽 자켓 용기에 도입하고, 혼합물이 완전히 용융될 때까지 가열하였다. 이 혼합물을 액체용 균질화기를 사용하면서 별도로 준비한 정제수, 프로필렌 글리콜(200 mg) 및 폴리소르베이트 60(15 mg)의 70 내지 75 °C의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 계속 혼합하면서 25 °C 이하로 냉각시켰다. 다음으로, A.I.(20 mg), 폴리소르베이트 80(1 mg) 및 1 g이 되도록 하는 적당량의 정제수 용액 및 정제수 중 무수 소듐 설페이트(2 mg)의 용액을 계속 혼합하면서 에멀전에 첨가하였다. 크림을 균질화하고 적당한 튜브에 충전하였다.

[0809] 실시에 E7: 2% 크림

[0810] A.I.(2 g), 포스파티딜 콜린(20 g), 콜레스테롤(5 g) 및 에틸 알콜(10 g)의 혼합물을 교반하고, 용액이 될 때까지 55-60 °C에서 가열한 후, 균질화시키면서 정제수(100 g까지) 중의 메틸 파라벤(0.2 g), 프로필 파라벤(0.02 g), 디소듐 에테데이트(0.15 g) 및 염화나트륨(0.3 g)의 용액에 첨가하였다. 정제수 중의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(1.5 g)를 첨가하고, 팽창이 완료될 때까지 혼합을 계속하였다.